ISSN 0367-3014



издается с 1952 года

ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

www.rusvrach.ru

FARMATSIYA

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

25–26 апреля 2016 г.

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**VI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»**

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ

«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

25-26 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА

УДК 615.15+661.12
С11

С11

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. – 1000 с.

Сборник содержит статьи студентов, аспирантов, соискателей, стажеров-исследователей, молодых ученых ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России и других фармацевтических, медицинских и технических вузов Российской Федерации и ряда других государств, представленные на VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», 25-26 апреля 2016 г.

УДК 615.15+661.12

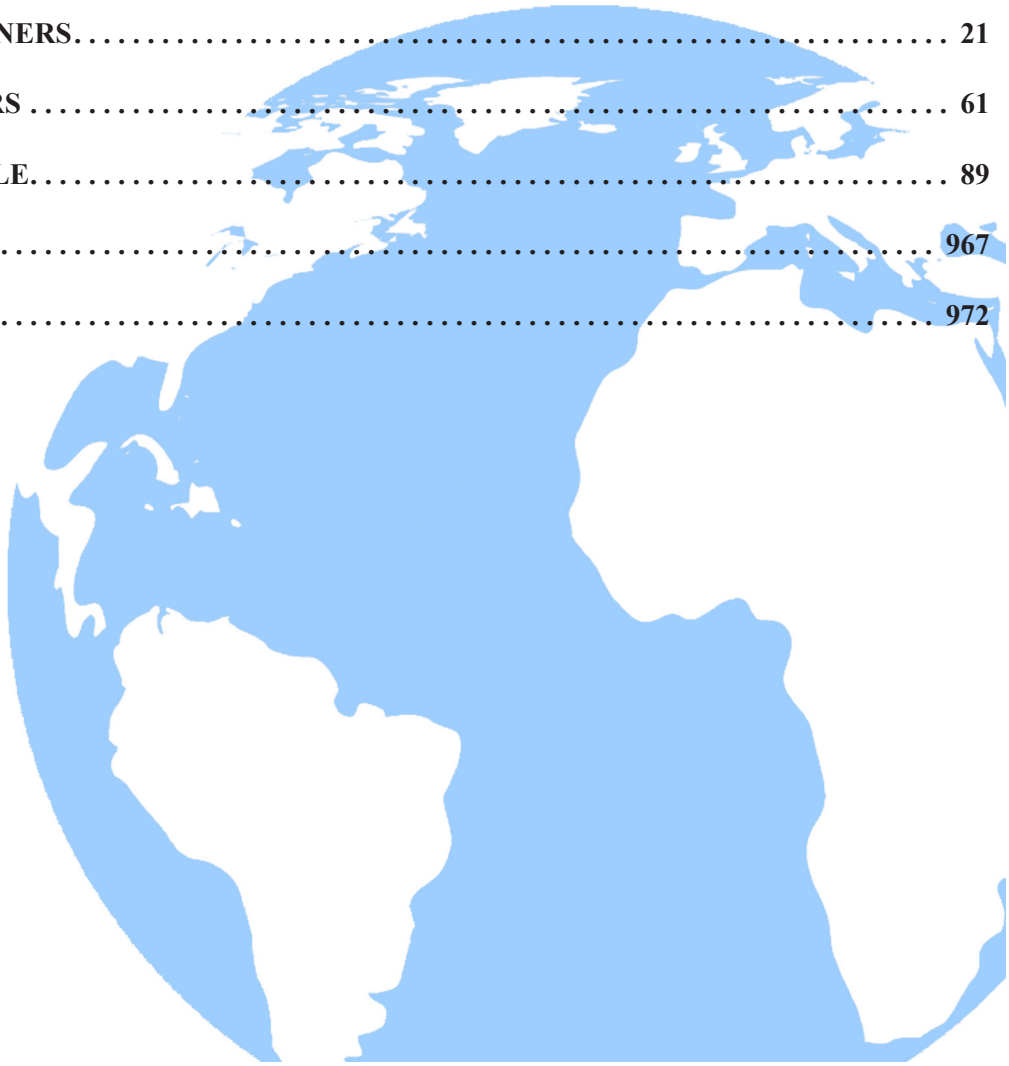
© Санкт-Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ПРИВЕТСТВИЯ 7
СПОНСОРЫ И ПАРТНЕРЫ. 21
КУРАТОРЫ ТЕМАТИЧЕСКИХ СЕКЦИЙ. 61
СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ 89
ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 967
ОГЛАВЛЕНИЕ 972

CONTENTS

OFFICIAL GREETINGS 7
SPONSORS AND PARTNERS. 21
SESSION SUPERVISORS 61
CONFERENCE ARTICLE. 89
NOMINAL INDEX 967
CONTENTS 972



Завод «Такеда» открывает перспективы



ПРОВИЗОР / ИНЖЕНЕР-БИОТЕХНОЛОГ



Производство



Отдел контроля качества



Отдел обеспечения качества



Технический отдел



Логистика и снабжение



Молодая профессиональная команда

В команде предприятия – более 200 сотрудников.
Большинство из них – молодые перспективные люди, которые пришли на завод сразу после получения профессионального образования.
Это специалисты с дипломами СПХФА, МГУ им. Ломоносова и других вузов России, выпускники ярославских учебных заведений.

Завод “Такеда”, отдел по работе с персоналом
Наш адрес: г. Ярославль, ул. Технопарковая д. 9
Тел.+7 (4852) 77-20-85, E-mail: HR-plant@takeda.com, www.takeda.com.ru

АПТЕКА
«ОЗЕРКИ»



ПРИГЛАШАЕМ НА РАБОТУ В АПТЕКИ «ОЗЕРКИ»!

О НАС

- Аптечная сеть № 1 Санкт-Петербурга
- 18 лет на рынке
- 44 аптеки
- Ассортимент более 18 000 наименований
- Любимый бренд россиян

РАБОТА У НАС — ЭТО

- Отличный старт для молодых специалистов
- Возможность профессионального и карьерного роста
- Высокий стабильный доход
- Оформление в соответствии с трудовым законодательством

Тел.: +7 (812) 603-00-04, +7 (921) 351-47-60
E-mail: personal@6030000.ru
Сайт: www.6030000.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ

УЧРЕДИТЕЛЬ - МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД КУЛЬТУРЫ И ОБРАЗОВАНИЯ

ВЕСТНИК ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

www.nstar-spb.ru



Газета «Санкт-Петербургский вестник высшей школы» учреждена в 2004 году Международным общественным Фондом культуры и образования (г. Санкт-Петербург), издается и распространяется информагентством «Северная Звезда».

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Конференция входит в утвержденный
План наиболее значимых мероприятий образовательной
и воспитательной направленности в образовательных организациях,
находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ПРИВЕТСТВИЯ

OFFICIAL GREETINGS



Здравствуйте, уважаемые гости и участники!

Конференция «Молодая фармация – потенциал будущего» стала не только доброй традицией для нашей академии, но и важным событием в научно-технической и инновационной сферах, проходящем на государственном уровне. Тот факт, что в этом году конференция вошла в число наиболее значимых мероприятий образовательной и воспитательной направленности, проходящих при поддержке Министерства здравоохранения РФ еще раз подчеркивает высокий уровень этого события.

Я, как выпускница этого замечательного вуза и председатель попечительского совета эндаумент-фонда академии, горжусь тем, что образовательный процесс в области фармацевтики, биотехнологий и медицинской промышленности не стоит на месте, а активно развивается, совершенствуется, в стремлении обеспечить полноценными кадрами фармацевтическую отрасль Санкт-Петербурга. Наша академия давно уже стала признанным не только в России, но и за рубежом образовательным учреждением, где проходят подготовку будущие специалисты лучших фармацевтических организаций нашей страны.

Проводящиеся на площадках СПХФА мероприятия – это не только платформа для демонстрации передовых разработок по всему спектру фармацевтических и биотехнологических исследований, но и уникальная площадка для взаимодействия и обмена идеями и опытом между молодыми специалистами, экспертами и представителями бизнес-сообщества.

Я уверена, что выработанные в рамках конференции решения будут ответом на современные вызовы, с которыми сталкиваются наши медики и фармацевты, наш город и наше государство.

Благодарю всех организаторов и участников за высоко профессиональную работу!

Депутат, председатель постоянной комиссии
по социальной политике и здравоохранению **Елена Юрьевна Киселева**
Законодательного Собрания Санкт-Петербурга



Приветствие участникам и гостям Конференции «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ - ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

От имени Комитета по труду и занятости населения Санкт-Петербурга и от себя лично приветствую участников Конференции «Молодая фармация - потенциал будущего»!

Медико-фармацевтический кластер является одним из наиболее динамично развивающихся, а также наиболее инновационных в современных условиях. Поэтому кадровый потенциал отрасли - один из ключевых факторов успешного развития и конкурентоспособности.

Очень приятно, что Санкт-Петербургская государственная химико фармацевтическая академия, активно развивает и поддерживает площадки, на которых молодые специалисты могут не только познакомится с новейшими технологиями отрасли, но и встретиться с будущими работодателями.

Отдельно стоит отметить проведение в рамках конференции секции для школьников профильных учебных заведений.

Уверен, что в рамках конференции молодые участники получат новый опыт и, возможно, сделают первые шаги к работе своей мечты, а работодатели не только обменяются лучшими практиками по привлечению специалистов и развитию человеческого капитала, но и встретят молодых талантливых студентов, способных стать локомотивом развития отрасли на долгие годы.

Желаю всем участникам и гостям Конференции успешной работы, интересного и продуктивного общения, новых идей и решений!

Председатель Комитета по труду
и занятости населения Санкт-Петербурга **Дмитрий Семенович Чернейко**



Участникам, Гостям и Организаторам
VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов
с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

Уважаемые коллеги!

От имени Ассоциации Российский фармацевтических производителей рад приветствовать участников, гостей и организаторов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО».

Вопрос подготовки молодых специалистов всегда был одним из важнейших в фармотрасли. Отрадно отметить, что студенты и аспиранты СПХФА из года в год являют собой наглядный пример высокого уровня профессиональной подготовки квалифицированных специалистов, и проекты, представленные в рамках Конференции «Молодая фармация – потенциал будущего» – еще одно тому доказательство.

От всей души желаю участникам Конференции новых деловых контактов, успешной и плодотворной работы, нацеленной на развитие отечественной фармацевтической отрасли! Удачи!

Генеральный директор АРФП **Виктор Александрович Дмитриев**



Дорогие друзья!

Рад приветствовать гостей и участников VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «**Молодая фармация – потенциал будущего**».

Санкт-Петербург – крупнейший научный центр, один из лидеров инноваций в России. В городе создаются специально подготовленные площадки, способствующие внедрению новых высокотехнологичных производств, а также инициации собственных проектов в сфере фармации и биотехнологий. Проведение научной фармацевтической конференции – это важное событие не только для нашего города, оно актуально для всей России, поскольку интенсивное развитие фармацевтической отрасли является сегодня одним из приоритетов, реализуемых Правительством Российской Федерации.

В пятый раз в стенах Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии будет проходить ежегодная конференция. Участниками конференции являются студенты и аспиранты фармацевтических ВУЗов России, стран СНГ.

Конференция обещает стать уникальной платформой для демонстрации передовых разработок и достижений по всему спектру фармацевтических и биотехнологических исследований.

Организационный комитет будет способствовать, чтобы конференция стала масштабным событием в научно-технической и инновационной сфере, отвечающим современным вызовам, направленным на выработку ключевых решений по реализации Стратегии развития фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года.

Надеюсь, что конференция внесет вклад в развитие научно-исследовательского и образовательного потенциала фармацевтической и биотехнологической отраслей.

Желаю новых научных открытий, интересных идей и достижения намеченных целей участникам, гостям VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего».

Ректор ГБОУ ВПО СПХФА, профессор **Игорь Анатольевич Наркевич**



Уважаемые студенты, аспиранты и преподаватели Академии!

Для компании «Такеда» большая честь поддержать VI Всероссийскую научную конференцию студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО». Конференция служит импульсом для молодых талантов, будущих специалистов фармацевтической отрасли, которая продолжает нуждаться в высококвалифицированных кадрах. Я рад, что благодаря этой конференции мы вместе с Академией вносим вклад в поддержание инновационного развития российской фармацевтической отрасли.

Сегодня «Такеда Россия» является одной из самых динамичных и быстрорастущих компаний, входящих в ТОП-10 на российском фармацевтическом рынке. Мы стремимся обеспечить высочайшие стандарты качества во всем, что мы делаем. Наши усилия, сосредоточенные в сфере производства, R&D, образования и корпоративной социальной ответственности, направлены, в первую очередь, на помощь и поддержку наших пациентов.

Я благодарен всему преподавательскому составу и ректорату Академии, чьи выпускники традиционно обладают высокими профессиональными качествами, фундаментальными знаниями и ценными навыками для успешного старта карьеры. Хочу пожелать студентам и аспирантам Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии успехов в получении новых знаний и в овладении необходимыми практическими навыками для развития нашей фармацевтической отрасли.

«Такеда» всегда рада поддержать талантливых и перспективных! Удачи вам и новых свершений!

Генеральный директор «Такеда Россия», глава региона СНГ **Андрей Потапов**



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

От имени Группы компаний «ЭРКАФАРМ» и от себя лично приветствую вас и поздравляю с началом работы VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов «Молодая фармация – потенциал будущего»!

Организатор конференции – Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия – уже в течение многих лет остается лидером подготовки специалистов фармацевтической отрасли и является уважаемым всеми без исключения участниками фармацевтического рынка высшим учебным заведением.

Сегодня, когда фармацевтический сектор испытывает дефицит квалифицированных кадров, недостаток специалистов с активной позицией и готовностью развиваться в соответствии с требованиями рынка, особая роль в преодолении этих сложностей отведена учебным заведениям. Особое значение приобретает сотрудничество с фармацевтическими компаниями – производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями. Рада отметить, что СПХФА относится к категории идущих в одну ногу со временем вузов: идет увеличение первичного набора студентов, реализуются программы дополнительного профессионального образования и переквалификации специалистов из смежных областей, развивается профориентационная деятельность.

В 2015 году входящая в нашу Группу аптечная сеть «Озерки» и Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия заключили соглашение о сотрудничестве, направленное на совершенствование практических аспектов подготовки студентов СПХФА и реализацию программы привлечения талантов в кадровый резерв сети. В рамках сотрудничества в 2015 году мы приняли участие в таких масштабных мероприятиях, как V Химико-олимпийские игры и V Юбилейный международный партнеринг-форум Life Sciences Invest. Partnering Russia, профессиональная выставка «Ярмарка вакансий».

Кроме того, аптечная сеть «Озерки» запустила программу стажировок для студентов СПХФА. В процессе прохождения практики студенты получают возможность закрепить имеющиеся и приобрести новые знания номенклатуры лекарственных препаратов, изучить технологические процессы работы и специфику управления аптечным подразделением, развить коммуникативные навыки.

Стоит отметить, что «Озерки» – крупнейшая аптечная сеть Северо-Западного федерального региона – основана в 1998 году в Санкт-Петербурге. В 2014 году сеть вошла в группу компаний «ЭРКАФАРМ» (аптечные сети «Доктор Столетов» «Хорошая аптека», «Народная аптека» и «Аптека №1»), что укрепило позиции группы компаний и дало возможность для дальнейшего развития. В 2015 году аптечная сеть «Озерки» стала победителем первой международной фармацевтической премии «Зеленый Крест» и признана любимым аптечным брендом россиян.

Мы с большим интересом участвуем в организации и проведении VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов «Молодая фармация – потенциал будущего», направленной на развитие будущего кадрового состава фармацевтической отрасли. Очень значимо, что впервые в этом году в конференции примут участие и учащиеся профильных школ, что свидетельствует о повышении привлекательности и востребованности фармацевтических специальностей.

Желаем вам энтузиазма и успехов во всех ваших начинаниях!

Генеральный директор ГК «ЭРКАФАРМ» **Анастасия Карпова**

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

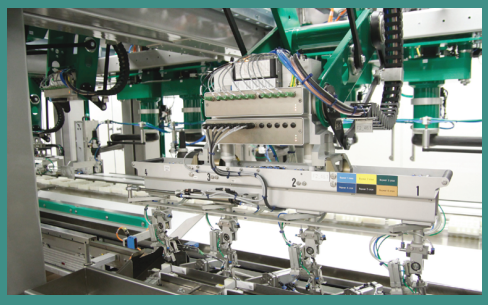
«Р-Фарм» – российская высокотехнологичная фармацевтическая компания



Завод по производству готовых лекарственных форм и биотехнологических субстанций, г. Ярославль



Научно-производственный комплекс по разработке и выпуску активных фармацевтических субстанций «Фармославль», г. Ростов Великий



На территории России функционирует более 60 филиалов и представительств, штат – свыше 3 200 сотрудников.

Сфера деятельности охватывает разработку, исследования, производство, вывод на рынок широкого спектра лекарственных средств, предназначенных преимущественно для стационарной и специализированной медицинской помощи.

Собственная научно-исследовательская база, научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы с ведущими российскими и зарубежными академическими научно-исследовательскими институтами.

Осуществляет выпуск готовых лекарственных форм, химических и биотехнологических субстанций.

www.r-pharm.com









на правах рекламы

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

Участникам VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

Дорогие друзья!

Я рад приветствовать участников VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!

Приятно, что мероприятие проходит здесь, в Санкт-Петербурге, городе, сочетающем в себе богатейшее культурно-историческое наследие и огромный научный потенциал. Санкт-Петербург уже не раз становился площадкой для встреч в рамках различных российских и международных форумов.

Сегодня северная столица принимает представителей научной и образовательной элиты, ведущих ученых, экспертов крупнейших инновационных компаний, вузов и научно-исследовательских центров. Но самое главное – здесь присутствует будущее нашей науки – студенты и аспиранты со всех уголков России.

Именно для вас – молодых и талантливых – в первую очередь и проводится это мероприятие. Основная цель Конференции – демонстрация передовых разработок и достижений в сфере фармацевтических и биотехнологических исследований, а также создание открытого диалога между студентами, аспирантами, молодыми учёными, преподавателями вузов, НИИ, представителями фармацевтических компаний.

Убежден, что уже сегодня, вкладывая в развитие науки, проводя исследования и опыты, строя и запуская научные центры и кластеры, мы действительно меняем мир. Такая работа позволяет нам немного приоткрыть завесу тайны и не просто заглянуть в будущее, а быть причастными к тому, каким оно станет. Ведь интеллектуального лидера, на мой взгляд, отличает не просто харизма и способность вести за собой, а наличие осознанного выбора развития своего призвания, хорошее образование и понимание важности вклада своего труда, своей научной работы в формирование среды, в которой мы с вами живем, и в которой будут жить следующие поколения.

Сегодня у Вас, благодаря участию в Конференции, есть прекрасный шанс пообщаться с теми, кто уже достиг ярких успехов в своей профессии, не просто узнать что-то новое, но и открыть для себя перспективные направления для развития собственного потенциала, таланта и, возможно, кому-то уже сегодня удастся положить начало блестящей научной карьере.

Мы очень верим, что у вас все получится, мы верим в вас, в ваши способности. Вы нужны нам, как потенциальным работодателям, вы нужны своим городам и регионам, чтобы делать их лучше и комфортнее для жизни, вы нужны своей стране, и, в конце концов, перед вами весь мир с его безграничными возможностями. Дерзайте! Все получится!

Генеральный директор
группы компаний «Р-Фарм»

В.Г. Игнатьев _____

г. Москва, 2016 г.

Интеллект на защите здоровья

polysan

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»

www.polysan.ru






МЫ ГАРАНТИРУЕМ:

- ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ
- СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
- НЕИССЯКАЕМЫЙ НАУЧНЫЙ ИНТЕРЕС

МЫ ПРИВЕТСТВУЕМ:

- ЯРКИХ И СКРОМНЫХ
- ИЩУЩИХ И ЦЕЛЕУСТРЕМЛЕННЫХ
- ПРИНЦИПИАЛЬНЫХ И ДИПЛОМАТОВ

ВАМ ВСЕГДА РАДА ОТВЕТИТЬ ПО ВОПРОСАМ ТРУДОУСТРОЙСТВА, НАЛИЧИЯ АКТУАЛЬНЫХ ВАКАНСИЙ И ПРОХОЖДЕНИЯ ПРАКТИКИ

МЕНЕДЖЕР ПО ПЕРСОНАЛУ ЛЮДМИЛА РУМЯНЦЕВА

ТЕЛЕФОН: (812) 764-96-63, +7(921) 424-89-35, HR@POLYSAN.RU



Приветствие участникам Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

Рад Вас приветствовать!

Хочется сказать, что участие нашей компании в данном мероприятии обусловлено в первую очередь интересом к тем научным работам, которые делают студенты и аспиранты, интересом к их глубине поиска, актуальности тем, возможности претворять разработки в реальном производстве препаратов. Мы гордимся, что наш профильный ВУЗ только наращивает мощность данной конференции год от года, «ПОЛИСАН» Российское производство и нам отрадно видеть, что в Российской науке есть много молодых людей, наш, действительно, потенциал будущего! Приятно, что в числе участников конференции есть аспиранты, которые работают в ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», что даже при напряженной работе сотрудники не перестают учиться и покорять новые вершины. Дерзайте, изобретайте, ищите, ведь именно Вы будете теми, кто будет помогать людям в ближайшем будущем!

Генеральный директор ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» **Александр Алексеевич Борисов**

ФАРМ ПРОЕКТ

15 лет в отрасли

WWW.FARMPROEKT.RU











192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14.

тел/факс: +7 (812) 331-93-10, +7 (812) 327-66-96



Дорогие друзья!

В 2016 году компания АО «Фармпроект» отмечает свое 15-летие!

Это совсем небольшой срок, однако уже можно подвести некоторые итоги. За эти годы мы увеличили свои производственные мощности в 3 раза, в продуктовый портфель компании входит более 20 препаратов. Компания «Фармпроект» зарекомендовала как надежный партнер и производитель высококачественной продукции. Все эти годы компания «Фармпроект» тесно сотрудничала с Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академией и приняла в свой штат большое количество ее выпускников, которые успешно работают и развивают отечественную фармацевтическую промышленность.

Хочется сказать спасибо всему профессорско-преподавательскому составу СПХФА за многолетнюю дружбу и за подготовку таких высококвалифицированных кадров. Также хочется поблагодарить всех, кто был с нами все эти годы, и продолжает поддерживать нас в этой нелегкой, но безумно интересной фармацевтической отрасли.

Мы уверенно и оптимистично смотрим в будущее, готовы к новым вызовам и задачам, продолжаем поиск новых интересных молекул для промышленного производства и, конечно же, ждем выпускников СПХФА пополнить ряды компании «Фармпроект»!

Управляющий АО «Фармпроект», кандидат фармацевтических наук **Сурен Саркисович Саакян**

ОРГАНИЗАТОРЫ

Цитомед

с 1919 г. Санкт-Петербургская Государственная химико-фармацевтическая академия

При поддержке Минобрнауки РФ

Российская школа ФАРМАЦЕВТОВ

МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ ТВОРЧЕСКИЙ КОНКУРС

для старшеклассников

25 регионов России

320 школ-партнеров

1500 участников

проф-ориентационные мероприятия и материалы



Учащимся школ – бесплатное обучение

- реальная возможность бесплатного обучения в СПХФА
- шанс получить престижную и востребованную профессию
- знакомство с различными специальностями, связанными с фармацевтикой
- интересные задания, новые знания, знакомства и встречи



ВУЗам и компаниям – талантливая молодежь

- знакомство с перспективной и талантливой молодежью, заинтересованной в специализированном образовании и мотивированной к трудовой деятельности в фармацевтике
- возможность рассказать о своих достижениях самыми творческим и увлеченным школьникам, их родителям и педагогам

Приглашаем к сотрудничеству!

pharm-school.ru
info@pharm-school.ru
8 800 333-59-64
(бесплатно по России)

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Конференция входит в утвержденный
План наиболее значимых мероприятий образовательной
и воспитательной направленности в образовательных организациях,
находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПОНСОРЫ И ПАРТНЕРЫ

SPONSORS AND PARTNERS

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР

АПТЕЧНАЯ СЕТЬ «ОЗЕРКИ»

Web: www.6030000.ru

GENERAL SPONSOR

PHARMACY CHAIN OZERKI

Web: www.6030000.ru

«Озерки» – крупнейшая аптечная сеть Северо-Западного федерального региона – основана в 1998 году в Санкт-Петербурге. В 2014 году сеть вошла в группу компаний «Эркафарм» (аптечные сети «Доктор Столетов» «Хорошая аптека», «Аптека №1»). На сегодняшний день в сеть входят 44 аптеки, расположенные в Санкт-Петербурге, Ленинградской области и в Москве, где первая аптека сети открылась в 2015 году. В них представлено более 18 000 наименований товаров, 80 % которых – лекарственные средства. На текущий момент в сети «Озерки» работает более 1 100 сотрудников.

В 2015 году аптечная сеть «Озерки» стала победителем первой международной фармацевтической премии «Зеленый Крест» и признана любимым аптечным брендом россиян.

На протяжении многих лет сеть сотрудничает и реализует совместные программы с ведущими мировыми и российскими производителями и поставщиками фармацевтической продукции. Кроме того, с 2015 года во всей сети «Озерки» действует уникальная программа лояльности «Забота о Здоровье», направленная на обеспечение доступности для населения инновационных лекарственных препаратов и парафармацевтической продукции.

В 2015 году аптечная сеть «Озерки» и Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия заключили соглашение о сотрудничестве, направленное на совершенствование прикладных аспектов подготовки студентов СПХФА и повышение квалификации сотрудников сети.

Ozerki is the largest pharmacy chain in the northwest federal district. It was founded in St Petersburg in 1998. In 2014 the chain became part of the Erkafarm group of companies, which also includes the Doctor Stoletov, Khoroshaya Apteka and Apteka No. 1 pharmacy chains. The chain currently comprises 44 pharmacies in St Petersburg, the Leningrad region and Moscow, where the first Ozerki pharmacy opened in 2015. They offer more than 18,000 products, 80% of which are medicines. Ozerki currently employs more than 1,100 people.

In 2015 Ozerki was a winner at the first Green Cross international pharmaceutical awards and was named Russians' most-loved pharmacy brand.

For many years the chain has been collaborating with and implementing joint programs with leading global and Russian manufacturers and suppliers of pharmaceutical products. Ozerki has offered a unique loyalty program, called Caring for Health, across the whole chain since 2015. It is designed to give people access to innovative medicines and parapharmaceutical products.

In 2015 Ozerki agreed to cooperate with the St Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy to improve practical training for students at the academy and boost the skills and knowledge of Ozerki employees.

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР

ООО «ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС»

Web: www.takeda.com.ru

GENERAL PARTNER

TAKEDA PHARMACEUTICALS LLC

Web: www.takeda.com.ru

Деятельность Takeda Pharmaceutical Company Limited (Takeda) – основана на научных исследованиях и разработках с ключевым фокусом на фармацевтике. Основными терапевтическим областями для компании Takeda являются: заболевания центральной нервной системы, сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, гастроэнтерология, онкология и вакцины.

Сегодня Takeda занимает 16 место в мире среди ведущих фармацевтических компаний и является крупнейшим игроком фармацевтического рынка Японии. В компании работают более 31 тысячи сотрудников по всему миру, а ежегодный оборот составляет 16.3 млрд. долларов США; кроме того, в 2014 году 21,5% годовой прибыли компания направила на R&D.

Сегодня «Такеда Россия» является одной из самых динамичных и быстрорастущих компаний, входящих в ТОП-10 на российском фармацевтическом рынке. Расширяется количество терапевтических областей, готовятся к выводу на рынок новые продукты, запущено собственное производство. В каждом из направлений мы стремимся привнести передовые инновации в развитие отрасли и системы здравоохранения для качественного улучшения жизни наших пациентов.

Takeda одной из первых среди международных фармацевтических компаний открыла в России собственное высокотехнологичное производство. Новый завод по производству готовых жидких и твердых лекарственных форм построен в Ярославле в 2012 году. Компания инвестировала более 75 млн. евро в создание производства полного цикла на площади в 24 тыс. м².

Завод оснащен современным оборудованием и полностью отвечает российским и международным стандартам качества производства лекарственных средств (GMP). Мощность завода составляет 90 млн. ампул и более 2 млрд. таблеток в год, будут выпускаться три ключевых препарата: Актовегин, Кардиомагнил и Кальций-Д3 Никомед.

В сентябре 2013 года на заводе «Такеда» началось коммерческое производство. В 2015 году на предприятии стартовал полный цикл производства

Takeda Pharmaceutical Company Limited (Takeda) is a research-based global company with its main focus on pharmaceuticals. Key therapeutic areas for Takeda are central nervous system, cardiovascular and metabolic diseases, gastroenterology, oncology, and vaccines.

Takeda today is the world's 16th largest pharmaceutical company and the largest in Japan, with more than 31,000 employees worldwide and annual sales of USD 16.3 billion; in 2014 the company invested 21.5% of yearly revenue to R&D.

Of the top-10 companies in the Russian pharmaceutical market, Takeda Russia is one of the fastest growing. The number of therapeutic areas has been expanded, new products have been introduced, with others being prepared for launch, and the company's local manufacturing facility has started production. Taken together, these initiatives point to a single purpose – that of bringing leading innovations to the industry and healthcare system in order to improve patients' lives.

Takeda is one of the first leading international companies that set up a high quality pharmaceutical manufacturing in Russia. New plant for producing high quality tablet and sterile liquid products was commissioned in 2012. EUR75 million have been invested in 24 thousand m² full-scale, state-of-the-art manufacturing facility.

The plant is equipped with a brand up-to-date machinery and fully accredited by local and international GMP standards. It has the initial capacity to manufacture 90 million sterile ampoules and more than 2 billion tablets per year. The plant will manufacture three key products: Actovegin, Cardiomagnyl and Calcium D3 Nycomed.

In September 2013 Takeda plant in Yaroslavl began commercial production for the Russian market. In 2015 plant started full-cycle production of solid-dosage forms, full-cycle production of sterile liquids is planned for 2016. The production facilities allow Takeda to expand production both qualitatively and quantitatively in the future.

More than 200 employees work at the plant and this number will grow in next years. The enterprise hired

твердых лекарственных форм, на 2016 год планируется начало полного цикла производства лекарственных средств в форме стерильных растворов. Существующие производственные площади позволяют, при необходимости, наращивать производство.

На предприятии в настоящее время работает более 200 сотрудников. В команду предприятия входят профессионалы из Ярославля, а также те, кто и приехали сюда из Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска и других городов России. Мы гордимся тем, что нам удалось привлечь на предприятие хороших и грамотных работников, которые обладают высокой мотивацией, позитивно смотрят на мир, готовы развиваться и учиться всему новому.

both professionals from Yaroslavl, and those who came here from Moscow, St. Petersburg, Novosibirsk and other Russian cities. We are proud that we have been able to engage good and competent employees, who have high motivation, look positively at the world, are ready to acquire new skills and grow professionally.

ОСНОВНОЙ ПАРТНЕР

«РОСТА»

Web: www.rostagroup.ru

Объединенная Аптечная Сеть

Объединенная аптечная сеть «Радуга - Первая Помощь - Ладушка» – ведущая компания на рынке фармацевтической розницы России, входящая в состав фармацевтической группы РОСТА. Обеспечивает население страны качественными лекарственными препаратами, парафармацевтическими товарами и медицинскими изделиями. По итогам 2015 г. Объединенная аптечная сеть вошла в тройку лидеров аптечных сетей РФ.

- Более 1100 аптек и аптечных пунктов в 46 городах РФ;
- Занимает долю рынка – 3%;
- Предлагает 371 позицию собственных торговых марок.

Продуманная стратегия, инновационные методы продаж и квалифицированные сотрудники позволяют Объединенной аптечной сети успешно развиваться в фармацевтическом сегменте.

Объединенная аптечная сеть «Радуга - Первая Помощь - Ладушка» всегда добросовестно выполняет обязательства перед сотрудниками и обществом, активно реализуя социальные программы.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ СПОНСОР

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС «ЦИТОМЕД» (ЗАО МБ НПК «ЦИТОМЕД»)

Web: www.cytomed.ru

МБ НПК «Цитомед» – **инновационная научно-производственная фармацевтическая компания** полного цикла основана в 1989 году для разработки и вывода на рынок оригинальных отечественных лекарственных препаратов. Это одно из первых частных предприятий, специализирующаяся на внедрении в производство уникальных разработок российских ученых и продвигающее достижения отечественной фармацевтики на международные рынки.

В активе компании порядка **10 различных противовирусных препаратов** предназначенных для профилактики и лечения гриппа, ОРЗ, иммунодефицитной терапии, восстановления репродуктивного здоровья человека. На сегодняшний день «Цитомед» **работает в соответствии с мировыми стандартами GMP** («Good Manufacturing Practice»), имеет **собственный научно-лабораторный комплекс**, производственные **мощности в Финляндии** (CYTOMED OY) и Санкт-Петербурге, строит **новый завод в особой экономической зоне «Новоорловская»** (Санкт-Петербург). Все препараты МБНПК «Цитомед» – это инновационные оригинальные отечественные лекарства, оказывающие людям эффективную помощь и улучшающие качество их жизни.

Более подробная информация:
http://www.cytomed.ru/

OFFICIAL SPONSOR

MEDICOBIOLOGICAL SCIENTIFIC-INDUSTRIAL COMPLEX «CYTOMED» («CYTOMED» LTD)

Web: www.cytomed.ru

Medicobiological Scientific-industrial complex «Cytomed» («Cytomed» Ltd) – is Innovative research and production pharmaceutical full cycle company founded in 1989 to develop and launch the original native medicines to the market. It is one of the first private companies, specializing in development and deployment of Russian scientists' unique researches. Company also promotes native pharmaceutical achievements on international markets.

There are about 10 various antiviral medications for prophylactic, prevention and treatment of influenza, acute respiratory diseases, immunodeficient therapy, restoration personal reproductive health in company's assets. Nowadays MSIC «Cytomed» works according to the international standards of GMP («Good Manufacturing Practice»), has own scientific and laboratory complex, production capacities in Finland (CYTOMED OY) and St. Petersburg, builds new plant in the special economic zone «Novoorlovskaya» (St. Petersburg). All preparations of MSIC «Cytomed» are the innovative original native medicines giving people effective help and improving their lives' quality.

More detailed information:
http://www.cytomed.ru/

ЗАО «БИОКАД»

Web: www.biocad.ru

BIOCAD
Biotechnology Company

CJSC BIOCAD

Web: www.biocad.ru

Биотехнологическая корпорация BIOCAD – ведущая в России инновационная компания, объединившая научно-исследовательский центр мирового уровня, ультрасовременное фармацевтическое и биотехнологическое производство, доклинические и международные клинические исследования, соответствующие современным стандартам. BIOCAD – компания полного цикла создания лекарственных препаратов от поиска молекулы до массового производства и маркетинговой поддержки. Препараты предназначены для лечения самых сложных заболеваний, таких как, рак, ВИЧ, гепатит, рассеянный склероз. Используя лучшее из передовых достижений науки и менеджмента, BIOCAD создает принципиально новые возможности для лечения заболеваний и улучшения качества жизни пациентов. В число приоритетных направлений компании входят проекты по биоинформатике, робототехнике и развитие программ для молодых талантливых студентов. Общая численность персонала насчитывает более 1000 человек, 300 из которых являются научными сотрудниками исследовательских лабораторий. BIOCAD имеет широкую сеть дочерних компаний за рубежом: в Белоруссии, Украине, Бразилии, Китае, Индии.

www.biocad.ru

BIOCAD is Russia's leading innovative biotechnology company which combines a world-class research and development center, ultra-modern pharmaceutical and biotechnology manufacturing facilities, and pre-clinical and clinical research infrastructure compliant with international standards.

BIOCAD is one of the few world's full-cycle drug development and manufacturing companies, doing everything from new molecules discovery and genetic engineering to large-scale commercial manufacturing and marketing support. BIOCAD's medicines are used to treat the most complex health conditions, such as cancer, HIV and Hepatitis C infections, multiple sclerosis and other disorders BIOCAD – a resident of SEZ in St. Petersburg is a fully integrated, innovative biotechnological company and is in the top 3 leading Russian pharmaceutical companies according to the State National Business Rating of Russian Companies in 2013. Our business is based on creative and professional approach to work-high achievement is the outcome of patience and significant effort. Acquire, accumulate and adapt new knowledge – are the founding principles our business, which drive us to the discovery of new ways of addressing health problems of our patients.

www.biocad.ru/en/



АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «Р-ФАРМ»

Web: www.r-pharm.com/ru/

АО «Р-Фарм» – российская высокотехнологичная фармацевтическая компания. Сфера деятельности компании охватывает области, связанные с разработкой, исследованиями, производством, выводом на рынок широкого спектра лекарственных средств, предназначенных преимущественно для стационарной и специализированной медицинской помощи. Основными направлениями деятельности являются: производство готовых лекарственных форм, активных фармацевтических ингредиентов химической природы и биотехнологических субстанций, исследования и разработка инновационных препаратов и технологий, вывод на российский рынок современных высокоэффективных лекарственных средств, а также обучение и подготовка специалистов для фарминдустрии и здравоохранения.

JSC «R-PHARM»

Web: www.r-pharm.com/ru/

R-Pharm is a Russian private hi-tech pharmaceutical company. The company is involved in R&D, manufacturing, marketing, sales and distribution of innovative pharmaceutical products from a broad number of therapeutic areas in specialty/hospital care. The company's core businesses are manufacturing of finished dosage forms, active pharmaceutical ingredients of chemical nature and biotech substances; research and development of innovative products and technologies; bringing the highly efficient pharmaceutical products to the Russian market; as well as implementation of education and training programs for pharmaceutical and healthcare industries.

АО «ПЕТЕРБУРГСКИЕ АПТЕКИ»

Web: www.papteki.ru

АО «Петербургские аптеки» насчитывает 83 структурных подразделения. Единственным акционером сети является Санкт-Петербург в лице Комитета по Управлению городским имуществом.

«Петербургские аптеки» предоставляют комплекс фармацевтических услуг: изготовление л.с. по рецептам врача и требованиям ЛПУ, отпуск готовых л.с., в том числе психотропных и наркотических, отпуск л.с. населению в рамках программы льготного обеспечения.

Около половины лекарственных средств реализуются в стоимостном сегменте до 100 руб.

JSC "PETERBURGSKIE APTEKI"

Web: www.papteki.ru

Joint Stock Company "Peterburgskie Apteki" consists of 83 pharmacies.

The share of stock belongs to the city Saint Petersburg.

"Peterburgskie Apteki" provides all range of pharmaceutical services.

More than half medicines that are being sold by the Company cost less than 50 rubles.



О КОМАНИИ «ВЕРОФАРМ»

«ВЕРОФАРМ», один из ведущих российских производителей лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения, был основан в 1997 году. Компания специализируется на производстве доступных высококачественных препаратов в таких направлениях медицины, как онкология, женское здоровье, гастроэнтерология, инфекционные заболевания, дерматология и неврология (ЦНС), а также на производстве медицинских пластырей.

Продуктовый портфель компании насчитывает более 300 наименований продукции, в основном дженериков.

«ВЕРОФАРМ» является крупнейшим в России производителем онкологических лекарственных средств в натуральном выражении (в упаковках).

«ВЕРОФАРМ» также хорошо известен как производитель высококачественных пластырей, выпускаемых на заводе в Воронеже - первом предприятии, организовавшем лейкопластырное производство в СССР в 1944 году. Несколько видов пластырей компании «ВЕРОФАРМ» были включены в список «100 лучших товаров России».

В 2014 году компания «ВЕРОФАРМ» (включая ООО «ЛЭНС-Фарм») вошла в состав компании Abbott, одного из лидеров мировой отрасли здравоохранения.

Ключевые факты

- **3 производственных площадки: Воронеж, Белгород, пос. Вольгинский (Владимирская обл.)**
- **Научно-исследовательские возможности**
- **Около 2 000 сотрудников в России**
- **Более 300 наименований продукции**
- **Экспорт продукции на Украину, в Беларусь, Казахстан, Узбекистан и другие страны СНГ**

Завод компании«ВЕРОФАРМ» во Владимирской области (ООО «ЛЭНС-Фарм»)

Количество сотрудников: около 400

2011 г. – начало строительства нового производственного корпуса, соответствующего стандартам GMP

2017 г. – ожидаемый запуск коммерческого производства на новой площадке

Производственная мощность после запуска в 2017 г.:

- Производство стерильных препаратов – цитостатиков и гормонов (все формы): более 40 млн. шт. в год;
- Производство нетоксичных лекарственных препаратов: более 40 млн. шт. в год

Площадь нового производственного корпуса: более 19 тыс. кв.м.

6 производственных участков в новом корпусе: участок производства цитостатиков больших и малых форматов; участок производства цитостатиков и гормональных препаратов малых серий; участок производства твердых форм цитостатиков; участок производства нетоксичных лекарственных средств; участок производства преднаполненных шприцев

Аналитическая и микробиологическая лаборатории, зона стерилизации, складские помещения для сырья и готовой продукции

Планируется выпуск более 50 наименований продукции, вкл. такие категории, как химиотерапевтические препараты и препараты, используемые при премедикации химиотерапии; антибиотики; средства от простуды

Высокие стандарты экологической безопасности

ABBOTT

Web: www.abbott.com

В Abbott мы работаем для того, чтобы люди могли жить здоровой и полной жизнью. Более 125 лет мы создаем новые технологии в области детского и лечебного питания, диагностики, медицинских устройств и фармацевтических препаратов. Благодаря нашей продукции люди разных возрастов обретают новые возможности – на каждом этапе жизни.

Сегодня 74 000 наших сотрудников помогают людям более чем в 150 странах, где представлена наша компания, жить не только дольше, но лучше.

Abbott работает в России с конца 1970-х годов, предлагая российским пациентам и потребителям надежную и высококачественную продукцию для сохранения и укрепления здоровья. В 2014 году в состав Abbott вошла компания «Верофарм» – один из ведущих российских производителей фармацевтической продукции.

В российском филиале компании Abbott трудятся более 3 500 сотрудников (включая «Верофарм») в отделах по исследованиям и разработкам, производству, логистике, продажам, маркетингу. Помимо производственных предприятий, расположеных в Воронеже, Белгороде и Покрове, компания Abbott имеет офисы в Москве, Санкт-Петербурге, Краснодаре, Екатеринбурге, Самаре и Новосибирске.

Посетите сайты компании Abbott www.abbott.com или www.abbott-russia.ru, а также следите за нашими новостями в Твиттере: @AbbottNews.

ABBOTT

Web: www.abbott.com

At Abbott, we're committed to helping you live your best possible life through the power of health. For more than 125 years, we've brought new products and technologies to the world -- in nutrition, diagnostics, medical devices and branded generic pharmaceuticals – that create more possibilities for more people at all stages of life.

Today, 74,000 of us are working to help people live not just longer, but better, in the more than 150 countries we serve.

Abbott has been operating in Russia since the late 1970s providing Russian patients and consumers with reliable, high quality products to help them stay healthy and lead an active life. In 2014, Abbott acquired Veropharm, one of the leading Russian pharmaceutical manufacturers.

In Russia, Abbott has approximately 3,500 employees (incl. Veropharm) working in research and development, manufacturing, logistics, sales and marketing. In addition to the three manufacturing facilities located in Voronezh, Belgorod and Pokrov, primary locations in Russia are in Moscow, St. Petersburg, Krasnodar, Yekaterinburg, Samara, and Novosibirsk,.

Visit Abbott at www.abbott.com or www.abbott-russia.ru and connect with us on Twitter at @AbbottNews.

ПАРТНЕРЫ

ООО «ГЕРОФАРМ»

Web: www.geropharm.ru

ГЕРОФАРМ» работает на рынке с 2001 года, входит в двадцатку ведущих российских фармацевтических производителей. Сегодня это группа компаний, которая занимается разработкой и выпуском высококачественных российских препаратов, приоритетных с точки зрения импортозамещения, инвестирует в технологическое развитие и создание современной фармацевтической инфраструктуры.

PARTNERS

GEROPHARM

Web: www.geropharm.ru

GEROPHARM is among TOP 20 leading Russian pharmaceutical producers. Company's dynamic growth since foundation in 2001 allowed it to become one of the prominent players and experts on the pharmaceutical market. GEROPHARM Group is engaged in development and production of high-quality Russian innovative medicines, investing in technological development and setting up of a modern pharmaceutical infrastructure.

В группу входит производство биотехнологических препаратов полного цикла в Московской области – ОАО «ГЕРОФАРМ-Био» и научно-исследовательский центр в ОЭЗ «Нойдорф» (Санкт-Петербург) – ЗАО «Фарм-Холдинг».

На протяжении последних 4х лет «ГЕРОФАРМ» входит в ТОП-30 российских быстроразвивающихся компаний (рейтинг «ТехУспех»). В 2015 году группа компаний стала лауреатом премии в области импортозамещения «Приоритет», была награждена Минпромторгом РФ за вклад в развитие отечественной промышленности.

Портфель компании включает более 10 препаратов: оригинальные препараты – Кортексин®, Ретиналамин® и Пинеамин®, генно-инженерные инсулины человека – Ринсулин® Р и Ринсулин® НПХ в различных формах выпуска, улучшенные дженерики – Леветинол®, Мемантинол®, Рекогнан®, Прегабалин.

GEROPHARM Group includes: GEROPHARM-Bio – a modern GMP manufacturing site where the production of recombinant human insulin is done on a full cycle basis and Pharm-Holding - an R&D core center: specializes in all aspects of drug and pharmaceutical development and its industrial applications.

In 2015 the company became a prize winner in the nomination “Pharmaceutical industry” of the National import substitution award “Priority-2015” and was awarded by the Ministry of Industry and Trade for contribution to the development of the local pharmaceutical industry.

Today company’s portfolio consists of more than 10 drugs – Cortexin®, Retinalamin®, Pineamin®, Levetinol®, Memantinol®, Recognan®, Pregabalin and other drugs for treatment of socially significant diseases such as insulins manufactured on the full-cycle basis: from substance to the finished filled drug form - Rinsulin® R, Rinsulin® NPH.

ГРУППА КОМПАНИЙ НОВАРТИС РОССИЯ

Web: www.novartis.ru

NOVARTIS GROUP RUSSIA

Web: www.novartis.ru

«Новартис» – транснациональная корпорация, специализирующаяся в разработке, производстве и продаже фармацевтических препаратов и товаров медицинского назначения со штаб-квартирой в г. Базеле, Швейцария. Компания работает практически во всех странах мира (более 140 стран) и насчитывает около 123 000 сотрудников по всему миру. В состав «Новартис» входят следующие компании: «Новартис Фарма», «Алкон», «Сандоз».

«Новартис» была образована в 1996 году в результате объединения компаний «Сиба-Гейги» и «Сандоз». Название компании происходит от двух латинских слов «новые достижения».

В июне 2015 года в Санкт-Петербурге завершено строительство фармацевтического завода «Новартис Нева» расчетной производственной мощностью в 1,5 миллиарда единиц продукции в год. Завод станет площадкой для внедрения передовых фармацевтических технологий в России и, при выходе на полную производственную мощность, обеспечит около 350 рабочих мест для российских специалистов. В проекте учтены современные международные и национальные требования к производству, контролю качества и хранению лекарственных средств.

Novartis is a transnational corporation, specialized in development, manufacturing and marketing of pharmaceutical and other medical products. Headquartered in Basel, Switzerland, Novartis operates in the majority of the countries. Established in over than 140 countries Novartis employs around 123 000 associates worldwide.

Novartis Group has been established in 1996 as a result of the Ciba-Geigy and Sandoz merger. The name of the company made up of the two Latin words meaning “new achievements”.

June 2015, construction of a pharmaceutical factory Novartis Neva is completed in St. Petersburg, its estimated production capacity amounts to 1.5 billion units per year. The production plant will lay a foundation for the implementation of advanced pharmaceutical technologies in Russia and at full capacity will provide about 350 new jobs for Russian professionals. The project complies with modern national and international requirements for the organization of production, storage and quality control of medicines.

АО «ФАРМПРОЕКТ»

Web: www.farmproekt.ru

JSC «PHARMPROJECT»

Web: www.farmproekt.ru

ФАРМ ПРОЕКТ
15 лет в отрасли

АО «Фармпроект» – отечественная фармацевтическая компания, основанная в 2001 году в Санкт-Петербурге.

В 2016 году компания отмечает свое 15-летие!

В продуктовом портфеле компании представлены как твердые, так и мягкие лекарственные формы. Это такие известные препараты, как «Панкреатин», «Флуконазол», «Глимепирид», суппозитории «Хлоргексидин», «Парацетамол», «Кетопрофен» и др. Компания продолжает поиск новых молекул для промышленного производства.

АО «Фармпроект» является партнером Санкт-Петербургской Государственной Химико-Фармацевтической академии, многие выпускники которой являются сотрудниками компании.

"PharmProject" is a pharmaceutical manufacturing company from Saint-Petersburg.

In 2016 we are celebrating the 15th anniversary!

The company produces drugs in solid and soft forms. It is well known drugs such as "Pancreatine", "Fluconazole", "Glimepiride", suppositories "Chlorhexidine", "Paracetamol", "Ketoprofen" and others. Company is looking for new molecules for the manufacturing.

"PharmProject" is a partner of Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, and a lot of graduates of the Academy are working at our company.

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»

Web: www.polysan.ru

SCIENTIFIC TECHNOLOGICAL PHARMACEUTICAL FIRM «POLYSAN» LTD.

Web: www.polysan.ru

Интеллект на защите здоровья
polysan

Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН» основана в 1992 году. Компания является активным участником федеральной программы ФАРМА-2020. В 2015 году ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» вошло в ТОП-10 крупнейших компаний по итогам Четвёртого национального рейтинга «ТехУспех-2015».

«ПОЛИСАН» постоянно ведет клинические и фундаментальные медико-биологические исследования в сфере своих научных интересов.

Собственный фармацевтический завод расположен в Санкт-Петербурге, имеет сертификат GMP PIC/S (2015 г.).

В 2015 году объём производства фармацевтического завода достиг своего максимального уровня, превысив 15,7 млн упаковок.

Scientific Technological Pharmaceutical Firm *Polysan* was founded in 1992. The company is actively participating in *Pharma 2020* program. In 2015 according to the Forth National Rating *TekhUspekh* STPF *Polysan,* Ltd entered the TOP 10 Russian largest companies.

Polysan is constantly carrying out clinical and basic biomedical research in the field of its scientific interests.

The company owns a pharmaceutical plant in Saint Petersburg and is certified according to GMP PIC/S standards (2015).

In 2015 the pharmaceutical plant output reached its peak, exceeding the benchmark of 15,7 mln packs.

In 2015 *Polysan* signed a Strategic Partnership Agreement with *Bayer* company to manufacture *Bayer* products at *Polysan* production facilities. In January 2016 *Polysan* and biopharmaceutical company *Pfizer*

В 2015 году «ПОЛИСАН» и концерн Bayer заключили Соглашение о стратегическом партнерстве с целью производства продукции Bayer на мощностях компании «ПОЛИСАН». В январе 2016 года «ПОЛИСАН» и биофармацевтическая компания Pfizer объявили о подписании договора на производство препаратов Pfizer на заводе компании «ПОЛИСАН».

«ПОЛИСАН» всегда вкладывает все свои силы, весь свой научный потенциал, в разработку и производство эффективных и надёжных лекарственных препаратов.

announced the signing of an agreement for manufacturing of *Pfizer* products at the *Polysan* plant.

Polysan is ceaselessly investing all its efforts and scientific capacity in development and production of effective and reliable drug product.

SOLOPHARM (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ “ГРОТЕКС”)

Web: http://solopharm.com

SOLOPHARM

Web: http://solopharm.com

Современный фармацевтический завод по производству стерильных лекарственных форм спроектирован и построен в соответствии со стандартами GMP, а также требованиями, действующих в РФ. Завод обладает инновационной компонентой – технологией Blow-Fill-Seal, признанной во всем мире наиболее совершенной для производства стерильных растворов с возможностью использовать как асептический розлив, так и финишную стерилизацию.

New modern pharmaceutical manufacturing plant Solopharm of sterile dosage forms was projected and built in accordance with GMP standards (Good Manufacturing Practice) and requirements of Russian laws and standards.

Solopharm applies the innovative Blow-Fill-Seal technology accepted in the world as the most perfect technology for production of sterile solutions with opportunity to use aseptic filling or finish sterilization.

АО «ВЕРТЕКС»

Web: www.vertex.spb.ru

JSC «WERTEX »

Web: www.vertex.spb.ru

АО «ВЕРТЕКС» – российская фармацевтическая компания с головным офисом и производственными площадками в Петербурге. Зарегистрирована в 1999 году, первую лицензию на производство лекарственных средств получила в 2003 году.

В 2015 году «ВЕРТЕКС» стал первым российским фармпроизводителем, который построил завод площадью более 20 000 м^2 в ОЭЗ «Санкт-Петер-

WERTEKS is a Russian manufacturer of pharmaceutical products, cosmetics and dietary supplements.

Figures and facts

- Location – Saint Petersburg
- Present at market – over 12 years
- Distribution – Russia, part of cosmetics assortment – Belarus and Kazakhstan
- Number of employees – more than 900

бург» на участке «Новоорловская» и начал выпуск лекарств. Проектная мощность площадки – более 100 млн. упаковок препаратов различных лекарственных форм в год в год. Фармзавод обеспечивает собой полный цикл от разработки до упаковки продукции в различных формах выпуска: таблетках, капсулах, мазях, спреях, кремах и др.

В 2015 году «ВЕРТЕКС» также стал одной из первых фармкомпаний в России, которая получила заключения Минпромторга РФ о соответствии своих площадок по производству лекарств требованиям стандарта GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика).

Ассортимент производителя – более 200 позиций лекарственных препаратов, косметических средств, БАДов. Около 80 из 150 позиций лекарств производства компании входят в перечень жизненно необходимых – ЖНВЛП.

• Product portfolio is from about 200 positions, 80 of them are on the list of vital and essential medicines (VEP).

• The company manufactures products: cardiology, dermatology, gynecology, stomatology, otolaryngology, therapy, rheumatology, traumatology, neurology, allergology, phlebology, trichology etc.

WERTEKS is the first resident company in St. Petersburg's special economic zone to set up a pharmaceutical production plant at Novoorlovskaya.

The plant's potential capacity has been calculated at production of more than 100 million units per year.

WERTEKS was one of the first companies in Russia to receive certification from the Ministry of Industry and Trade confirming that it complies with GMP standards. The new plant meets all international and national requirements as to production, quality control and the safe storage of pharmaceutical products.

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ НАНОЛЕК

Web: www.nanolek.ru

НАНОЛЕК – биофармацевтическая компания с собственным высокотехнологичным производством полного цикла в соответствие со стандартами GMP и ISO. НАНОЛЕК специализируется на выпуске импортозамещающих и инновационных лекарственных препаратов, как собственной разработки, так и созданных с привлечением международных партнеров, с фокусом на профилактику и терапию социально значимых заболеваний.

Портфель НАНОЛЕК формируется в рамках наиболее важных в отношении импортозамещения терапевтических направлений. Это препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, противоопухолевые препараты, инновационные вакцины, в том числе клеточная вакцина против вируса гриппа и первая отечественная инактивированная вакцина против полиомиелита. В настоящее время в разработке находится еще ряд инновационных биотехнологических препаратов. Партнерами НАНОЛЕК являются крупнейшие международные фармацевтические компании: Sanofi Pasteur (Франция), Merck (Германия), Celltrion (Южная Корея), Egis (Венгрия), Green Cross (Южная Корея), Aspen (ЮАР) и др.

БИОМЕДИЦИНСКИЙ КОМПЛЕКС «НАНОЛЕК» (пос. Левинцы, Оричевский район, Кировская область)

Производственная площадка в Кировской области представляет собой технологический комплекс, созданный по стандартам GMP и ISO, состоящий из трех автономных производственных корпусов с передовым высокотехнологичным оборудованием и ряда сопутствующих объектов (административно-бытовой корпус, лаборатория качества, энергоблок, складские помещения и т.д.). Комплекс предусматривает ис-

пользование нескольких технологий производства полного цикла: производство цитостатических лекарственных препаратов в твердых и инъекционных лекарственных формах, биотехнологическое производство в шприцах и флаконах, производство твердых лекарственных форм.

• Строительство «с нуля» (14 Га, площадь – 28 000 кв. м), GMP, ISO

• Возможность реализации новейших мировых фармацевтических технологий по полному циклу

• Три изолированные площадки для разных видов фармацевтического производства

• Полный комплекс современного лабораторного оборудования – контроль качества любой степени сложности

Производственные мощности:

• 1,5 млрд. таблеток/0,5 млрд. капсул

• Растворы/лиофилизаты – 35 млн. ед/год

• Растворы в преднаполненных шприцах – 42 млн. ед/год

В 2014 г. начата эксплуатация Корпуса №5 – производство твердых лекарственных форм, а также склад с холодовой цепью и химико-аналитической и микробиологической лабораторий.

В корпусе 4 (вакцины, биотехнологии) – ведутся монтажные работы, устанавливается оборудование.

Пуск корпуса планируется на 3 кв. 2016 г.

Штат сотрудников в 2016г.: 400 чел.

ООО «МИАССКИЙ ЗАВОД МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ»

Web: www.laminar.ru

Научно-производственное объединение предприятий ООО «Миасский завод медицинского оборудования» – ЗАО «Асептические медицинские системы» (г. Миасс, Челябинская область) является российским лидером отрасли создания чистых помещений и современной медицинской техники для высокоэффективной очистки воздуха.

Основные направления деятельности объединения: проектирование, производство, монтаж, аттестация комплексов чистых помещений для лечебных учреждений и промышленности, локальных чистых зон; производство элементов воздухоподготовки и распределения воздуха; ограждающих конструкций; систем диспетчеризации и мониторинга чистых помещений; систем медицинского газоснабжения; лабораторного оборудования; модулей биологической безопасности уровня BSL-4; установок бесповязочного лечения ран и ожогов.

С 2000 года объединением осуществляется проектирование, производство, монтаж и ввод в

OOO “MIASS FACTORY OF MEDICAL EQUIPMENT”

Web: www.laminar.ru

Association of enterprises OOO “Miass Factory of Medical Equipment” – ZAO “Aseptic Medical Systems” (Russia, Chelyabinsk region, Miass) is among of the leading Russian companies in the development of cleanrooms and modern medical equipment for high effective air cleaning.

The main work activities of the Association are design, production, installation, attestation of complexes of cleanrooms and local clean areas for health-care institutions and industries; production air handling and distribution units; building envelops; dispatching and control systems for cleanrooms; medical gases supply systems; laboratory equipment; biosafety units of BSL-4 class; bandageless healing units.

Since 2000, the factory implements: design, manufacture, mounting and start-up works of complexes of cleanrooms for aseptic, microbiological, pharmaceutical and microelectronic industries (GMP, ISO 14644).

эксплуатацию комплексов чистых помещений для асептических производств, предприятий микробиологической, фармацевтической и микроэлектронной промышленности (стандарт GMP, ГОСТ ИСО (ISO) 14644).

Общая площадь спроектированных и построенных чистых помещений для производств превышает 100 000 кв. метров. Оборудование производства «АМС-МЗМО» успешно функционирует в 39 регионах Российской Федерации, в Республиках Казахстан, Узбекистан и Беларусь.

The total area of designed and produced cleanrooms for differ industries is among 100 000 sq. m. Equipment of AMS-MFME production is successfully operated in 39 regions of the Russian Federation, in the Republics of Kazakhstan, Uzbekistan and Belarus.

ООО «САМСОН-МЕД»

Web: www.samsonmed.ru

SAMSON-MED LLC

Web: www.samsonmed.ru

ООО «САМСОН-МЕД»

Эволюционные решения на службе здоровья

Фармацевтическая компания ООО «Самсон-Мед» является резидентом фармацевтического кластера Санкт-Петербурга. На сегодняшний день предприятие выпускает препараты на основе эндокринно-ферментного сырья. Продукция компании получила широкое признание специалистов в различных областях медицины – терапии, оториноларингологии, гастроэнтерологии, педиатрии, хирургии, реаниматологии, урологии и прочих.

Большинство из препаратов являются уникальными, не имеющими аналогов в России и за рубежом. «Самсон-Мед» является одним из немногих российских предприятий, которые производят субстанции.

Компания ООО «Самсон-Мед» осуществляет производство готовых лекарственных средств и субстанций на контрактной основе.

Над решением задач перспективного развития компании работает Научно - Производственная Лаборатория (центр R&D), которая занимается научно-экспериментальной деятельностью по оптимизации параметров технологических процессов, разработкой новых лекарственных препаратов и лекарственных форм и их внедрением в промышленное производство. НПЛ является научной базой СПХФА, где студенты проходят производственную и преддипломную практику.

The pharmaceutical company Samson-Med LLC is the resident of St. Petersburg pharmaceutical cluster. Samson-Med LLC still launches preparations based on the endocrine-enzyme raw animal materials. The company's production has been widely accepted by experts in various areas of medicine – therapy, otorhinolaryngology, gastroenterology, pediatrics, surgery, resuscitation, urology and others.

Most of the preparations is unique and has no analogs in Russia and abroad. "Samson-Med" is one of the few Russian companies which make substances.

Samson-Med LLC not only launches its own production but also makes finished products and substances by contract basis.

The task of company's perspective development is assigned to Research and Manufacturing Laboratory (R&D center), which is engaged in scientific and experimental activities for optimization of technological parameters, development of new medicines and dosage forms and their manufacturing application. RML is the SPCPA scientific base where students undertake technological and pre-graduation practical-training.

You can find more details about Samson-Med LLC on the site http://samsonmed.ru/

РОССИЙСКАЯ ШКОЛА ФАРМАЦЕВТОВ

Web: http://pharm-school.ru/

RUSSIAN PHARMACIST SCHOOL

Web: http://pharm-school.ru/

Российская школа ФАРМАЦЕВТОВ

Межрегиональный творческий конкурс для старшеклассников РОССИЙСКАЯ ШКОЛА ФАРМАЦЕВТОВ – это серия негосударственных интеллектуальных состязаний и профориентационных мероприятий для учащихся 10-х классов общеобразовательных школ и студентов 1-го курса среднеспециальных учебных заведений.

Проект инициирован **МБ НПК «Цитомед»** как продолжение политики корпоративной социальной ответственности компании. Соорганизатором конкурса выступила – **Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия** (СПХФА). 17 августа 2015 года проект получил официальную поддержку **Минобрнауки РФ**.

Участие в конкурсе добровольное и бесплатное как для старшеклассников, так и для образовательных учреждений. **Главный приз – возможность бесплатного обучения в СПХФА** для трех победителей конкурса.

Помимо проверки знаний, поиска одаренных детей, мотивированных к трудовой деятельности в фармакологии и помощи им в профессиональной подготовке и росте, проект направлен на профессиональную ориентацию школьников. Более подробная информация: http://pharm-school.ru/

RUSSIAN PHARMACIST SCHOOL – the interregional creative competition for seniors – is a series of non-state intellectual competitions and professional orientation actions for 10th classes' pupils of comprehensive schools and first year college students.

The project is initiated by **Medicobiological Scientific-industrial complex «Cytomed»** as throughout of company's corporate social responsibility policy. **St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical Academy (SPCPA)** acts as the co-organizer of this competition. On August 17, 2015 the project got an official support of **Russian Ministry of Education and Science**.

Participation in project is voluntary and free both for seniors, and for educational institutions. **First prize is an opportunity to get free education in SPCPA for three winners.**

Besides examination, search for the exceptional children motivated to work in pharmacology and support them with vocational (professional) training and growth, the project is directed to pupils' vocational (professional) guidance. More detailed information: http://pharm-school.ru/

«ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА»

Web: www.galenopharm.ru

PHARMACEUTICAL FACTORY OF SAINT-PETERSBURG

Web: www.galenopharm.ru

ГаленоФарм®

«Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга» ведёт свою историю с 1935 года. В настоящее время стратегическим направлением для компании является выпуск лекарственных средств для терапии БА и ХОБЛ. Уже сегодня предприятие производит препарат «Беклоспир®», являющийся первым отечественным дозированным аэрозольным ингалятором с действующим веществом беклометазона дипропионат. Процесс производства отвечает международным и национальным стандартам в области фармацевтического производства.

«Pharmaceutical factory of Saint Petersburg» traces its history back to 1935. Currently, the strategic direction of the company is production of drugs for asthma and COPD treatment. Today we already produce the drug «Beklospir®», which is the first native dosed aerosol inhaler with beclometasone dipropionate as the active ingredient. The production process complies with international and national standards in the field of pharmaceutical production.

«АПТЕКА НЕВИС»

Web: www.aptekanevis.ru

«NEVIS PHARMACY»

Web: www.aptekanevis.ru

На протяжении 24 лет компания «Аптека Невис» развивается в Северо-Западном регионе России. Более 380 «Аптек Невис» располагаются во всех районах Петербурга, в Ленинградской, Псковской и Новгородской областях, а также в республике Карелия.

Качество продукции в аптеках поддерживается на стабильно высоком уровне: товары проверяются специальным отделом внутри компании, большая часть товаров поступает на наш склад напрямую от производителей. В аптеках действуют постоянные акции для покупателей, позволяющие купить ряд товаров по выгодным ценам.

Совместно с крупными компаниями мы проводим дисконтные программы. Ярким примером является социальный проект для пенсионеров «Сбербанка РФ» и совместный проект с компанией «Пфайзер» - «Забота о вас». В сети работает справочная служба, готовая ответить на вопросы по цене и наличию препаратов и расположению аптек.

Мы уделяем внимание обучению наших фармацевтов. Инициативные сотрудники «Аптека Невис» участвуют в конкурсах и акциях внутри организации, получают ценные призы, выигрывают заграничные путешествия и экскурсионные поездки по России, присутствуют на спортивно-развлекательных мероприятиях. В рамках сотрудничества с Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академией, мы проводим специальные обучающие тренинги, экскурсии и семинары и для студентов.

Все это делает наши аптеки привлекательными для покупателей, интересными для партнеров и комфортными для сотрудников. Работая вместе, мы можем сделать более эффективной работу нашей системы здравоохранения и повысить уровень обслуживания клиентов.

Nevis Pharmacy is a chain of more than 380 pharmacies located in the North Western region of Russia and a well-recognized name for nearly 24 last years. Nowadays Nevis pharmacies settle down in all districts of Saint-Petersburg, in Leningrad Oblast, Pskov, Novgorod areas and in Republic of Karelia.

Nevis aims to provide a superior pharmacy experience according to the need of market. Product quality and safety are maintained at a very high level. Every drug and any good undergo a thorough safety inspection by special department in the company.

Nevis cares about its customers by providing loyalty & reward programs. As a result of cooperating with pharmaceutical distributors the company offers a broad range of products at competitive prices. It also has a social project for pensioners, “Sberbank – Nevis Pharmacy”, that provides special discounts for the elder people.

Pharmacy chain has its own Help Service, ready to answer questions about the whole range of products, prices and their availability in stores. Educated consultants are always there to help any customer individually.

Cooperating closely with Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Nevis Pharmacy Chain organizes educational courses and trainings for improving education level and ensuring real market training.

Nevis pays great attention to providing an environment that inspires and motivates people to work there. Company holds lots of competitions, and supports personal growth and achievements. Best employees showing excellent work get valuable prizes such as traveling across Russia and abroad.

All this helps to retain the most talented people and to deliver great solutions to our customers. As we work together we can improve the cost-effectiveness of our healthcare system and continue raising it level as the market develops.

ЗАВОД ИМ. АКАДЕМИКА ФИЛАТОВА (ГРУППА КОМПАНИЙ РИА ПАНДА)

Web: www.riapanda.ru

«ACADIMICIAN V.P.FILATOV PLANT» (RIA PANDA GROUP OF COMPANIES)

Web: www.riapanda.ru

Компания «РИА «Панда» реализует инвестиционный проект – строительство Завода им. академика Филатова в Гатчинском районе Ленинградской области. Реализуемый проект предусматривает создание «с нуля» крупнейшего в Северо-Западном регионе РФ современного высоко технологичного предприятия соответствующего национальным и международным правилам надлежащей производственной практики (GMP) производства твердых лекарственных форм (таблетки, капсулы). Вместимость на первом этапе составляет 960 млн. единиц твердых лекарственных форм (таблетки, капсулы) в год.

Высокий уровень организации производства, техническая оснащенность от ведущих мировых производителей оборудования позволят выпускать качественную продукцию для удовлетворения потребностей отечественного рынка в современных эффективных и безопасных импортозамещающих и оригинальных лекарственных средствах. К производству планируются препараты различных фармакотерапевтических групп в виде таблеток, таблеток покрытых оболочкой, в том числе кишечнорастворимой, таблеток с контролируемым высвобождением активного вещества, твердых желатиновых капсул, наполненных порошком, пеллетами и др., в том числе входящих в Перечень ЖВНЛС и Перечень стратегических лекарственных средств.

Центр производства расположен в Гатчинском районе Ленинградской области. Санкт-Петербург с самым высоким научно-техническим потенциалом является традиционным центром подготовки кадров для фармацевтической промышленности. Проектирование и строительство осуществляется ведущими европейскими компаниями – Lab & Pharma (CZ), Glatt (D), Block (CZ), технологическое оборудование (IMA, Glatt, Marchesini Group, FETTE).

Реализуется создание R & D подразделения и производства в рамках особой экономической зоны Санкт-Петербурга для реализации проектов по разработке и производству оригинальных препаратов.

Производство готовой продукции будет основываться как на основе импортного, так и отечествен-

«Acadimician V.P.Filatov Plant» (RIA PANDA GROUP of COMPANIES)

• Building «green-field“ the largest in the North-West region of Russia modern, high-tech facility, compliant with national and international Good Manufacturing Practice (GMP), for production of fill-finished forms of pharmaceuticals. Capacity – the first stage of – 960 mln units of solid dosage forms (tablets, capsules) per year.

• Products of different therapeutic groups are planned for production: in form of tablets (coated/ uncoated, including gastro-soluble), tablets with controlled release of active substance, hard gelatin capsules filled with powder, pellets, etc., including products on the list of strategic drugs in the Russian Federation and orphan drugs.

• The OSD production facility are located in Gatchina district of the Leningrad Region. Proximity to St. Petersburg with the highest scientific and technical potential and is the traditional center for training of personnel for the pharmaceutical industry contribute in successful implementation of the project.

• Design and construction are performed by leading European companies – Lab&Pharma (CZ), Glatt (D), Block (CZ).

• Process equipment (IMA, Glatt, MARCHESINI GROUP, FETTE)

• Creating R&D and production units within the Free Economic Zone of St. Petersburg for implementation of projects for development and production of original drugs.

• Production of finished OSD products will be based on both imported and domestically produced API on the basis of long-terms contractual relationships with the suppliers.

• Foreign manufacturing companies will be contracted for the set-up of the production of high-tech products.

• We open dozens of vacancies for specialists in the field of pharmacy. Join our team!

ного производства API, на основе долгосрочных условий договорных отношений с поставщиками.

С иностранными компаниями-производителями будет заключен контракт на установку производства высокотехнологичной продукции.

Мы открыли десятки вакансий для специалистов в области фармации.

Присоединяйтесь к нашей команде!

ГлаксоСмитКляйн

Web: www.glaxosmithkline.ru

gsk do more feel better live longer

ГлаксоСмитКляйн (GlaxoSmithKline Plc.) – одна из ведущих мировых фармацевтических компаний, которая неотступно следует своей миссии – улучшать качество жизни людей, чтобы они могли делать больше, чувствовать себя лучше и жить дольше.

Компания является одним из лидеров мирового фармацевтического сектора с долей рынка порядка 5.3%. Штаб-квартира компании находится в Великобритании.

ГлаксоСмитКляйн работает в сфере здравоохранения по всему миру, занимаясь собственными научными исследованиями, разработкой и производством лекарственных средств, вакцин и товаров широкого потребления, связанных с охраной здоровья. Ежегодно компания производит более 4 миллиардов упаковок препаратов в 28 000 формах. Продукция компании распространяется в более чем 150 странах мира.

В России зарегистрировано более 120 препаратов, представляющих широкий диапазон лекарственных средств компании: антибактериальные и противовирусные препараты, противоопухолевые препараты, дерматологические препараты, средства для лечения заболеваний органов дыхания, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, метаболических нарушений, а также широкий спектр вакцин для различных возрастных групп.

АрСиАй СИНТЕЗ

Web: www.pharmasyntez.com

RCI SYNTEZ

RCI SYNTEZ

Web: www.pharmasyntez.com

ЗАО «АрСиАй Синтез» – дочернее предприятие иркутского фармацевтического комбината ОАО «Фармасинтез».

Компания создана для реализации в Санкт-Петербурге инвестиционного проекта по строительству научно-производственного комплекса на тер-

RSI Syntez Ltd is a subsidiary of the Irkutsk pharmaceutical factory (Pharmasyntez, OJSC). The company was established to implement an investment project on building scientific and manufacturing facilities in Novo-Orlovskoe St. Petersburg Special Economic Zone section. The project is targeted to develop and produce

ритории ОЭЗ «Ново-Орловская». Цель – разработка и производство современных инновационных противоопухолевых препаратов. Планируемый ежегодный оборот – не менее 100 млн. долларов.

Выпускаемая продукция – противоопухолевые препараты в различных лекарственных формах (таблетки, капсулы, растворы, гели, лиофилизаты). Для выпуска продукции на первой очереди строительства предусматривается монтаж линии асептического розлива растворов с оборудованием для лиофилизации, линии капсулирования и линия таблетирования, выполненные в изоляторном исполнении. Проектированием завода и оснащением фармацевтическим технологическим оборудованием будут заниматься европейские проектировщики и производители оборудования ,имеющие опыт проектирования и оснащения заводов по выпуску препаратов из высокотоксичных субстанций.

В структуре научно-производственного комплекса будет открыта исследовательская лаборатория и учебная база для студентов профильных петербургских вузов. В настоящее время сотрудничество по научным исследованиям осуществляется с рядом НИИ Санкт-Петербурга.

На новом заводе будет создано около 200 рабочих мест.

innovative antitumoral medicines with planned annual turnover of at least USD 100 mln. Product range: antitumoral medicines in different dosage forms (pills, capsules, solutions, gels, lyophilizates). Today, a concept of the project is approved.

At the first stage of construction, it is planned to assemble a line for aseptic fill of solutions equipped for lyophilization, with capsulating and tableting lines, implemented in isolation execution. Project assumes the R&D lab and training facilities for students of St. Petersburg high educational institutions. On some research works we are cooperating with several R&D centers in St. Petersburg.

Design works and technological equipment will be provided by the European experts in construction and equipping of product lines for manufacturing based on high-toxic substances.

ООО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «ПАНАЦЕЯ» (АПТЕЧНАЯ СЕТЬ «РИГЛА»)

Web: www.rigla.ru

Аптечная сеть «Ригла» – это более 1500 аптек в 46 регионах России. В Санкт-Петербурге они представлены в двух брендах: «Ригла» и «Будь Здоров!».

Главный акцент в сети аптек «Ригла» сделан на открытой форме выкладки. Высококвалифицированные сотрудники аптек, находящиеся в торговом зале, всегда готовы дать необходимую консультацию и помочь сделать правильный выбор.

«Будь здоров!» – аптеки, к которым мы привыкли с детства: с лекарствами, выложенными за стеклянными витринами, внимательными фармацевтами и разумными ценами. На полках аптек «Будь Здоров!» представлено около 11 тысяч наименований лекарств, а также широкий ассортимент лечебной косметики, товаров для мам и малышей, средств по уходу за больными.

«Ригла» – это команда профессионалов, передовые технологии аптечного бизнеса, широкий ассортимент и только качественные товары.

В аптеках сети представлены самые последние достижения современной медицины и индустрии красоты. У нас можно найти нужные лекарства – от аспирина до редких препаратов, купить детское питание или домашние медицинские приборы, с помощью опытных консультантов подобрать лечебную косметику и средства гигиены.

SARTORIUS

Web: www.sartorius.ru

Концерн Sartorius является мировым лидером по поставке оборудования для фармпроизводств и лабораторий различного профиля. Компания имеет два подразделения: Bioprocess Solutions и Lab Products & Services. Bioprocess Solutions предлагает широкую ассортиментную линейку продукции с фокусом на одноразовые технологии, которые помогают фармпроизводителям выпускать препараты и вакцины безопасно и эффективно. Lab Products & Services – поставщик лабораторного оборудования премиум-класса, а также расходных материалов и сервисных услуг. Это подразделение в своей деятельности концентрируется на обеспечении запросов исследовательских лабораторий, отделов обеспечения качества фармацевтических и биофармацевтических производств, а также академических и научно-исследовательских институтов. В концерне Sartorius работают около 6200 человек. Компания имеет производственные площадки и подразделения по продажам в более чем 110 странах мира.

SARTORIUS

Web: www.sartorius.ru

The Sartorius Group is a leading international pharmaceutical and laboratory equipment provider with two divisions: Bioprocess Solutions and Lab Products & Services. Bioprocess Solutions with its broad product portfolio focusing on single-use solutions helps customers produce biotech medications and vaccines safely and efficiently. Lab Products & Services, with its premium laboratory instruments, consumables and services, concentrates on serving the needs of laboratories performing research and quality assurance at pharma and biopharma companies and on those of academic research institutes. The Sartorius Group employs around 6,200 people and has manufacturing and sales sites in some 110 countries.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Web: www.g-richter.ru/

«Гедеон Рихтер» – международная фармацевтическая компания, крупнейший в Восточной Европе производитель лекарственных препаратов, основана в 1901 году. Основные направления деятельности: исследования в сфере фармацевтических средств и лекарственных препаратов, маркетинг лекарственных препаратов. Основной фокус на фармакологических направлениях: гинекология, кардиология, неврология. «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС» – первое иностранное производство по стандартам GMP в России в 1996 г.

GEDEON RICHTER

Web: www.g-richter.ru/

The story of Gedeon Richter Plc goes way back to 1901.The Company is present in more than 38 countries with five manufacturing facilities, 29 representative offices, and 27 sales subsidiaries and wholesale companies. Our general therapeutic focuses are gynaecology, central nervous system,cardiovascular system, Gedeon Richter –Rus – the first pharmaceutical factory with GMP stsndarts.

КОМПАНИЯ «МИЛЛАБ»

Web: www.millab.ru/

Компания «МИЛЛАБ» начала свою деятельность в 1996 году.

Компания специализируется на поставках аналитического, лабораторного, испытательного, пилотного и технологического оборудования.

Мы стремимся обеспечить клиентов высококачественным оборудованием с максимальным уровнем сервисной поддержки для эффективного решения технологических и аналитических задач. При формировании программы продаж мы отдаём предпочтение производителям оборудования премиум-класса с отличным соотношением «цена-качество».

Сегодня компания «МИЛЛАБ» это:

Команда профессионалов, которая может предложить свои знания и опыт для решения задач самого высокого уровня сложности.

Широкая сеть региональных офисов позволяет поддерживать высокий уровень обслуживания клиентов в регионах.

Лидер в поставках оборудования премиум-класса для научных, лабораторных и технологических задач.

Квалифицированные консультации и тесные контакты с клиентами являются обязательной частью нашей работы.

Мы хотим быть партнёрами наших клиентов, поэтому строим бизнес на принципах искренности и желания сотрудничать в будущем.

Более 5000 лабораторий и предприятий стали нашими клиентами, и с большинством из них мы сотрудничаем на долговременной основе.

Среди наших клиентов ведущие российские и международные компании в различных отраслях науки и техники.

MILLAB COMPANY

Web: www.millab.ru/

MILLAB Company commenced its activity in 1996.

The Company specializes in the supply of analytical, laboratory, testing, pilot, and industrial equipment.

Our strategy is to provide customers with high-quality equipment having the highest level of service support to effectively solve technological and analytical tasks. While developing our sales program, we give preferences to the manufacturers of premium-class equipment with excellent price-quality ratio.

Today MILLAB Company is:

• a team of professionals that can offer its knowledge and experience for meeting the biggest challenges

• the extensive network of regional representative offices that allows providing the excellent customer service throughout the country

• the leader in the delivery of premium quality equipment for performing the scientific, laboratory and technological tasks

• qualified consultations and close contact with customers is a very important part of our work

We are willing to be the partners for our clients; therefore, we build the cooperation on the principles of honesty and willingness to cooperate in the future.

More than 5,000 laboratories and enterprises have become our clients, and we are cooperating on a long-term basis with most of them.

Leading Russian and international companies from different areas of scientific and productions are among our clients.



ФИЛИАЛ ОБЩЕСТВА С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ТЕВА» В ГОРОДЕ ЯРОСЛАВЛЕ (ФИЛИАЛ ООО «ТЕВА» В Г. ЯРОСЛАВЛЕ)

Web: www.teva.ru

LIMITED LIABILITY COMPANY «TEVA»

Web: www.teva.ru

Фармацевтическая компания Teva основана более 100 лет назад на территории современного Израиля. Сегодня это – мировой лидер в производстве препаратов-дженериков, уверенно входящий в число 15 крупнейших международных фармацевтических компаний.

Teva активно участвует в решении серьезных медико-социальных проблем здравоохранения и уделяет большое внимание разработке и производству лекарственных средств для таких направлений медицины, как пульмонология, онкология и неврология. Компания предлагает широкий выбор высококачественных дженериков – онкологических препаратов, средств для лечения и профилактики остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Помимо этого перечень продуктов Teva включает ряд инновационных препаратов, среди которых препарат для комплексного лечения рассеянного склероза Копаксон® (глатирамера ацетат) и новое средство для лечения болезни Паркинсона Азилект®.

Продукция Teva распространяется в 80 странах мира. При этом более 80% всех продаж приходится на страны Северной Америки и Европы. Научно-производственная база компании включает 44 завода по выпуску готовых лекарственных форм, 18 предприятий по производству химических субстанций и 15 научно-исследовательских центров. Все производства компании соответствуют стандартам и требованиям FDA, а также других национальных организаций здравоохранения.

Предоставляя эффективные и безопасные лекарственные средства, Teva вносит свой вклад в увеличение доступности качественного лечения для миллионов россиян.

Teva Pharmaceutical Company was founded more than 100 years ago on the territory of Israel. Today it is - a world leader in the production of generic medicines, confidently ranking among the top 15 global pharmaceutical companies.

Teva is actively involved in dealing with serious medical and social problems of health care and pays great attention to the development and manufacture of medicines for such fields of medicine as pulmonology, oncology and neurology. The company offers a wide range of high quality generic medicines - cancer drugs for the treatment and prevention of osteoporosis, heart diseases, the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In addition, Teva product list includes a number of innovative products , including the preparation for the integrated treatment of multiple sclerosis Kopakson® (glatiramer acetate), and a new tool for the treatment of Parkinson's disease Azilekt® .

Teva products are distributed in 80 countries. At the same time, more than 80 % of all sales come from countries in North America and Europe. Research and production base of the company includes 44 plant for the production of finished dosage forms, 18 enterprises for the production of chemical substances and 15 research centers. All production companies meet the standards and requirements of the FDA and other national health organizations.

By providing effective and safe drugs, Teva is contributing to an increase in the availability of quality treatment for millions of Russians.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ

MEDIA PARTNERS

FIRST TIME MANAGER

Web: www.besmart-goftm.ru

FIRST TIME MANAGER

Web: www.besmart-goftm.ru

«First Time Manager» – это инновационная образовательная платформа на базе учебных заведений, которая обеспечивает постоянную связь системы образования, работодателей и потенциальных кандидатов на вакансии. Это краткосрочные курсы, где на основе ведущих международных HR практик ведётся подготовка молодых специалистов к реальной работе и построению карьеры, под конкретные запросы работодателей.

"First Time Manager" is an innovative educational platform which provides a permanent connection between the educational system, employers and graduates who are looking for a job. The project requires short-term courses, which are based on the best international HR-practices and aimed to prepare young specialists to get used to real work and motivate to build a career considering specific employers' needs.

ХЕЙЗ СПЕШИАЛИСТ РЕКРУТМЕНТ

Web: www.hays.ru

HAYS SPECIALIST RECRUITMENT

Web: www.hays.ru

Hays – международная компания, один из ведущих игроков на рынке рекрутмента в Великобритании и Азиатско-Тихоокеанском регионе, а также в Континентальной Европе и Латинской Америке. В 33 странах и 248 офисах по всему миру работают более 9000 сотрудников. Уникальное сочетание отраслевой экспертизы в различных специализациях рынка рекрутмента, а также скорости и качества предоставляемых услуг, лежит в основе успеха нашего бизнеса во всем мире. В России компания Hays работает с 2009 года.

Hays Specialist Recruitment is a leading global professional recruiting group. We are the expert at recruiting qualified, professional and skilled people worldwide, being the market leader in the UK and Asia Pacific and one of the market leaders in Continental Europe and Latin America. As at 31 December 2015 Hays employed 9,420 staff operating from 248 offices in 33 countries across 20 specialisms. Hays Russia was founded in 2009.

АССОЦИАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИННОВАЦИИ» (ИНФАРМА)

Web: www.inpharma.info

THE ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL COMPANIES «INNOVATIVE PHARMA» (INPHARMA)

Web: www.inpharma.info

Ассоциация фармацевтических компаний «Фармацевтические инновации» (Инфарма) объединяет крупнейших производителей лекарственных препаратов, входящих в ТОП-20 мировых фармацевтических компаний, активно инвестирующих в научные исследования и разработку. Члены Ассоциации имеют обширную базу для развития исследований по всему миру, а также взаимодействуют с российскими научно-исследовательскими центрами с целью проведения клинических исследований, сотрудничая более чем с 250 научно-исследовательскими институтами России. Научно-исследовательская деятельность компаний-членов Ассоциации охватывает важнейшие области медицины: кардиология эндокринология, психиатрия и неврология, онкология и урология, гастроэнтерология и диабетология. Будучи заинтересованными в развитии партнерства в области инновационных разработок лекарственных препаратов, члены Ассоциации заключают соглашения о партнерстве с российскими институтами развития – Инновационным центром «Сколково» и Российской Венчурной Компанией, а также занимаются разработкой проектов для модернизации биомедицины и биофармацевтики в Российской Федерации, инвестируют в строительство производственных мощностей и исследовательских лабораторий.

The Association of Pharmaceutical Companies «Innovative Pharma» (InPharma) brings together major pharmaceutical companies that actively invest in research and development and are counted among the top 20 global pharmaceutical producers. Members of the Association have research facilities all over the world and also work with Russian R&D centers to conduct clinical trials, cooperating with more than 250 R&D facilities across Russia. Members of the Association carry out research and development in the most important medical fields such as cardiology, endocrinology, psychiatry, neurology, oncology, urology, gastroenterology and diabetology. With a view towards developing partnership for innovative pharmaceutical R&D, members of the Association are entering into partnership agreements with the Russian development institutions – the Skolkovo Innovation Centre and the Russian Venture Capital Company, as well as developing projects to modernize the biomedicine and biopharmaceutical sectors in Russia, and investing in the construction of manufacturing facilities and research laboratories.



HeadHunter

Web: www.hh.ru

HeadHunter – ведущая российская компания в сфере интернет-рекрутмента. Крупнейший актив компании – сайт для успешной карьеры hh.ru, обладающий базой в 320 000 актуальных вакансии и более 16 200 000 резюме. Каждую неделю через hh.ru компании приглашают на собеседование более 400 000 человек.

HeadHunter

Web: www.hh.ru

HeadHunter (hh.ru) has operated in the Russian recruitment market since 2000. Today the hh.ru portal is considered one of the best domestic online resources for job hunting and personnel hiring. Our mission

• Assist HR managers and recruiters find suitable candidates to fill their vacancies.

• Assist job seekers find fulfilling jobs.

BCA MARKETING

Web: www.bcagency.ru

BCA Marketing – это коммуникационное агентство полного цикла. Более 5 лет мы делаем все, чтобы создавать и укреплять отношения между работодателями, сотрудниками, соискателями. В Санкт-Петербурге, Москве и Симферополе, где работают наши офисы, и по всей России.

В помощь HR-департаментам мы предлагаем полный спектр услуг – от аудита внутренних коммуникаций до разработки корпоративной идеологии, от мероприятий до корпоративных СМИ.

BCA MARKETING

Web: www.bcagency.ru

BCA Marketing – is a full cycle communication agency. More than 5 years, we do our best to create and strengthen the relationship between employers, employees and applicants. In St. Petersburg, Moscow and Simferopol, where are located our offices, and throughout Russia.

We provide to HR-departments, a full range of services – from auditing internal communications to the development of corporate ideology, from events to corporate media.

СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА

Web: www.nstar-spb.ru

Информационное агентство «Северная Звезда» (г. Санкт-Петербург) освещает актуальные события, происходящие в сфере высшего образования, культуры и искусства.

Периодические издания информационного агентства – газеты «Санкт-Петербургский вестник высшей школы» и «Санкт-Петербургский музыкальный вестник» – имеют целевую аудиторию, распространяются в органах государственной и исполнительной власти РФ, в профильных образовательных и культурных учреждениях Санкт-Петербурга, Москвы и в других городах России.

Информационное агентство проводит интервью, организовывает круглые столы и конференции на

NORTHERN STAR

Web: www.nstar-spb.ru

News agency «Northern Star» Ltd. Co (Saint-Petersburg city) highlights current events in the field of high education, culture, and art. (www.nstar-spb.ru).

Periodical presses of the News agency are the newspapers «Saint-Petersburg journal of high education» and «Saint-Petersburg music journal». They have the target auditory, and they are distributed in the state and executive authorities of the Russian Federation, in specialize educational and cultural institutions in St.Petersburg, Moscow and in other cities of Russia.

News Agency holds interviews, organizes round tables and conferences on the burning topics, involving higher education community, leading businesses, public organizations and other MSM.

актуальные темы с привлечением вузовской общественности, ведущих предприятий, общественных организаций и других СМИ.

Деятельность информагентства «Северная Звезда» направлена на создание единого культурного и образовательного пространства Северо-Запада, а также формирование имиджа Санкт-Петербурга как общероссийского центра культуры и образования.

The activity other News agency «Northern Star» is aimed to create a united cultural and educational environment of the North-West, as well as formation of the image of St. Petersburg as the All-Russian Center of Culture and Education.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИЗДАНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВЕННОГО ФОНДА КУЛЬТУРЫ И ОБРАЗОВАНИЯ

ВЕСТНИК ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

Газета «Санкт-Петербургский вестник высшей школы» учреждена в 2004 г. Международным Фондом культуры и образования (г. Санкт-Петербург), издается и распространяется информагентством «Северная Звезда».

«Санкт-Петербургский вестник высшей школы» – регулярное издание, освещающее жизнь и деятельность вузов Петербурга во всей полноте: практику руководства вузами, новые стратегии, международные связи, новости науки, образования, культуры и спорта. На страницах издания выступают руководители и сотрудники вузов, ученые и общественные деятели. Они же – самые взыскательные его читатели. Главная задача газеты – создание единой информационной платформы для обсуждения актуальных вопросов высшей школы в г. Санкт-Петербурге и за его пределами.

Газета дважды награждена дипломом финалиста Всероссийского конкурса СМИ в рамках Федеральной целевой программы развития образования «PRO Образование» в номинации «Лучшая специализированная газета по образованию» и знаком отличия «Золотой фонд прессы». Оцифрованный архив газеты размещается в электронном фонде Президентской библиотеки имени Б.Н. Ельцина для всеобщего доступа.

Newspaper «Saint-Petersburg journal of high education» was established in 2004 by the International Found of Culture and Education (St. Petersburg), and it is published and distributed by the News agency «Northern Star».

«Saint-Petersburg journal of high education» – is a periodic issue, highlighting the life and work of St. Petersburg universities in its entirety: the practice of management universities, new strategies, international relations, scientific, education,culture and sport news. On the pages of the Journal speak managers and staff of universities, scientists and public figures. They are the most demanding readers. The main aim of the newspaper is the creation of a common information platform to discuss actual problems of high school in the St. Petersburg city and beyond it.

Newspaper was twice awarded the diploma the finalist of All-media competition within the federal program for the development of education «PRO Education» in «the Best special educational newspaper» and the medal the «Golden Press Fund» was also awarded.

ООО «ФАРМИНДЕКС АДВЕРТ»

Web: www.pharmindex.ru

PHARM-INDEX

Web: www.pharmindex.ru

www.pharmindex.ru
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ
ФАРМИНДЕКС

ФАРМиндекс – информационно-издательский центр. Специализированный фармацевтический интернет-портал www.pharmindex.ru. Собственные издания: журналы «ФАРМиндекс», «Производители.Фармрынок», газета «Аптека». Полный комплекс рекламных услуг.

Pharmaceutical market in St.-Petersbourg and Russia:

- Advertising and promotion: printed, indoor, outdoor, BTL.
- Creation, printing and distribution of newspapers, journals and special promo issues.
- Internet advertising, on-line stores: design and support.

ОАО «КЕЛЛИ СЕРВИСЕЗ СИ АЙ ЭС»

Web: www.kellyservices.ru

KELLY – крупнейшая международная компания, предоставляющая решения по управлению персоналом с 1946 года в мире и с 1993 года - в России.

Офисы и представительства кадрового агентства Kelly расположены в Москве, Санкт-Петербурге, Азове, Великом Новгороде, Владивостоке, Волжском, Екатеринбурге, Иваново, Казани, Калуге, Клину, Красноярске, Липецке, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Ростове-на-Дону, Рязани, Самаре, Тюмени.

Ежегодно мы устраиваем на работу до 5000 постоянных и предоставляем более 15000 временных сотрудников нашим клиентам по всей стране. Наши кандидаты всегда эксперты в своей области, будь то постоянный или временный сотрудник, ассистент или менеджер.

Kelly Services

• является одним из лидеров в подборе персонала для фармацевтической отрасли

• входит в ТОП-3 ведущих международных и федеральных рекрутинговых агентств в России

• работает с 23 из 24 компаний медико-биологической отрасли, входящих в список Fortune 500

• партнер 36-ти компаний медико-биологической отрасли в России

• является лидером профессиональной экспертизы* (* - высокий индекс цитирования экспертизы KELLY участниками рынка и СМИ).

KELLY SERVICES CIS

Web: www.kellyservices.ru

Kelly Services, Inc. is a leader in providing workforce solutions. Kelly offers a comprehensive array of outsourcing and consulting services as well as world-class staffing on a temporary, temporary-to-hire, and direct-hire basis. Serving clients around the globe, Kelly provides employment to more than half a million people annually.

Kelly offers competitive advantage to any organization in Life Sciences, by leveraging our deep expertise in this industry to engage top talent, and deploy the workforce solutions that a company need to thrive.



SCIJOB.RU

Web: www.scijob.ru/

SciJob.ru

Карьера для исследователей и инженеров

SciJob.ru – карьера для исследователей и инженеров.

Компания с 2011 года занимается аналитикой рынка труда в области исследований, разработок, проектирования, производства, сервисного обслуживания, технологических продаж и других сфер, требующих от соискателя глубоких фундаментальных или технических знаний.

Вакансии, стажировки, гранты, конференции, образовательные программы – это мы называем карьерными возможностями, которые хотим собрать под одной крышей на нашем сайте.

Присоединяйтесь, мы здесь scijob.ru и здесь vk.com/scijob

ГАЗЕТА «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Web: www.pharmvestnik.ru

«PHARMACEUTICAL REPORTER»

Web: www.pharmvestnik.ru

Специализированная информационно-аналитическая газета для специалистов в области фармации и медицины. Издается с 1994 г. Тематика публикуемых материалов охватывает все основные аспекты функционирования фармацевтического рынка: наука, производство, аптечная сеть, лекарственное обеспечение больниц. Большой популярностью у читателей пользуются тематические вкладки: «Фармкружок» и «Фармперсонал», «Региональная вкладка». Распространяется по подписке и целевой адресной рассылкой по всей территории России. Полноцветное издание. Выходит еженедельно. Тираж 16200 экземпляров, сертифицирован Национальной Тиражной службой. Открыты представительства в семи федеральных округах России: Центральном федеральном округе, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Екатеринбурге, Самаре, Ростове-на-Дону, Владивостоке.

«Pharmaceutical reporter» possesses the comprehensive experience in cooperation with wide layers of society in pharmaceutical and medical community – 18 years on the market.

«Pharmaceutical reporter»- is an unique edition in pharmaceutical press, which has the certified circulation of 16200 exemplars.

It is a pharmaceutical editionissued every weekwith regional representatives in 68 towns of Central, North-West and Volga regions, Siberia,Urals, Far East, Northern Caucasian of the Russian Federation.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ «НОВОСТИ GMP»

Web: www.gmpnews.ru

GMP news

Web: www.gmpnews.ru

Информационный проект «Новости GMP» представляет собой тематический дайджест – обзор новостей и событий, связанных с развитием фармацевтической отрасли и внедрением стандартов GMP в России и странах СНГ. Основными информационными источниками выступают пресс центры фармкомпаний, выставки, конференции, профессиональные СМИ.

Интернет ресурс «Новости GMP» обновляется ежедневно и расположен по адресу www.gmpnews.ru

Печатный журнал «Новости GMP – Хронология событий перехода на международный стандарт качества» выпускается 2 раза в год.

Media project «GMP News» is a industrial digest – review of news and events related to the field of pharmaceutical development and implementation of GMP standards in Russia and CIS countries.

The main information sources are press centers of pharmaceutical companies, exhibitions, conferences, mass media.

Internet resource «GMP News» is updated daily and is located at www.gmpnews.ru

Magazine «GMP New – analytical and chronological edition on CIS pharmaceutical industry transition to GMP standards» is issued twice a year.

MEDSOVET.INFO

Web: www.medsovet.info

Medsovet.info – федеральный медицинский информационный интернет-портал:

- Более 80 000 посетителей в сутки
- Медицинские статьи и новости
- Центр дистанционного обучения (ЦДО)
- Полная база по лекарственным препаратам с возможностью поиска по МНН
- Каталог заболеваний в соответствии с классификацией МКБ-10.

MEDSOVET.INFO

Web: www.medsovet.info

Medsovet.info – federal medical informational Internet-portal:

- More than 80 000 visitors daily
- Medical news and articles
- Distant education centre
- The full database of medicines with INN search engine
- The catalogue of deseases according to the ICD-10.

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ФОНДА СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ МАЛЫХ ФОРМ ПРЕДПРИЯТИЙ В НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ СФЕРЕ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Web: http://umnik.fasie.ru/saint_petersburg

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ
малых форм предприятий в научно-технической сфере
ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Представителем в Санкт-Петербурге и Ленинградской области является доктор экономических наук Соловейчик Кирилл Александрович.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям) – государственная некоммерческая организация в форме федерального государственного бюджетного учреждения, образованная в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 3 февраля 1994 г. № 65.

Фонд содействия инновациям реализует следующие основные программы поддержки молодых инноваторов, малых, средних и крупных предприятий: «УМНИК», «СТАРТ», «Развитие», «Коммерциализация», «Кооперация», «Интернационализация» и др. Подробнее с программами можно ознакомиться на сайте http://www.fasie.ru.

REPRESENTATIVE OF THE FOUNDATION FOR ASSISTANCE TO SMALL INNOVATIVE ENTERPRISES IN ST. PETERSBURG AND THE LENINGRAD REGION

Web: http://umnik.fasie.ru/saint_petersburg

Doctor of Economic Sciences Kirill Soloveychik is the representative in St. Petersburg and the Leningrad region.

Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises (FASIE) is a state non-profit organisation in the form of federal state budgetary institution, established in accordance with the Resolution of the Russian Government of February 3, 1994 № 65.

FASIE provides the following major programs supporting young innovators, small, medium and large enterprises: "UMNIK", "START", "Development", "Commercialisation", "Cooperation", "Internationalisation" etc. More information about the programs can be found on website http://www.fasie.ru.

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «ФОЛИУМ»

Web: www.folium.ru

Биофармацевтический журнал

Экспериментальная и клиническая ФАРМАКОЛОГИЯ

Химико-фармацевтический журнал

Издательский дом ФОЛИУМ: подготовка и выпуск научной литературы.

Химико-фармацевтический журнал: молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств (ЛС); поиск новых ЛС; синтез и технология ЛС; методы анализа и контроль производства.

Экспериментальная и клиническая фармакология: фундаментальные исследования по фармакологии, клинические испытания, информация о новых ЛС.

Биофармацевтический журнал: биофармпрепараты (БФ); биотехнология продуцентов; аппаратура; стандартизация.

FOLIUM PUBLISHING COMPANY

Web: www.folium.ru

FOLIUM Publishing Company: preparation and release of scientific literature.

Pharmaceutical Chemistry Journal: Molecular-biological problems of drug, search for new drugs, synthesis and technology of drugs, methods of analysis and production control.

Experimental and clinical pharmacology: research in pharmacology, clinical trials, information about new drugs.

Biopharmaceutical Journal: biopharmaceuticals (BPh); biotechnology of producers, assessment of BPh, standardization.

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ ПАРТНЁРСТВО РЕДАКЦИЯ ГАЗЕТЫ «МОСКОВСКИЕ АПТЕКИ»

Web: www.mosapteki.ru

МОСКОВСКИЕ Аптеки

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА

«Московские аптеки» — газета для профессионалов фармацевтического бизнеса. Выходит с 1995 года.

В каждом номере:

- Актуальные темы отрасли;
- Мнение экспертов фармбизнеса;
- Мониторинг и рейтинги фармрынка;
- Обзор аптечного ассортимента;
- Бизнес-тренинги и консультации для руководителей и работников аптек.

«MOSCOW PHARMACIES»

Web: www.mosapteki.ru

«Moscow pharmacies». Published since 1995.

Professional information for chemist's specialists, managers of pharmacy's company.

Each issue has:

- Hot topics of the industry;
- Expert opinion of the pharmaceutical business;
- Monitoring and ratings of the pharmaceutical market;
- Review of the assortment;
- Business training and consult of managers and employees of pharmacies.

ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО ОКИ»

Web: www.clinical-pharmacy.ru

LLC «IZDATELSTVO OKI»

Web: www.clinical-pharmacy.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ

Журнал «Клиническая фармация» посвящён вопросам развития фармацевтического рынка сфокусированным на его госпитальном секторе.

Издание предназначено для повышения квалификации, и как рабочий инструмент для зав. больничных аптек, зав. отделений, клинических провизоров, врачей-клинических фармакологов, главных врачей больниц, начмедов, организаторов здравоохранения, начальников тендерных отделов, служащих государственных регуляторных органов, управленческого звена лечебных учреждений, лиц, принимающих решения о закупках лекарственных средств или включении их в формуляры стационаров, перечни для обеспечения препаратами льготных категорий населения, а также сотрудников фармацевтических компаний.

На сайте журнала специалисты смогут получить открытый доступ к уникальному контенту – дайджесту последних научных материалов, новостей фармации и медицины, клиническим исследованиям, информации из различных российских и зарубежных источников.

The journal «Clinical Pharmacy» is dedicated to the development of the pharmaceutical market focused on his hospital sector.

The publication is intended for professional development, and as a working tool for the manager of hospital pharmacies, Head. offices, clinical pharmacists, physicians, clinical pharmacologists, head of the hospital, nachmeda, policy-makers, heads of tender departments, employees of state regulators, managers of medical institutions, decision-makers on the procurement of medicines or their inclusion in the hospital forms, lists for providing drugs privileged categories of the population, as well as employees of pharmaceutical companies.

On this site specialists will be able to get open access to unique content – a digest of recent scientific papers, news, pharmacy and medicine, clinical research, information from various Russian and foreign sources.

ЖУРНАЛ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ»

Web: www.arfp.ru

PHARMACEUTICAL INDUSTRY, MAGAZINE

Web: www.arfp.ru

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ
www.arpm-org.ru

Журнал «Фармацевтическая Промышленность» освещает актуальное состояние фармрынка России и перспективы его развития. Адресован специалистам промышленных предприятий, НИ центров, ВУЗов, представителям федеральных и региональных отраслевых органов власти.

Распространение:

- «Роспечать»
- целевая рассылка в производственные, образовательные и научные отраслевые учреждения и предприятия
- распространение на специализированных выставках, конференциях.

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца, тираж 2000 экз.

The journal «harmaceutical Industry» is an analytical and informational publication. It highlits a wide range of issues containing to the Russian pharmaceutical market, and prospects for the domestic pharmaceutical industry.

Distribution:

- the agency «Rospechat»
- target distribution to industry authorities, enterprises of medical-pharmaceutical industry
- distribution in specialized trade shows, forums and conferences

The journal is published every other month, with about 2000 copies each time.

ООО «ТАЛЕНТЕД ПИПЛ»

Web: www.talentedpeople.su

Рекрутинговое агентство TALENTED PEOPLE, созданное профессионалами рынка, предоставляет услуги в области рекрутмента и HR консалтинга.

Основные услуги:

Подбор менеджеров высшего и среднего звена в офис и на производство

Подбор узкопрофильных специалистов

Международный рекрутмент

Конфиденциальный поиск

Программа сокращение штата «аутплейсмент»

Исследования рынка труда

Тренинговые программы

Области экспертизы:

Ритейл

Фармацевтика и медицина

Производство

Инжиниринг и строительство

Офисный персонал

Финансы

Комплексные проекты по формированию отделов продаж

Преимущества партнерства:

Наличие широкой географической базы данных кандидатов по России и зарубежом.

Постоянно пополняемая активная база данных кандидатов за счет текущих проектов в разных сферах и активного использования социальных сетей при привлечении кандидатов.

Многолетний опыт реализации проектов по подбору специалистов узкого профиля методом прямого поиска, применения обширных реферальных программ и глубокой проработки рынка труда.

TALENTED PEOPLE

Web: www.talentedpeople.su

Recruitment Agency TALENTED PEOPLE, created by experienced professionals, is offering services in executive recruitment and HR consulting.

Our main services:

Recruiting for middle and top management positions

Recruiting for rare specialists in the field

International search

Search for confidential positions

Outplacement programs

Labour market research

Training programs

Our expertise lies in the following fields:

Retail

Pharma

Production

Engineering and construction

Office administration

Finance

Complex projects for creating sales teams

We offer successful business partnering due to:

Rich candidates database all over Russia and abroad

Growing active database of candidates due to ongoing projects and wide usage of social network to attract the best candidates in the field.

Many years of expertise in filling positions of rare specializations by means of headhunting, referral programs and deep understanding of the labour market.



КАЗАХСТАНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК, ТОО

Web: http://pharmnews.kz

THE KAZAKHSTAN PHARMACEUTICAL HERALD

Web: http://pharmnews.kz

Специализированное издание для участников сферы обращения ЛС. В газете публикуются материалы по проблематике фармбизнеса, лекобеспечения; аналитические обзоры; НПА; клинический опыт применения ЛС, а также зарубежный опыт организации медицинской и лекарственной помощи, ведения фармбизнеса.

Издание выходит с ноября 1995 г., два раза в месяц. Распространяется по подписке.

Сайт «pharmnews.kz» – один из лучших профессиональных фармацевтических веб-ресурсов СНГ, освещающий мировые, и республиканские новости фармации и здравоохранения; оперативную и актуальную информацию.

The specialized periodical for participants of the sphere of medicine circulation. The content includes issues of the pharmaceutical business, medicine coverage, analytical reviews, laws, clinical experience in using drugs, together with the foreign experience of the medical and medicine help organization, and management of the pharmaceutical business.

The periodical is issued from November 1995, two times per month, and distributed by subscription.

Website is a professional internet-resource with news of pharmacy and to-date information.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ЦЕНТР ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПРОФЕССИЯ

Web: http://epcprof.ru

EDUCATIONAL PROGRAMS CENTER PROFESSIYA

Web: http://epcprof.ru

Центр образовательных программ «Профессия» специализируется на издании справочников, методических и учебных пособий, практических руководств, научных работ по аналитической химии, фармацевтики и в других областях. Наши книги предназначены для широкого круга читателей: от студентов и аспирантов профильных вузов до опытных специалистов и руководителей предприятий. Выпуск изданий осуществляется с привлечением ведущих отечественных специалистов и ученых.

Professiya is a publishing house, in charge of publishing quality professional technical books written by Russian and foreign authors. Professija's activity includes publishing of reference books, practice manuals, scientific monographs in sphere of analytical chemistry, pharmacy, technology and polymers conversion, chemistry and petrochemistry as well as in mechanics, mechanic engineering and other areas.

КОМПАНИЯ «ДОКТОРЪ»

Web: www.lechikrasivo.ru

COMPANY “DOCTOR”

Web: www.lechikrasivo.ru

Компания «ДокторЪ» - российский производитель уникальной медицинской одежды.

Всего за 5 лет команда профессионалов создала компанию, аналогов которой нет в мире. Бренд медицинской одежды «ДокторЪ» сегодня знают более 30 000 медиков!

Почему именно «ДокторЪ»?

- **УНИКАЛЬНОСТЬ!** Медицинская одежда «ДокторЪ» не похожа на стандартную униформу. Вся продукция разработана известными в Петербурге дизайнерами. Именно поэтому работать в ней не только комфортно, но и приятно;
- **ЛИМИТИРОВАННЫЕ КОЛЛЕКЦИИ!** Каждый месяц новые принты и расцветки. Принтованная серия – это возможность стать единственным обладателем уникальной вещи;
- **ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО!** Используются только сертифицированные ткани с высоким содержанием хлопка, обработанные крово- и влагоотталкивающей пропиткой. Одежда практически не мнется, не требует особого ухода и сохраняет цвет даже после многочисленных стирок;
- **ПЕРВОКЛАССНОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ!** Клиент из любой точки мира всегда в курсе последних новинок в «ДокторЪ». Компания придерживается современной и открытой политики общения с покупателем. Социальные сети «ДокторЪ» позволяют создателям одежды напрямую общаться с клиентами и учитывать их пожелания;
- **100% ГАРАНТИЯ!** Покупку можно вернуть без объяснения причин в течение года (при условии наличия этикеток и должного товарного вида).

Коллекции дизайнерской мед. одежды представлены в сети фирменных магазинов «ДокторЪ» в Санкт-Петербурге, а также в интернет-магазине www.lechikrasivo.ru**.**

Присоединяйтесь и лечите красиво
вместе с «ДокторЪ»!

ВКонтакте: https://vk.com/meddream
Instagram: @lechikrasivo
Pinterest: lechikrasivoDoc

Company “Doctor” is a Russian manufacturer of extraordinary medical wear and scrubs.

Just in 5 years team of young enthusiasts has created a company which has no equivalents around the world. Brand “Doctor” is well-known to more than 30 000 medical workers.

Why do health professionals choose “Doctor”?

- We offer individual approach to every client! Medical wear “Doctor” is one of a kind and it is unlike routine uniform. All models are created by top rated fashion designers. That is why wearing “Doctor” brings comfort and pleasure.

- We produce limited collections! Each month new colors! Purchasing a lab coats or scrubs with patterns is a chance to become an owner of the one and only item.

- We guarantee superior quality! Medical wear “Doctor” is fabricated of functional clothing materials rich in cotton with blood- and water-resistant properties. Coats and scrubs keep their shape and color after ironing and laundering.

- We commit to first-class service! Our customers all over the world are regularly updated on the most recent collections. Social networks allow Doctor’s representatives to be in close liaison with each client and respond to requests and wishes effectively.

- 100% Guarantee! Each item could be returned without questions within one year.

Medical wear “Doctor” is available in the Brand Shops in St. Petersburg and on the official web-site www.lechikrasivo.ru.

Join us now and
Give treatment in style
Give treatment with chic



AT OUR HEALTHIEST, WE CAN PURSUE WHAT INSPIRES US.

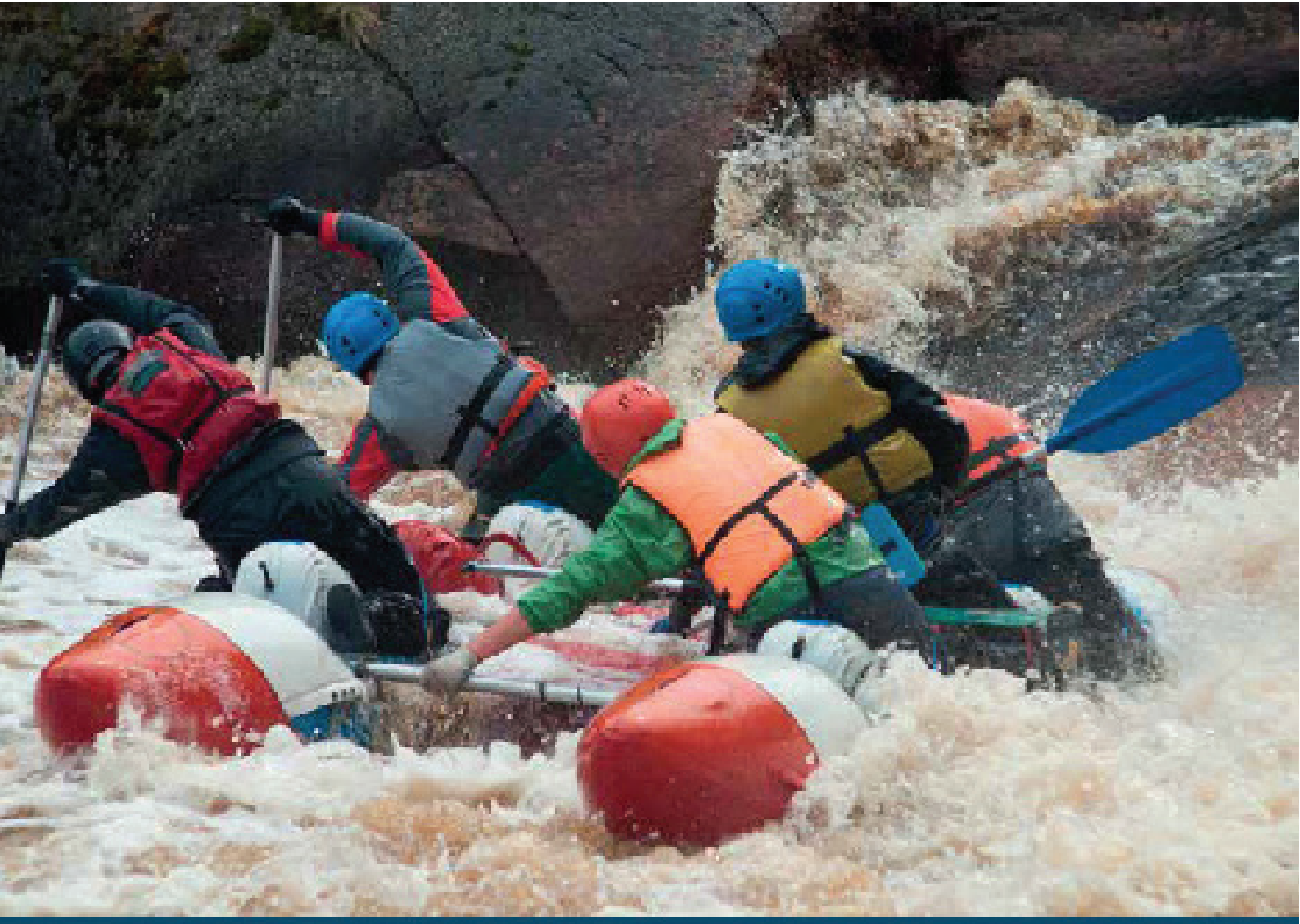
Abbott is about the power of health. We create new solutions – across the spectrum of health, around the world, for all stages of life – that help people maximize their potential through better health.

Abbott has been operating in Russia for nearly 40 years, providing Russian consumers and patients with a diverse range of diagnostics, medical devices, nutritionals, and branded generic pharmaceuticals.

For further information about Abbott in Russia see www.abbott-russia.ru

Abbott

RUABB150167 от 10.02.2015



AT OUR HEALTHIEST, WE CAN PURSUE WHAT INSPIRES US.

Abbott is about the power of health. We create new solutions – across the spectrum of health, around the world, for all stages of life – that help people maximize their potential through better health.

Abbott has been operating in Russia for nearly 40 years, providing Russian consumers and patients with a diverse range of diagnostics, medical devices, nutritionals, and branded generic pharmaceuticals.

For further information about Abbott in Russia see www.abbott-russia.ru

Abbott

RUABB150167 от 10.02.2015



КОГДА МЫ ЗДОРОВЫ, МЫ МОЖЕМ НАСЛАЖДАТЬСЯ ЖИЗНЬЮ В ПОЛНОЙ МЕРЕ

В Abbott мы работаем для того, чтобы приумножить силу и энергию здоровья людей. По всему миру мы внедряем новые технологии и решения в различных областях медицины, для людей всех возрастов, тем самым помогая им реализовать свой внутренний потенциал и жить лучше.

Abbott работает в России уже 40 лет, предлагая российским потребителям и пациентам широкий спектр диагностических тестов, медицинских устройств, детского и лечебного питания, а также лекарственных препаратов.

Abbott

RUABB150167 от 20.02.2015



КОГДА МЫ ЗДОРОВЫ, МЫ МОЖЕМ НАСЛАЖДАТЬСЯ ЖИЗНЬЮ В ПОЛНОЙ МЕРЕ

В Abbott мы работаем для того, чтобы приумножить силу и энергию здоровья людей. По всему миру мы внедряем новые технологии и решения в различных областях медицины, для людей всех возрастов, тем самым помогая им реализовать свой внутренний потенциал и жить лучше.

Abbott работает в России уже 40 лет, предлагая российским потребителям и пациентам широкий спектр диагностических тестов, медицинских устройств, детского и лечебного питания, а также лекарственных препаратов.

Abbott

RUABB150167 от 20.02.2015



ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ОДНА ИЗ КРУПНЕЙШИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
КОМПАНИЙ РОССИИ

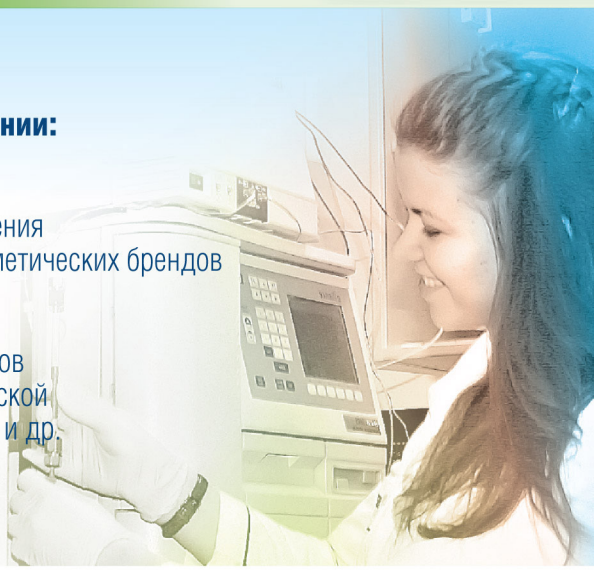
ПРИСОЕДИНЯЙСЯ К КОМПАНИИ «ВЕРТЕКС»!

- **Российский** фармацевтический производитель
- **12 лет** успешной работы с момента получения первой лицензии на производство лекарств
- **Новый завод** в особой экономической зоне «Санкт-Петербург» на участке «Новоорловская», площадь здания – более 20 000 м^2
- Соответствие площадок по производству лекарств требованиям **стандарта GMP**
- Работа службы продвижения в **32 городах** России
- **Федеральный охват** дистрибьюции продукции, часть косметического ассортимента также представлена в Беларуси и Казахстане
- **Более 900 сотрудников**
- **Около 200 позиций** в ассортименте компании, из них **130** – лекарства социально значимых категорий (порядка 80 наименований жизненно важные – входят в перечень ЖНВЛП). Также в портфеле «ВЕРТЕКСА» собственные косметические бренды – «ALERANA», «Ла-Кри», «Асепта», «Гинокомфорт», «Нормавен», «Хондрекс». Ещё компания производит БАДы и изделия медицинского назначения.

МЫ ПРЕДЛАГАЕМ

Студентам и молодым специалистам:

- **Пройти стажировку в одном из департаментов нашей компании:**
  Департамент управления продуктовым портфелем:
  служба разработки и регистрации препаратов, служба науки
  Коммерческий департамент: служба продаж, служба продвижения
  Департамент маркетинга: отделы рекламы, рецептурных и косметических брендов
  Финансовый департамент: бухгалтерия, финансовый отдел
  Департамент по управлению персоналом:
  отдел обучения и развития персонала, отдел рекрутинга, отдел кадров
  Производственный департамент: производство, служба складской и транспортной логистики, отдел снабжения, технологический отдел и др.
- **Получить приглашение на постоянную работу в компании по результатам стажировки**



Узнать больше о компании можно на сайте
www.vertex.spb.ru

Присылайте резюме с пометкой «Стажировка»
на e-mail: **CV@vertex.spb.ru** или заполняйте анкету на сайте

ALERANA® АСЕПТА® PARODONTAL Ла-Кри® Хондрекс® НОРМАВЕН® ГИНОКОМФОРТ®

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Конференция входит в утвержденный
План наиболее значимых мероприятий образовательной
и воспитательной направленности в образовательных организациях,
находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации

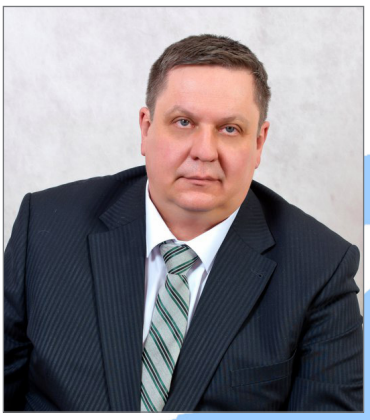
КУРАТОРЫ ТЕМАТИЧЕСКИХ СЕКЦИЙ

SESSION SUPERVISORS



Киселева Елена Юрьевна

Председатель постоянной комиссии по социальной политике и здравоохранению Законодательного Собрания Санкт-Петербурга.



Наркевич Игорь Анатольевич

Ректор СПХФА, зав. кафедрой экономики и управления фармации, профессор, д. фарм. н.

Родился 29 октября 1966 года в г. Витебске. После окончания с отличием военно-медицинского факультета при Томском медицинском институте в 1988 г. проходил службу в войсках Белорусского военного округа. В 1990 году поступил в адъюнктуру Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Ленинград). В 1993 г. защитил кандидатскую, в 2001 году – докторскую диссертацию по специальности «технология лекарств и организация фармацевтического дела».

В 1993 году был назначен преподавателем кафедры военно-медицинского снабжении и фармации Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, в 1998 году – старшим преподавателем, в 2003 г. – профессором кафедры. В 1998 году присвоено звание доцента. С марта 2004 по июль 2009 года возглавлял отдел медицинского снабжения Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. После увольнения из Вооруженных Сил РФ работал проректором по менеджменту качества Санкт-Петербургской государственной академии химико-фармацевтической академии. С 2010 года является заведующим кафедрой медицинского и фармацевтического товароведения СПХФА. В феврале 2010 года на конференции трудового коллектива избран ректором академии.

Научная деятельность И.А. Наркевича посвящена решению проблем прогнозирования потребности в лекарственных средствах и изделиях медицинского назначения в условиях неопределенности, а также вопросам управления многоуровневыми системами снабжения. Он разработал теоретические основы и методологию формирования запасов, обеспечивающих оптимальный уровень обеспечения потребности силовых структур в условиях повседневной деятельности и с началом боевых действий.

В условиях перехода отечественной фармацевтической промышленности на инновационный сценарий развития активно участвует в разработке и научном обосновании социально-экономических механизмов

стимулирования развития фармацевтических предприятий, организации высокотехнологичных отраслевых кластеров как перспективного направления развития отрасли.

И.А. Наркевич является признанным специалистом в области организации фармацевтической помощи в крупных многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях. организации обеспечения медицинским имуществом силовых структур, медицинского и фармацевтического товароведения. Является автором более 140 научных трудов.Под его руководством защищено 5 кандидатских диссертаций.

Награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, отраслевым знаком «Отличник здравоохранения» и другими. Живет и работает в Санкт-Петербурге.



Азнагулова Ирина Евгеньевна

Начальник управления технологических разработок комплексов чистых помещений, ООО «Миасский завод медицинского оборудования».

Окончила Южно-Уральский государственный университет по специальности «Ракетостроение». Второе высшее образование – по специальности «Промышленное и гражданское строительство». Является ведущим специалистом по разработке проектов по строительству комплексов чистых помещений для различных отраслей промышленности и медицины.



Алешунин Павел Александрович

Руководитель отдела синтеза инновационных активных фармацевтических субстанций, ЗАО БИОКАД.

Закончил с отличием Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), факультет тонкого органического и микробиологического синтеза, кафедра химии и технологии органических соединений азота.

В 2013 году получена степень кандидата химических наук. Тема диссертационной работы: Новые методы синтеза и функционализации винилтетразолов. Научный руководитель: проф., д.х.н. Островский В.А.

Профессиональный опыт:

· Jensen Chemicals, LLC. Химик-синтетик (2007-2008 год),

· Asischem, Inc. (ЗАО «Невский капитал») Химик-синтетик (2008-2011 год),

· Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет) Инженер (2010 -2011 год),

· ФГУП «НИИ Гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России Химик-синтетик, оператор хромато-масс - спектрометра и спектрометра ЯМР (2011 год),

· ЗАО БИОКАД Химик-синтетик (октябрь 2011 – февраль 2014)

Руководитель группы органического синтеза (февраль 2014 – декабрь 2014)

Руководитель проектов (январь 2015 – октябрь 2015)

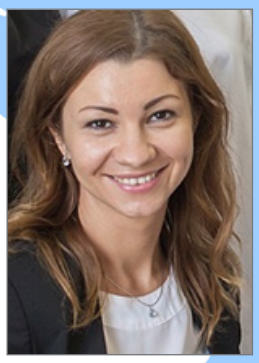
Руководитель отдела синтеза инновационных активных фармацевтических субстанций (октябрь 2015 – по наст. время)



Афананасьев Никита Владимирович

Руководитель event-направления и направления клиентских коммуникаций по Северо-Западному региону ГК HeadHunter (www.hh.ru).

Закончил факультет журналистики Южно-Уральского государственного университета (г. Челябинск), магистратуру филологического факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета. В маркетинге с 2010 года. С 2012 года – руководитель event-направления и клиентских коммуникаций в HeadHunter Северо-Запад. В профессиональном багаже: более 700 организованных и поддержанных мероприятий различного профиля и охвата, более 150 карьерных исследований и докладов, работа с молодыми специалистами разных профилей, организация и проведение ключевого события для HR-специалистов в Санкт-Петербурге – Практической HR-конференции от компании HeadHunter.



Бекмуратова Елена

Руководитель практики Life Sciences компании Hays в г. Санкт-Петербург.

Еще в студенческие годы Елена поняла, что хочет работать в рекрутменте, поскольку именно здесь, через общение с разными людьми, можно помогать людям найти свое предназначение и раз-

виваться. Ее карьера в рекрутменте началась в 2006 году, когда она присоединилась к российской рекрутинговой компании, чтобы заниматься подбором специалистов для фармацевтической отрасли. В 2012 году Елена возглавила региональную команду по поиску и подбору специалистов по всей России. К команде Hays Елена присоединилась в 2014. В зону ее ответственности входит усиление и развитие подбора специалистов на различные позиции в регионах. Сегодня Елена руководит командой из 6 профессионалов с опытом работы от 2 лет.



Бильмон Инесса Марьяновна

Заместитель генерального директора по производству и освоению лекарственных средств, Борисовский завод медицинских препаратов.

1984-1989 – студентка Ленинградского химико-фармацевтического института, Российская Федерация. Специальность – биотехнология

С 1989 года работает на Борисовском заводе медицинских препаратов, Беларусь,

С 1989 – инженер-технолог цеха таблетирования и фасовки, с 1997 года – начальник исследовательской лаборатории, с 2003 – заместитель главного инженера по производству, с 2016 – заместитель генерального директора по производству и освоению лекарственных средств.



Быков Александр Васильевич

Директор по экономике здравоохранения, АО «Р-Фарм».

Александр Васильевич Быков родился в 1957 году в России, городе Магадан, окончил московский медицинский институт им Семашко 1980 год и аспирантуру по кардиологии в ВНКЦ АМН СССР 1986 год.

По специальности – клинической фармаколог, кандидат медицинских наук, последние 20 лет работает в фармацевтической индустрии. Отвечал за реализацию программ международных организаций в сфе-

ре охраны здоровья (TACIS, USAID), возглавлял подразделения по работе с государственными и общественными организациями, в том числе отвечал за внедрение фармакоэкономики и оценки медицинских технологий в ряде крупных международных фармацевтических компаний (Ново Нордиск, Тева, Сервье, Санофи, Мерк Шарп энд Дом) в России и ближнем зарубежье.

Координировал проекты по здравоохранению в профессиональных ассоциациях: Ассоциации Европейского Бизнеса (АЕБ), Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM), Ассоциации российских фармацевтических производителей (АРФП), Союзе профессиональных фармацевтических организаций (СПФО), НП «Холодовые цепи и биотехнологии».

В 2006 году участвовал в подготовке международной конференции «Европа против фальшивых лекарств», проведенной в Москве, где было принято решение о разработке первого международно-правового документа, направленного на борьбу с фальсификацией медицинской продукции и сходных преступлений, угрожающих здоровью населения.

С 2005 по 2011 год был член рабочей группы экспертов Совета Европы при непосредственном участии представителей МИД России, Генеральной прокуратуры Российской Федерации и Росздравнадзора (Страсбург, Франция) по подготовке Конвенции Совета Европы по противодействию фальсификации медицинской продукции и сходным преступлениям, угрожающим здоровью населения (конвенция «Медикрим»).

Подготовленная Советом Европы конвенция «Медикрим» стала первым правовым соглашением в области уголовного права, затрагивающим фальсификацию медицинской продукции и сходные преступления, угрожающие здоровью населения.

В настоящее время работает директором по экономике здравоохранения компании Р-Фарм.



Власенкова Светлана Викторовна

Руководитель лаборатории разработки лекарственных средств ЗАО «Фарм-Холдинг» (группа компаний «ГЕРОФАРМ»), к. фарм.наук.

В 1992 г. закончила Санкт-Петербургскую государственную химико-фармацевтическую академию (СПХФА) по специальности «Биотехнология». В 2000 г. на базе СПХФА защитила кандидатскую диссертацию по специальности «Технология лекарств и организация фармацевтического дела».

Профессиональная деятельность с 1992 года связана с работой в сфере производства, контроля и обеспечения качества лекарственных средств (ОАО «Медпрепараты», ОАО «Галенофарм», ЗАО «Вертекс»). С февраля 2011 г. является руководителем лаборатории разработки лекарственных средств ЗАО «Фарм-Холдинг».



Галицкий Максим Андреевич

Технолог, Solopharm (ООО «Гротекс»)

Закончил СПХФА, факультет промышленной технологии лекарств, кафедра готовых лекарственных форм.



Гненденков Павел Леонидович

Специалист по технологиям ферментации и одноразовым технологиям, ООО «Сарториус Стедим РУС».

Выпускник Казанского Государственного Университета. Ранее работал в области биоинформатики, генной инженерии, получения и очистки белков. Занимался разработкой терапевтических препаратов, пробиотиков и вакцин. С 2011 года является сотрудником российского представительства концерна Sartorius.



Гурулёва Мария Владимировна

Заместитель Генерального директора по управлению персоналом, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН».

Родилась и выросла в Санкт-Петербурге. С отличием окончила Санкт-Петербургский Государствен-

ный Университет, философский факультет, кафедру конфликтологии. Дополнительное образование в области психологии и экономики. В управлении персоналом фармацевтической отрасли опыт с 2008г. Область профессиональных интересов: обучение взрослых людей, управление талантами, формирование философии компании на основании ценностных подходов.



Девицкая Анна Павловна

Директор по персоналу группы компаний «ГЕРОФАРМ»

В 2002 году окончила Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена по специальности «Педагог-психолог», прошла профессиональную переподготовку в области управления персоналом в Международном институте повышения квалификации «Перспектива».

В 2013 году завершила обучение по Президентской программе подготовки управленческих кадров по направлению «Менеджмент» в Санкт-Петербургском университете управления и экономики, прошла стажировку по управлению персоналом в Нидерландах.

Общий опыт работы в сфере управления персоналом в различных бизнес-структурах – более 14 лет. С января 2016 года – директор по персоналу группы компаний «ГЕРОФАРМ».

Преподаватель курса «Управление человеческими ресурсами» в Санкт-Петербургском университете управления и экономики. Постоянный участник профессиональных мероприятий, автор статей в изданиях, посвященных управлению персоналом.

Является экспертом в вопросах планирования человеческих ресурсов, подбора, развития, оценки и мотивации персонала.

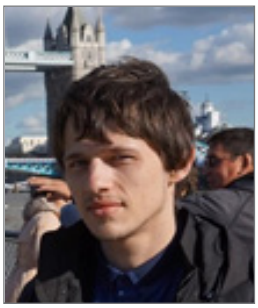


Дьякова Елена Сергеевна

Начальник отдела обеспечения качества, АО «ВЕРТЕКС»

Дьякова Елена Сергеевна – в 2010 году закончила Санкт-Петербургскую Химико-фармацевтическую Академию по специальности биотехнология, кафедра ГЛС.

С 2010 года по настоящее время работает в компании АО «ВЕРТЕКС». Карьеру начинала с инженера-химика отдела контроля качества, в дальнейшем перешла в отдел обеспечения качества, где занимала должность инженера-технолога, ведущего инженера-технолога. В 2013 году проходила международную стажировку, организуемую торговой палатой г. Гамбурга и правительством г. Гамбурга, в одной из фармацевтических фирм Германии в отделе QA, R&D. С 2013 года – является Начальником отдела обеспечения качества. В должностные обязанности входит поддержание, совершенствование и повышение эффективности, а также контроль за функционированием системы менеджмента качества, участие во внедрении новых проектов.



Елагин Павел Игоревич

Руководитель отдела синтеза дженериковых АФС, Биокад.
Закончил химико-фармацевтическую академию в 2013 году.



Иванова Мария Николаевна

Региональный директор по продажам, ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг».
Закончила в 1993 году Химико-Фармацевтическую Академию по специальности провизор.
Работает в GSK с 1-го февраля 1994 года, начинала карьеру в качестве медицинского представителя, далее региональный менеджер компании, менеджер по работе с дистрибьюторами, с 2008 года Региональный Директор по продажам Северо-Западного региона.



Карабельский Александр Владимирович

Руководитель отдела перспективных исследований, Биокад; зав. кафедрой технологии рекомбинантных белков СПХФА.

Закончил СПбГУ, к.б.н.



Кадиев Исмаил Гаджиевич

Координатор программы УМНИК в Санкт-Петербурге, зам. начальника отдела интеллектуальной собственности Технопарка «Политехнический» (Представительство Фонда содействия развитию).

1980 г. рождения, кандидат экономических наук (2008 г.), доцент (2012).

С 2004 г. по 2007 г. – аспирант кафедры инновационного менеджмента СПбГЭТУ.

С 2005 г. – по настоящее время – ассистент, доцент кафедры.

С 2013 г. – по настоящее время – зам. нач. отдела интеллектуальной собственности СПбПУ.

Награжден грамотой Комитета по науке и высшей школе Санкт-Петербурга, 2011 г.

Лауреат премии Правительства Санкт-Петербурга в области научно-педагогической деятельности в 2012 г.



Каравацкая Мария

Руководитель отдела по работе с персоналом и администрации, завод «Такеда» в Ярославле.

Мария родилась в Москве. В 2004 году закончила Государственный университет Управления, факультет социологии и управления персоналом по специальности «связи с общественностью».

После окончания вуза Мария работала в крупном рекрутинговом агентстве, где прошла путь от административного ассистента до рекрутора. До прихода в компанию «Такеда» Мария работала в международной компании «Дау Кемикалс» сначала в роли специалиста по подбору персонала, далее менеджером по персоналу. Затем она возглавила отдел по работе с персоналом на заводе компании во Владимире с момента начала проекта строительства завода до запуска полного цикла производства.

В компанию «Такеда» Мария пришла в сентябре 2011 года на должность менеджера по работе с персоналом. После открытия завода Мария заняла должность Руководителя отдела по работе с персоналом и администрации. В сфере деятельности – управление персоналом (администрирование, подбор персонала, система мотивации и удержания сотрудников), управление административной службой, охрана труда, работа с учебными заведениями, организация сервисов (медицинское и транспортное обслуживание, охрана предприятия, клининг и другие).



Кипурова Зинаида Владимировна

Начальник отдела обеспечения качества, Solopharm (ООО «Гротекс»).

Закончила СПХФА, факультет промышленной технологии ЛС, специальность биотехнология. Работала на ведущих фармацевтических заводах России.



Корниенко Анастасия Сергеевна

Руководитель отдела регуляторного обеспечения, АО «ВЕРТЕКС».

В 2007 году закончила Санкт-Петербургскую Химико-фармацевтическую Академию, по специальности «Биотехнология».

С 2008 года по настоящее время работает в компании АО «ВЕРТЕКС». Карьеру начинала с должности контролера отдела обеспечения качества, в 2009 г была переведена на должность инженера-технолога ООК, в 2012 г – на должность инженера-технолога по регистрации лекарственных средств. С 2014 г возглавляет отдел регуляторного обеспечения. В функциональные обязанности входит организация и планирование работ по подготовке документов для государственной регистрации лекарственных препаратов.



Красникова Александра Викторовна

Генеральный директор ООО Сарториус ИЦР и ООО Биохит, к.х.н.

Является выпускницей СПГХФА 2001 года факультета «Промышленной технологии лекарственных средств» по специальности инженер-биотехнолог. В 2004 году защитила диссертацию по теме «Синтез и анализ полисахарид-аминокислотных конъюгатов», выполненную на кафедре ХТЛВ совместно с НИИ Гриппа, С-Петербурга. Став в 2011 году главным менеджером по продажам в ЗАО «САРОСТОСМ» отвечала за продвижение продукции концерна Sartorius для фармацевтических предприятий, выполняя задачи по маркетингу, продажам и обучению пользователей. В 2009 году переехала в Геттинген, Германия и заняла должность маркет-менеджера по России и странам СНГ Sartorius. После открытия дочерней компании Sartorius в России вступила на пост руководителя офиса Sartorius по России и СНГ. На сегодняшний день компания насчитывает 100 человек, имеет 2 офиса, сервисные службы и производство весовой продукции и является форпостом Sartorius в России.



Кушнарева Татьяна Валерьевна

Ведущий технолог, Solopharm (ООО «Гротекс»).

Закончила СПХФА, факультет промышленной технологии лекарств, кафедру химической технологии лекарственных веществ.



Лактионова Елена Серафимовна

Президент Некоммерческого Партнерства «Редакция газеты "Московские аптеки"», главный редактор фармацевтической газеты «Московские аптеки»

Некоммерческое Партнерство «Редакция газеты "Московские аптеки"».

Родилась в Москве в семье ведущего инженера-авиаконструктора и заведующей научной медицинской библиотекой. Окончила МИРЭА. В 1991 г. возглавила бизнес по разработке программного обеспечения. С 1992 г. из проекта автоматизации аптек выросло направление – фармдистрибуция и аптечная розница. В 1994 г. появилась идея создания фармацевтической газеты, основываясь на знаниях и опыте, полученных в работе с аптеками и в аптеке.

Первый выпуск МА вышел в марте 1995 г. С этого времени издание постоянно совершенствуется, учитывая интересы своих читателей, не теряя своего стержня – активной профессиональной позиции и достоверности. В 2005 г. разработан сайт газеты, а в 2015 г. – приложение «МосАптеки» под iOS, в 2016 г. появится приложение на Android.

Увлечения: литература, медицина, музыка, беговые лыжи, автопутешествия.



Мартынов Никита Валерьевич

Операционный директор, Solopharm (ООО «Гротекс»).

Закончил СПБГТИ (технический университет), кандидат технических наук. Преподавал на кафедре машин и аппаратов химических производств в СПбГТИ. Работал на ведущих фармацевтических заводах России.



Мельникова Яна Викторовна

Ведущий инженер-технолог научно-производственной лаборатории, ООО «САМСОН-МЕД».

В 2013 году с отличием окончила Санкт-Петербургскую Государственную Химико-Фармацевтическую Академию, факультет промышленной технологии лекарств по специальности «Биотехнология». Проходила обучение в ГБОУ ДОД «Ленинградский областной центр развития творчества одаренных детей и юношества «Интеллект» в Санкт-Петербурге. В 2012 году прошла стажировку в Крэнфилдском университете в Великобритании. Прослушала курсы лекций образовательных проектов, организуемых представителями фармацевтических компаний, в том числе иностранных. В компании ООО «Самсон-Мед» работает в должности ведущего инженера-технолога Научно-производственной лаборатории с 2014 г.



Михайловский Александр

Главный инженер, завод «Такеда» в Ярославле.

Александр родился в Кич-Городецком районе Вологодской области в 1974 году. Закончил Балтийский Государственный Технический Университет (Военмех) в 1997 году с присуждением квалификации радиоинженер по специальности Радиоэлектронные системы и комплексы. До прихода в компанию «Такеда» Александр работал на фабрике «Филип Моррис Ижора», где прошел путь от подсобного рабочего до проектного инженера. В зоне ответственности Александра были крупные проекты по модернизации завода и внедрению новых технологий.

В компанию «Такеда» Александр пришел в марте 2011 года на должность главного инженера. В сфере его деятельности была координация строительства, установка, запуск и квалификация нового оборудования, формирование технического отдела. В настоящее время Александр отвечает за поддержание работоспособности оборудования, зданий и сооружений, квалификацию оборудования, за капитальные инвестиции и техническую безопасность предприятия.



Молдавский Александр

Директор Химического Департамента, Биокад.
2010-2012 – Project manager in TEVA
2012-2014 – Process technology manager in TEVA
2014-Today – Director Chemical-Pharmaceunical Division in Biocad



Мохов Олег Игоревич

Медицинский директор ООО «Нанолек»

Родился 15 октября 1962 года в Москве.

В 1985 году окончил с отличием ММА им. И.М. Сеченова, после окончания занимался научно-медицинской деятельностью, обучался в ряде медицинских и образовательных учреждений в Германии, а также в бизнес-школе INSEAD,Франция.

С 1992 года - кандидат медицинских наук по специальности урология, НИИ урологии МЗ РФ.

С 2000 года - доктор медицинских наук по специальности антибиотики и химиотерапия, ГНЦА.

Является автором изобретения в области рентгено-эндоваскулярной диагностики, автором более 30 научных публикаций в области урологии, антибиотикотерапии, организации клинических исследований в отечественных и зарубежных изданиях.

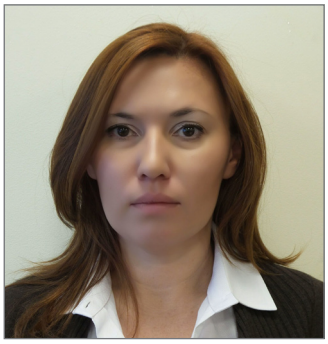
С 1992 года занимал ряд позиций в зарубежных фармацевтических компаниях, связанных с выведением на российский рынок и рынок СНГ инновационных медицинских препаратов и руководством кооперационных проектов в ЕС и Швейцарии.

1992-1999 - Руководитель медицинского и маркетингового отдела фармацевтического подразделения "Байер АГ" в России. Стажировался в подразделениях компании в Германии, ЮАР, Словении. Впервые в России систематизировал сравнительные клинические исследования по стандарту GCP нового фторхинолона и разработал методику оценки эффективности.

1999-2008 - Медицинский директор "Янссен Фармацевтика" (подразделение Джонсон & Джонсон) в России с параллельным расширением обязанностей на страны СНГ, руководством клинического проекта в области психиатрии в странах ЕС; внедрил новое направление этических норм ведения бизнеса. Организовал клинические исследования и регистрацию новых антиретровирусных препаратов, препаратов для онкогематологии и психиатрии, изменивших стандарты терапии, существовавшие ранее.

2008-2014 - Медицинский директор "Селджен" в России. Организовал медицинский отдел и смежные подразделения на фазе «старт ап» компании, зарегистрировал новый орфанный препарат, вошедший в государственную программу «7 нозологий». Впервые в России внедрил программу контролируемого управления рисками препарата в онкогематологии по нормативам ЕМА.

С 2015 года медицинский директор компании "Нанолек".



Мухаметшина Эльвира Искандаровна

Научный советник научного отдела медицинского департамента, Р-Фарм.

Окончила Казанский Государственный Медицинский Университет в 1998 г. с отличием. Затем ординатуру и аспирантуру по специальности психиатрия-наркология. Кандидат медицинских наук. Занималась преподавательской и лечебной деятельностью на кафедре психиатрии и наркологии в КГМУ до 2010 г. Участвовала в клинических исследованиях как исследователь и главный исследователь новых лекарственных препаратов. С 2010 г.-2012 г. работала в компании «Новартис» в должности регионального медицинского советника. В компании «Р-Фарм» с 2012 года, сначала научным советником по развитию и разработке лекарственных препаратов, в настоящее время медицинский менеджер по поддержке бизнеса.



Немынова Александра Вячеславовна

Заместитель генерального директора сети «Аптеки Невис» по развитию и обучению персонала.

Образование: Санкт-Петербургский Государственный Университет. Факультет психологии.

Психолог-преподаватель. Тренинг менеджер.

Область деятельности: Организация и проведение обучающих и корпоративных мероприятий, работа с учебными заведениями, в т.ч. проведение тренингов, организация практики, кураторство молодых специалистов.



Нечаева Галина Александровна

Начальник отдела контроля качества, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН».

Выпускница СПХФА 2010 года, закончила интернатуру по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» в 2011. С 2014 года работает над кандидатской работой в качестве соискателя кафедры Фармацевтической химии СПХФА. С 2010 работает в компании ПОЛИСАН в отделе контроля качества. Начала трудовой путь с должности лаборанта химического анализа контрольно-аналитической лаборатории. С 2013 года и по настоящее время возглавляет отдел контроля качества.



Никитина Ирина Валерьевна

Заместитель директора по фармацевтическим разработкам, ЗАО «Фарм-Холдинг» (Группа компаний «ГЕРОФАРМ»). Канд. экон. наук, канд. фармацевт. наук.

В 1997 г. закончила с отличием Санкт-Петербургскую государственную химико-фармацевтическую академию (СПХФА) по специальности «Фармация». В 2001 г. на базе СПХФА окончила аспирантуру и защитила кандидатскую диссертацию по специальности «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». В 2006 г. с отличием окончила **Санкт-Петербургский университет управления и экономики, факультет менеджмента по специальности «Антикризисное управление», в 2015 г. защитила кандидатскую диссертацию по специальности** «Экономика и управление народным хозяйством (Управление инновациями)».

С 2010 года является внештатным экспертом ФГУ «Аналитический Центр при Правительстве РФ». Принимала участие в экспертизе проектов Правительства РФ и Комиссии при Президенте РФ по модернизации и технологическому развитию экономики РФ по направлению Медицинская техника и фармацевтика.

В 2013 году на базе ИМБП РУДН (учебная программа совместно с АНО «Национальный институт инноваций», ООО «Биологическая безопасность и защита» и АРФП) **успешно освоила курс** про-

фессиональной переподготовки по специализации «Управление технологическими и экономическими рисками».

Профессиональная деятельность более 15 лет непосредственно связана с работой на руководящих позициях в сферах регуляторных отношений, исследований и разработки лекарственных средств, контроля и обеспечения качества в крупных производственных фармацевтических компаниях ООО «ГЕРОФАРМ», ОАО «Галенофарм», ООО «Гротекс». С февраля 2014 г. является заместителем директора ЗАО «Фарм-Холдинг» по фармацевтическим разработкам.



Никифоров Сергей Иванович

Директор по производству, АО «Фармпроект».

Закончил ЛХФИ в 1974 году по специальности инженер химик-технолог.

Свою профессиональную деятельность в фармацевтической промышленности начал на Бердском Химическом комбинате, где работал с 1974 по 1977 в должности мастера, начальника участка, начальник цеха.

С 1977 по 1989 продолжил работу в ЛПХФО «Октябрь» в должности начальника участка, начальника ампульного цеха. Без отрыва от производства защитил диссертацию на соискание кандидата фармацевтических наук.

С 1989 по 1994 – начальник цеха, а потом начальник производства в Ленинградском НИИ вакцин и сывороток производства бактерийных и вирусных препаратов.

С 1994 по 1998 – ОАО «Северная Фармацевтическая Корпорация», начальник производства готовых лекарственных средств.

С 1998 по 2000 – ОАО «Фармсинтез», главный технолог производства готовых лекарственных средств.

С 2000 – по настоящее время является директором по производству компании ЗАО «Фармпроект» (выпуск твердых и мягких лекарственных средств).



Петров Максим Сергеевич

Бизнес-тренер, First Time Manager.

Петров Максим Сергеевич - сертифицированный бизнес-тренер, предприниматель, профессиональный оратор. Автор курсов по развитию интеллекта, мастерству презентации, ораторскому мастерству. Один из основательней Школы Ума. Бизнес- тренер инновационного образовательного проекта “First Time Manager” ориентированного на содействие в трудоустройстве молодых специалистов.



Пирожков Александр Сергеевич

Генеральный директор, ООО «Миасский завод медицинского оборудования».

Александр Сергеевич Пирожков родился 18 мая 1974 года. Окончил Московский государственный открытый университет по специальности «Менеджмент организации».

Свою работу на предприятии начал в 1999 году, пройдя путь от регионального менеджера до директора обособленного представительства ООО «МЗМО» в Москве.

В 2013 году назначен на должность генерального директора ООО «Миасский завод медицинского оборудования».

Курирует вопросы по созданию чистых помещений не только в России, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья.

Главными слагаемыми успеха компании считает слаженную работу команды предприятия, постоянное повышение квалификации всех сотрудников, внедрение инноваций и формирование новой смены молодых специалистов в области создания чистых технологий. Большое внимание уделяет развитию импортозамещения, экспортного направления и модернизации производства и разработке новых видов продукции.



Прокофьев Александр Владимирович

Старший научный сотрудник, ЗАО БИОКАД.

В 2008 закончил кафедру общей физиологии СПбГУ. С октября 2008 года учился и работал в аспирантуре Университета Гамбурга (Германия) по специальности молекулярная нейробилогия, где в декабре 2012 года защитился с отличием и получил степень PhD in Biology. После аспирантуры работал в Университете Утрехта (Нидерланды) и Университете Твенте (Нидерланды). С марта 2015 работает в R&D ЗАО БИОКАД.



Семенова Наталия

Руководитель аптечной группы Представительства ОАО "Гедеон Рихтер" (Венгрия) г. Санкт-Петербург.

В 1997 г. закончила обучение на фармацевтическом факультете СПбГФХА, защита диплома: «Финансовые аспекты бизнес-планирования».

С 2013 года – руководитель аптечной группы по СЗФО.



Смирнов Алексей Владимирович

Заместитель генерального директора по трансферу технологий АО «Фармославль».

Доктор химических наук. Автор 130 научных трудов, в том числе 20 патентов.

Область научных интересов: внутримолекулярное ароматическое нуклеофильное замещение нитрогруппы, синтез биологически активных соединений, разработка методов синтеза АФС.

2014 – наст. вр. Заместитель генерального директора по трансферу технологий АО «Фармославль».

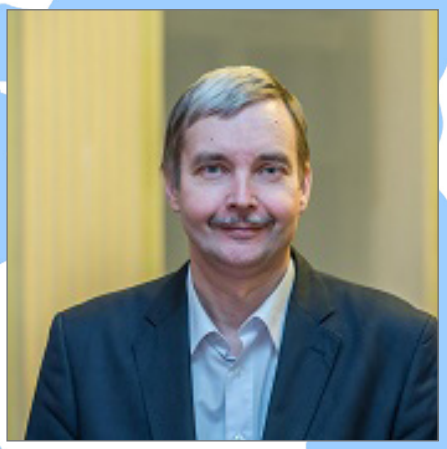
2007 – наст. вр. Директор интитута проблем хемогеномики Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского (ЯГПУ).

2005-2007. Старший научный сотрудник каферды органической химии ЯГПУ.

2002-2005. Научный сотрудник кафедры органической химии Ярославского государственного технического университета (ЯГТУ).

1999-2002. Аспират кафедры органической химии ЯГТУ, специальность «Органическая химия».

1994-1999. Студент ЯГТУ, специальность: инженер химик-технолог.



Смирнов Евгений Валентинович

Маркетолог, бизнес-аналитик, бизнес-консультант, бизнес-тренер. Генеральный директор ЗАО «Аналитик».

Практический стаж в маркетинге более 24 лет.

Область профессиональных интересов: оценка рыночных перспектив инновационных разработок; маркетинговые исследования на рынках B2B России; формирование потребности и спроса на инноваци-

онные разработки; консультации по организации маркетинга и продаж; семинары и тренинги: маркетинг, продажи, менеджмент, выставки, биржи деловых контактов.

Работа

1993-2016 – ЗАО «Аналитик», генеральный директор.

1992-1993 – АОЗТ «Бизнес-продакшн», зам. директора по маркетингу.

1991-1992 – СП «Эльба-Сервис», маркетолог.

1984-1991 – ГОИ им. С.И. Вавилова, научный сотрудник.

Образование

2016 год и ранее многочисленные семинары, тренинги в области маркетинга, продаж, менеджмента, управления проектами, личной эффективности.

2015 – Школа бизнес-ангелов, основы венчурных инвестиций.

2009 – Академия Адреаса Винса – искусство продаж.

1991-1992 – Межотраслевой институт повышения квалификации и переподготовки руководящих кадров при Санкт-Петербургском инженерно-экономическом институте по специальности «**организатор маркетинга**».

1978-1984 – ЛЭТИ им. В.И. Ульянова /Ленина/ по специальности «информационно-измерительная техника»

О себе

Родился в 1961 году, г. Ленинград.

Жена, два сына, две внучки, два кота.

Хобби: путешествия, рыбалка



Стрелков Станислав Викторович

Родился 08.12.1987. в селе Побегайловка Минераловодского района Ставропольского края.

В 2005 г. после окончания средней школы поступил на фармацевтический факультет Санкт-Петербургской Химико-Фармацевтической академии. Активно участвовал в студенческой жизни, был участником студсовета, старостой группы и потока, занимался в студенческих научных обществах кафедрах органической, физколлоидной химии.

После окончания академии работал провизором в аптеках №234. В 2010 поступил в РАНХиГС, закончил в 2013, специальность «Государственное и муниципальное управление».

В 2010-2011 гг. работал в должности заместителя заведующего аптекой № 154 АО «Петербургские аптеки». С 2011 в должности начальника отдела подбора и обучения персонала АО «Петербургские аптеки». С декабря 2014 г. переведен на должность начальника департамента управления персоналом.



Торина Юлия Анатольевна

Ведущий консультант по подбору персонала, ОАО Келли Сервисез Си Ай Эс.

Эксперт фармацевтического рынка. Опыт работы в рекрутменте – с 2011. Закрывает позиции от начального до уровня ТОП. Территория ответственности – СЗФО и Москва.



Уколова Елена Сергеевна

Химик-аналитик, ЗАО «БИОКАД».

С 2009 по 2015 гг. – ст. научн. сотр. лаборатории Аналитической токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России.

2012 г. – канд.хим.наук. «Аналитическая химия» С.Петерб. гос. ун-т, Институт химии.

С 2015 г. по н.в. химик-аналитик ЗАО «БИОКАД».



Харатян Нина Грачьяевна

Научный сотрудник, ЗАО «Биокад».

Родилась 8 мая 1989 года в Санкт-Петербурге. Закончила биолого-почвенный факультет Санкт-Петербургского Государственного Университета в 2013 году.



Хромов Александр Николаевич

Генеральный директор ЗАО МБ НПК «ЦИТОМЕД».

1955 г.р., высшее техническое образование. Окончил Балтийский государственный технический университет «Военмех» имени Д. Ф. Устинова, работал в *Центральном научно-исследовательском институте* (*ЦНИИ*) им. академика А. Н. Крылова.

На рубеже 90-х организовал Центр научно-технического творчества молодежи (НТТМ) «Галс» для внедрения различных инновационных разработок. Совместно с лабораторией ВМА им. Кирова принимал участие в создании первых пептидных препаратов. Результатом этого сотрудничества стало образование Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед», которому принадлежит 11 патентов на различные фармацевтические композиции. В настоящее время Хромов является также председателем Совета директоров российской фармацевтической компании «Вертекс».

Политическая карьера: Александр Николаевич Хромов стоял у истоков формирования демократической системы в Петербурге, работал в Санкт-петербургском отделении российской объединенной демократической партии «Яблоко», был депутатом первого Петросовета (ныне Законодательное собрание Санкт-Петербурга).

Увлечения: историческая литература, балет и опера, а также рыбалка, путешествия на автомобиле и горные лыжи. Женат, есть взрослый сын.



Черкасова Анна Владимировна

Начальник лаборатории ТЛФ, АО «ВЕРТЕКС».

В 2009 году закончила Санкт-Петербургскую Химико-фармацевтическую Академию, в 2015 году – защитила кандидатскую диссертацию по специальности «Технология получения лекарств».

С 2009 года по настоящее время работает в компании АО «ВЕРТЕКС». Карьеру начинала с инженера-технолога лаборатории ТЛФ, в 2011 г переведена на должность ведущего инженера-технолога лаборатории ТЛФ, в 2012 г – на должность заместителя начальника лаборатории ТЛФ, с 2014 г возглавила лабораторию ТЛФ. В функциональные обязанности входит разработка новых проектов и внедрение их в постоянное производство.



Щемелева Мария Александровна

Младший научный сотрудник, ЗАО «БИОКАД».

Закончила СПХФА в 2014 г.

С 2014 г. и по сей день работает в компании BIOCAD в Лаборатории инженерии и скрининга антител.



Яковенко Андрей Романович

Директор по биотехнологическим проектам, АО «Р-Фарм».
Родился в 1971 году.
Образование:
В 1994 году закончил биологический факультет Могковского государственного университета.
В 1999 году присвоена степень кандидата биологических наук по специальности «клеточная биология».
Профессиональная деятельность:
1994-1997 – аспирант Института молекулярной биологии.
1997-2004 – научный сотрудник института Макса-Планка по молекулярной физиологии, центра Рэндала по молекулярной медицине Королевского колледжа.
2004-2011 – руководитель отдела биохимии, заместитель директора по развитию производства ООО «Фармапарк».
2011-2013 – заместитель начальника управления науки и инновационного развития ФГУП «НПО «Микроген».
С 2013 года назначен на должность директора по биотехнологическим проектам АО «Р-Фарм».







Миасский завод медицинского оборудования

Асептические медицинские системы

АМС® МЗМО

laminar.ru





- Комплексы чистых помещений
- Ламинарные боксы
- Консоли жизнеобеспечения
- Элементы ограждающих конструкций
- Локальные чистые зоны









МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Конференция входит в утвержденный
План наиболее значимых мероприятий образовательной
и воспитательной направленности в образовательных организациях,
находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации

СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ

CONFERENCE ARTICLE

СЕКЦИЯ 1. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ «ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В ПРОДУКТАХ»

Бобрецова А.В., студ. 3 курса
Руководитель: **Людинина А.Ю*.,** канд.биол.наук.
Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина,
*ФГБУН Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН,
167001, Сыктывкар, ул. Октябрьский проспект, д.55, Российская Федерация

E-mail: a.bobretsova@yandex.ru

Проведен анализ жирового компонента питания и оценка достаточности в рационе незаменимых жирных кислот у 105 человек разного возраста г. Сыктывкара. Для этого была разработана анкета по частотному потреблению жиросодержащих продуктов питания, проанализированы её результаты; выявлены жиросодержащие продукты лидеры. С учетом анкетирования разрабатывается компьютерная программа оценки жирового рациона, которая на основании данных, полученных в ходе опроса, позволит определить количество потребляемых пищевых жиров, их качественный состав, выявить соответствие полученных данных рекомендуемым нормам.

Ключевые слова: *компьютерная программа, жирные кислоты, эссенциальные жирные кислоты, жиросодержащие продукты.*

В настоящее время наблюдается рост числа случаев избыточного веса и ожирения среди населения, что во многом способствует увеличению числа сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета II типа и прочих. Показано, что во многом ожирение зависит от пищевого статуса человека (Блохина и др.). Поэтому при его оценке важно учитывать **не только** энергетическую ценность, количество жира, **но, в особенности, е**го качественный состав, то есть содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (ЖК) и их трансизомеров. Изучение фактического питания жителей европейского Севера выявило значительное превышение потребления жиров с пищей выше физиологической нормы от 10 до 35%. (Lyudinina et al., 2014).

Для организма человека важно чтобы в состав пищевого рациона входило определенное количество полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), насыщенных ЖК и крайне нежелательно поступление транс-жиров. В тоже время нужно учитывать соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК.

Омега-6 ПНЖК, в частности, незаменимая линолевая кислота, в организме человека подвергается десатурации и превращается в арахидоновую кислоту, которая под воздействием циклооксигеназы и липооксигеназы превращается в простогландины, тромбоксан $ТхА_2$ и лейкотриены, обладающие провоспалительной, проагрегационной активностью, что отрицательно сказывается на организме человека (*С.А. Крыжановский и др. 2009*).

Метаболизм Омега-3 ПНЖК связан с образованием высокоактивных регуляторов биологических процессов – эйкозаноидов, обеспечивающих противовоспалительные эффекты, регуляцию артериального давления и снижение гиперлипидемии. Также они повышают ферментативную активность и стабилизируют работу ионных каналов. *(С.А. Крыжановский и др. 2009)*

Экспериментальная часть

В исследовании участвовали 105 жителей г. Сыктывкара. Из них 48 человек – разнорабочие, средний возраст которых 43,0±14,5 лет и 53студента, средний возраст которых 19,6±1,3 года. Мы провели частотную оценку потребления жиросодержащих продуктов питания на основе разработанной нами анкеты в основе которой стояла задача узнать с какой частотой человек потребляет жиросодержащие продукты, к примеру, такие как майонез, шоколад, сало и т. п.

Основные ЖК, в продуктах лидерах (подсолнечное масло-97%, майонез-77%, оливковое масло-61%), относятся к сериям омега-6 и омега-9. Соответственно практически отсутствуют в рационе кислоты из серии омега-3, в частности α-линоленовая кислота. Согласно проведенному опросу, только один из десяти

респондентов использует в питании льняное масло, при этом частота потребления не чаще 1р/месяц, что указывает на недостаточное потребление эссенциальных жиров из семейства омега-3. Проведенный анализ частоты потребления жирной рыбы, являющейся основным пищевым источником длинноцепочечных омега-3 ЖК, также отражает общемировой тренд и свидетельствует о недостаточном использовании данных продуктов питания среди населения. Так, большинство опрашиваемых (около 80% людей), отдавали предпочтение лососевым видам рыбы, при этом 57% опрашиваемых употребляли рыбу с частотой 1 раз в месяц. Только каждый пятый опрашиваемый (22%) употреблял рыбу 1-3 раза в неделю, что, по мнению липидологов и диетологов, адекватно норме (Simopoulos, 2008).

Корреляционный анализ показал, что с увеличением возраста опрашиваемые чаще употребляли продукты богатые насыщенными жирами, такие как сливочное масло (p=0.000), твердый сыр (p=0.009), сметана (p=0.019), сало (p=0.013), грудинка (p=0.02), а также продукты с содержанием полезных для организма омега-3 жирных кислот – лосось и форель (p=0.003). В молодом возрасте наоборот наблюдается отрицательная корреляция с частотой употребления шоколад (p=0.001), мороженного (p=0.001) и майонеза (p=0.05), что также повышает содержание насыщенных и транс-жиров в организме человека.

На основе полученных данных мы разрабатываем компьютерную программу «Жирные кислоты в продуктах», позволяющую проводить расчет потребляемых пищевых жиров, их качественный состав и оценивать соответствие полученных данных рекомендуемым уровням потребления разных классов жиров.



Рис.1. Демоверсия программы «Жирные кислоты в продуктах»

Вывод

Компьютерная программа «Жирные кислоты в продуктах», которая позволяет определить количество потребляемых пищевых жиров, их качественный состав (насыщенные, полиненасыщенные, эссенциальные жирные кислоты) и выявить соответствие полученных данных рекомендуемым нормам Института питания находится в стадии разработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коденцова В.М. Состав жирового компонента рациона и обеспеченность организма жирорастворимыми витаминами / Кочеткова А.А., Смирнова Е.А., Саркисян В.А., Бессонов В.В. // Вопросы Питания. – 2014. – Т.83, №6. – С. 4-17.

2. Крыжановский С.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и сердечно-сосудистая система / Вититнова М.Б. // Физиология человека. – 2009. – Т.35, №4. – С. 110-123.

3. Lyudinina A. Fatty acid composition and food consumption among reindeer herders and urban inhabitants of the european north of Russia / Eseva T., Potolitsyna N., Chernykh A., Bojko E. // Rural and Remote Health. 2014. V.14(2). P. 2539.

4. Simopoulos A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Exp Biol Med. 2008; 233(6):674-688.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPUTER PROGRAM "FATTY ACIDS IN FOODS"

Bobretsova A.V., 3rd year student

Syktyvkar State University named after P. Sorokin;

55, October prospect St., Syktyvkar, Russian Federation, 167001

The analysis of the fat consumption and assessment of adequacy of essential fatty acids in the human diet was conducted (n=105, Syktyvkar). For this purpose, a frequency consumption questionnaire of fat-containing products was created, analyzed its results; leaders of fat-containing products were identified. Given the survey a computer program is developing, which will determine the amount of consumption dietary fat, their qualitative composition and compare the received data according to the recommended norms.

Keywords: computer program, fatty acids, essential fatty acids, fat-containing products.

REFERENCES

1. Kodentsov M. V., Kochetkova A. A., Smirnova E. A., Sarkisyan V. A., V. V. Bessonov. The composition of the fat component of the ration and the availability of body fat soluble vitamins // Vopr. Pitania. 2014. V.83(6). P. 4-17.

2. S. A. Kryzhanovskaya, M. B. Vititnova. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system // Human Physiology. 2009.V. 35(4). P. 110-123.

3. Lyudinina A., Eseva T., Potolitsyna N., Chernykh A., Bojko E. Fatty acid composition and food consumption among reindeer herders and urban inhabitants of the european north of russia // Rural and Remote Health. 2014. V.14(2). P. 2539.

4. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Exp Biol Med. 2008; 233(6):674-688.

КОНСЕНСУСНЫЙ ПОИСК *IN SILICO* ИНГИБИТОРОВ РЕАКЦИИ МАЙЯРА

Ворфоломеева В.В., соискатель, Ковалева А.И., интерн

Руководитель: **Васильев П.М.**, докт. биол. наук, с.н.с.

Волгоградский государственный медицинский университет,

400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: fvpi@yandex.ru

Разработана методика консенсусного поиска ингибиторов реакции Майяра, основанная на совместном использовании системы PASS, метода сходства к эталонам ИТ «Микрокосм» и метода квантово-химического QSAR- моделирования.

Ключевые слова: *антигликирующая активность, консенсусный прогноз, in silico, система PASS, метод сходства к эталонам, ИТ «Микрокосм», квантово-химическое QSAR-моделирование.*

Неферментативное гликирование белков является начальным этапом развития осложнений при сахарном диабете, таких как катаракта, ретинопатия, кардио- и нефропатия, повреждения нервной системы [1]. Поэтому поиск ингибиторов реакции Майяра является перспективным направлением создания нового типа антидиабетических препаратов. Начальным этапом поиска таких ингибиторов является виртуальный скрининг структур химических соединений. Предлагаемая методика консенсусного поиска веществ с антигликирующей активностью включает три подхода: прогноз в системе PASS [2], метод сходства к эталонам ИТ «Микрокосм» [3,4], и метод квантово-химического QSAR-моделирования [5]. Для корректного объединения результатов прогноза по трем методам полученные данные переводили в индексы перспективности наличия активности. При консенсусе всех трех прогнозных оценок ошибки разных методов взаимно компенсируют друг друга, что в результате повышает точность поиска активных соединений.

Экспериментальная часть

Исходная фокусированная библиотека включала 526 структур, конденсированных азотсодержащих гетероциклических соединений.

Система PASS [2] оценивает вероятности наличия P_a и отсутствия P_i у соединений антигликирующей активности, по значениям которых рассчитывали отношение правдоподобия P_a / P_i. Полученные величины P_a / P_i переводили в целочисленные индексы перспективности соединений по правилам, приведенным в таблице 1.

Таблица 1.

Индексы перспективности наличия антигликирующей активности

Ind	Перспективность	PASS	ИТ «Микрокосм»	QM QSAR
0	не перспективное	P_a / P_i <1	T_{QL} <0.0594	Act < 1.0
1	мало перспективное	1≤ P_a / P_i <10	0.0594≤` T_{QL} <0.1405	1.0 ≤ Act < 6.3
2	перспективное	10≤ P_a / P_i <100	0.1405≤T_{QL} <0.1801	6.3 ≤ Act < 25.0
3	весьма перспективное	P_a / P_i ≥100	T_{QL} ≥0.1801	Act ≥ 25.0

Примечание.
Ind – индекс перспективности соединения на наличие антигликирующей активности.
P_a / P_i – отношение правдоподобия вероятностей наличия/отсутствия активности.
T_{QL} – QL-модифицированный коэффициент сходства Танимото.
Act – расчетный уровень антигликирующей активности (относительно миногуанидина).

Программа TestSim ИТ «Микрокосм» [3] рассчитывает средний QL-модифицированный коэффициент сходства Танимото [4] прогнозируемой структуры C к R референсным соединениям, достоверно проявляющим антигликирующую активность:

$$T_{QL,C} = \frac{1}{R}\sum_{r=1}^{R}\frac{1}{11}\sum_{i=1}^{11}\frac{1}{d_i}\sum_{j=}^{d_i}\frac{\min\left(N_{Cij}, N_{rij}\right)}{\max\left(N_{Cij}, N_{rij}\right)},$$

где: i – тип QL-дескриптора, i = 1, …, 11; j – вид дескриптора i-го типа в QL-матрице, j = 1, …, d_i; r – номер референсного соединения, r = 1, …, R; d_i – число видов уникальных дескрипторов i-го типа в QL-матрице; N_{Cij} – число QL-дескрипторов i-го типа j-го вида, присутствующих в прогнозируемом соединении C; N_{rij} – число QL-дескрипторов i-го типа j-го вида, присутствующих в референсном соединении r.

Полученные значения T_{QL} также переводили в целочисленные индексы перспективности соединений по правилам, приведенным в таблице 1.

Ранее было получено регрессионное уравнение [5], связывающее антигликирующую активность *Act* (относительно аминогуанидина) и квантово-химические параметры, рассчитанные для модельной реакции с метилглиоксалем соединений с NH_2- или NH-группами:

$$Act = 44.540 + 60.168 \cdot \Delta G - 12.601 \cdot \Delta E_{HOMO} \ ,$$
$$R = 0.911 \qquad F_{2,7} = 16.96 \qquad p = 0.00207$$

где ΔG – полная энергия реакции, ev; ΔE_{HOMO} – разность энергий высших заполненных орбиталей продуктов и реагентов, ev; R – коэффициент множественной корреляции; $F_{2,7}$ – критерий Фишера для 2 и 7 степеней свободы; p – достоверность регрессионного уравнения.

Полученные значения *Act* также переводили в целочисленные индексы перспективности соединений по правилам, приведенным в таблице 1.

Новое соединение считалось по прогнозу активным, если наблюдался полный консенсус индексов перспективности *Ind>0*, рассчитанных всеми тремя методами. Очередность испытаний определялась по величине функции принадлежности [6]:

$$F_m = \frac{\sum_{i=1}^{N} Ind_i + L_C + 0.01}{3N + L_C + 0.02} \ ,$$

где N – число методов прогноза; Ind_i – оценка перспективности соединения методом i; L_C – уровень консенсуса, равный числу ненулевых оценок среди всех Ind_i минус единица; 0.01, 0.02 – параметры несмещенности.

Антигликирующую активность новых соединений изучали *in vitro* флуоресцентным методом, с использованием раствора 0,2% бычьего сывороточного альбумина и 18% глюкозы в буфере PBS (pH=7,4). После добавления исследуемых веществ в концентрации 10^{-4} М смесь инкубировали при 60° С в течение 1 сут. Показателем ингибирующей активности $\Delta(10^{-4})$ служило отношение интенсивности флуоресценции опытной и контрольной проб. В качестве препарата сравнения был выбран аминогуанидин.

По результатам прогноза из 526 структур фокусированной библиотеки были отобраны, синтезированы и экспериментально изучены 11 соединений, имеющих по каждому методу прогноза индексы перспективности *Ind*≥1 и функцию принадлежности не менее 0,636. Из 11 перспективных по прогнозу соединений шесть показали в эксперименте активность, превышающую активность препарата сравнения аминогуанидин. Таким образом, точность консенсусного поиска конденсированных азотсодержащих гетероциклических соединений с антигликирующей активностью составила 54,5 %.

Выводы

Разработана методика консенсусного поиска ингибиторов реакции Майяра. Точность поиска активных соединений по полному консенсусу прогнозных оценок составила 54,5 %.

Исследование выполнено в ВолгГМУ за счет гранта РНФ № 14-25-00139.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ансари Н.А., Рашид З., Биомедицинская химия. – 2010. – 56. – С.168-178.

2. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). – 2006. – Т. 50. – № 2. – С. 66-75.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011618547. ИТ «Микрокосм» / Васильев П.М., Кочетков А.Н. (Россия). – № 201616643; заявл. 02.09.2011; зарег. 31.10.2011.

4. Францева В.В., Яналиева Л.Р. Поиск *in silico* ингибиторов реакции Майяра методом сходства к эталонам // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 73-й научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ (Волгоград, 22-25 апр. 2015 г.). – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2015. – С. 341-342.

5. Васильев П.М., Спасов А.А., Кузнецова В.А., Кочетков А.Н., Францева В.В., Яналиева Л.Р. Квантово-химическая QSAR-модель ингибирования реакции Майяра // Тез. докл. XXII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство» (М., 7-10 апр. 2015 г.). – М., 2015. – С. 184.

6. Vassiliev P. Calculation of the Membership Function in the Consensus Prediction of the Pharmacological Activity of Chemical Compounds // 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry (MedChem-2015): Book of Abstracts (Novosibirsk, Russia, 5-10 July 2012). – Novosibirsk, 2015. – P. 302.

SUMMARY

CONSENSUS IN SILICO SEARCHING FOR THE MAILLARD REACTION INHIBITORS

Vorfolomeeva V. V., the applicant, Kovaleva A.I., intern

Volgograd State Medical University;

1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

A procedure has been developed for consensual search of the Maillard reaction's inhibitors, based on the method of shared similarities with the standards, the system of PASS and method quantum-chemical QSAR-modeling.

Keywords: antiglycation activity, consensus prediction, in silico, PASS, similarity to standards, IT «Microcosm», quantum-chemical QSAR- modeling.

REFERENCES

1. Ansari N.A., Rashid Z., Biomedical Chemistry. 2010; 56: P. 168-178.

2. Filimonov D.A., Poroikov V.V., Forecast spectrum of biological activity of organic compounds // Ros. chemical. Well. (J. Roth. Chem. Of the Society it. Mendeleev). – 2006. – V. 50. – № 2, P. 66-75.

3. State certificate of registration of the computer program № 2011618547. IT "Microcosm" / Vasilev P.M., Kochetkov A.N. (Russia). – № 201616643; appl. 02.09.2011; e. 31.10.2011.

4. Frantseva V.V., Yanalieva L.R., Search in silico of the Maillard reaction inhibitors by the similarity to the standards // Actual Problems of Experimental and Clinical Medicine: Proceedings of the 73rd scientific conference of young scientists and students VSMU (Volgograd, 22-25 apr. 2015). – Volgograd: Publishing house VSMU, 2015. – P. 341-342.

5. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kuznetsova V.A., Kochetkov A.N., Frantseva V.V. Yanalieva L.R. Quantum-chemical QSAR-model inhibiting Maillard reaction // Proc. rep. XXII of the Russian National Congress "Man and Drugs" (Moscow, April 7-10. 2015). – M., 2015. – P. 184.

6. Vassiliev P. Calculation of the Membership Function in the Consensus Prediction of the Pharmacological Activity of Chemical Compounds // 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry (MedChem-2015): Book of Abstracts (Novosibirsk, Russia, 5-10 July 2012). – Novosibirsk, 2015. – P. 302.

ПОИСК ВЕЩЕСТВ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Гендугов Т.А., асп. 1 курса обучения

Руководитель: **Глушко А.А.,** канд. фарм. наук

Пятигорский медико-фармацевтический институт,

357354, пр-т Калинина 11, Российская Федерация

E-mail: timbirlei2008@rambler.ru

Разработан метод для прогнозирования противовоспалительной активности на основе молекулярной динамики и подтверждена достоверность его использования. Определена зависимость между длительностью связывания веществ с активным центром ЦОГ-2 и величиной IC50.

Ключевые слова: *нестероидные противовоспалительные средства, молекулярное моделирование, биологическая активность.*

Введение

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) нашли широкое применение в медицине. Масштабы их применения значительны: достаточно сказать, что ежедневно их используют более 30 млн. человек [1]. Однако, длительное применение этих препаратов вызывает многочисленные негативные фармакологические эффекты. Поэтому, одной из перспективных задач современной медицины является поиск ранее не описанных НПВС с высокой активностью и минимальными побочными эффектами. В век

компьютерных технологий сильное развитие получили методы поиска новых лекарственных веществ с использованием методов молекулярного моделирования, позволяющие предсказывать биологическую активность.

Экспериментальная часть

Основным механизмом действия НПВС является ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Нами была рассмотрена макромолекула фермента ЦОГ-2, структура которой была получена методом рентгеноструктурного анализа (PDB ID: 4M11) [2]. Для прогнозирования противовоспалительной активности использовалась линейная модель связи между показателем величины IC50 и длительностью связывания в комплексе «лиганд-фермент»:

$pIC50 = a \cdot t + b$ (1)

$pIC50 = -\lg IC50$

где: t – длительность связывания, нс

a и b – эмпирические константы

Для нахождения констант a и b уравнения 1, нами было проведено моделирование молекулярной динамики взаимодействия с ферментом ЦОГ-2 для 19 веществ с известной биологической активностью, определенной экспериментально.

Структуры веществ и экспериментальные значения IC50 для валидации были получены из базы данных BindingDB. По ЦОГ-2 в данной базе было представлено 4 тыс. веществ. Из них были выбраны 24 вещества разнообразной химической структуры с фармакологической активностью с pIC50 в диапазоне от -4,6 до -1.

Модели молекул веществ для валидации были построены в программе HyperChem 8.0 и подготовлены для моделирования.

Далее проводилось моделирование молекулярной динамики при 300К по 512 нс в программе Биоэврика для всех веществ из валидационного набора, затем выполнен анализ результатов молекулярной динамики и определена длительность связывания в соответствии с вышеописанной методикой для всех возможных сочетаний аминокислот активного центра: ALA527 ARG120 GLY526 ILE345 LEU117 LEU352 LEU359 LEU531 MET113 MET522 PHE518 SER530 TRP387 VAL349 VAL523.

Набор аминокислот, связывание лиганда с которыми ведет к ингибированию ЦОГ-2, был определен путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона между экспериментальной величиной pIC50 и полученными значениями длительности связывания.

На основе полученных данных, методом наименьших квадратов с помощью пакета анализа программы Microsoft Excel были найдены коэффициенты линейного уравнения 1. Результаты представлены на рис. 1

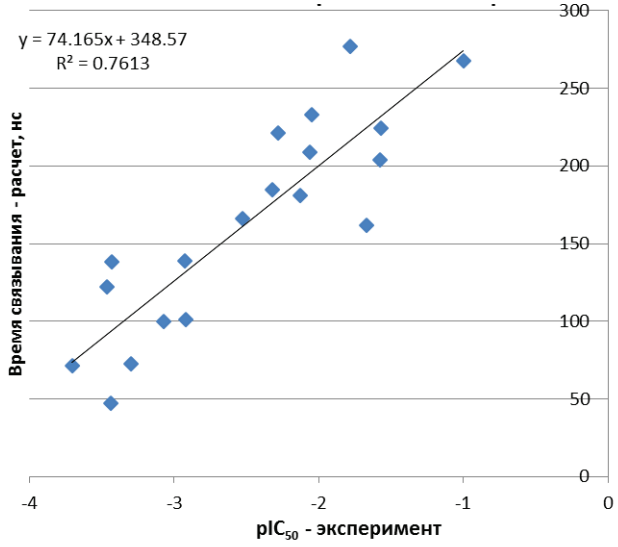


Рис. 1. Зависимость экспериментальной величины pIC50
и вычисленного времени связывания лигандов с активным центром ЦОГ-2.

Наибольший коэффициент корреляции (R=0.87) был получен для набора аминокислот LEU531 PHE518 TRP387.

Выводы

Подтверждена возможность использования предлагаемого метода для прогнозирования противовоспалительной активности, а также определена зависимость между длительностью связывания веществ с активным центром и величиной IC50.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатов Ю.Д. Клиническая фармакология нестероидных противововспалительных средств / Кукес В.Г., Мазуров В.И. // М., 2010. – 7 с.

1. Xu S., et al. Oxicams Bind in a Novel Mode to the Cyclooxygenase Active Site via a Two-water-mediated H-bonding Network. (2014) J. Biol. Chem. 289: 6799-6808.

SUMMARY

ANTI-INFLAMATORY ACTIVE SUBSTANCES SEARCH WITH MOLECULAR DYNAMICS METHOD

Gendugov T.A., 1st year graduate student

Pyatigorsk medical-pharmaceutical Institute;

11, prospect Kalinina, Pyatigorsk, 357500, Russian Federation

A method for predicting the anti-inflammatory activity on the basis of molecular dynamics developed and the validity of its use confirmed. The dependence between substances binding to the active site of COX-2 duration and IC50 value evaluated.

***Keywords**:* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, molecular modeling, biological activity.

REFERENCES

1. Ignatov Y.D, Kukes V.G, Mazurov V.I. Clinical pharmacology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. M., 2010. – p.7

2. Xu S., et al. Oxicams Bind in a Novel Mode to the Cyclooxygenase Active Site via a Two-water-mediated H-bonding Network. (2014) J.Biol.Chem. 289: pp. 6799-6808.

СТРУКТУРНАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ЗАМЕЩЕННОГО ИЗОИНДОЛИНОНА С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Григорьева Т.А., асп. 4 года обучения,

Гуреев М.А., асп. 4 года обучения

Руководитель: **Гарабаджиу А.В.**, докт. хим. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт,

190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 26, Российская Федерация

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

Представлен подход к оптимизации низкомолекулярных ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-Mdm2 путем введения мембранотропных заместителей, повышающих сродство ингибитора к гидрофобной полости p53-связывающего домена белка Mdm2.

***Ключевые слова**: p53, ингибиторы Mdm2, молекулярный докинг, клеточный скрининг*

Белок p53 является одним из ключевых клеточных регуляторов, контролирующих процессы репарации ДНК, ареста клеточного цикла и апоптоза. В нормальных условиях уровень экспрессии этого белка невысок, но при негативных внешних факторах он накапливается в клетке и проявляет свою

активность путем запуска различных сигнальных каскадов. Хотя наибольший интерес к этому белку связан с его онкосупрессорной функцией, он также играет роль в поддержании гомеостаза нормальных клеток и таким образом защищает организм от метаболических расстройств и нейродегенеративных заболеваний [1]. Поскольку низкая активность p53 является причиной трансформации клеток и неконтролируемого роста опухолей реактивация этого белка вызывает большой интерес для лечения онкологических заболеваний.

Активность и стабильность белка p53 регулируется широким спектром посттрансляционных модификаций. Фундаментальную роль в регуляции этого онкосупрессора играет убиквитинилирование, то есть связывание с молекулами белка убиквитина. Введение убиквитиновой метки является условием расщепления белка в протеасоме и состоит из нескольких этапов, в ходе которых ферменты E1 и E2 последовательно активируют и переносят убиквитин к белку-мишени, после чего E3-лигаза осуществляет собственно лигирование [2]. Именно E3-лигаза является мишень-специфичным ферментом, а значит, регуляция убиквитинилирования на этой стадии имеет наименьшее количеством побочных явлений.

Для p53 специфичной E3-лигазой является белок Mdm2. Он связывается с N-концевым участком белка p53, блокирует его активность и, выступая в роли убиквитинлигазы, способствует протеолизу белка. В нормальных клетках баланс белка p53 поддерживается за счет обратной связи, поскольку уровень Mdm2 в клетке регулируется p53. Известно, что примерно в 7% опухолей потеря функции p53 происходит из-за гиперэкспрессии Mdm2. В связи с этим, ингибирование p53-специфичной E3-лигазы представляется перспективным способом борьбы с онкологическими заболеваниями [3].

В настоящее время известно несколько классов низкомолекулярных ингибиторов Mdm2 (*цис*-имидазолины, оксиндолы, спирооксиндолы и другие), действующих в рамках одной фармакофорной гипотезы. Такие ингибиторы связываются с гидрофобной полостью p53-связывающего домена Mdm2 [3]. Разработка ингибиторов Mdm2 на основе производных изатина ведется и в нашей лаборатории [4]. Строение сайта связывания Mdm2 хорошо изучено, и в Protein Data Bank представлен ряд структур, полученных методами ЯМР и рентгеноструктурного анализа, в том числе с сокристаллизованными ингибиторами. Модификаций активных соединений за счет варьирования фрагментов структуры позволяет повысить сродство к Mdm2, растворимость, биодоступность, а также снизить их токсичность.

Анализ взаимодействия аминокислот гидрофобной полости Mdm2 и активных соединений, показал, что расположение областей связывания позволяет ввести в структуру ингибитора дополнительный активный заместитель. С другой стороны, очевидно, что повышение мембранотропности потенциального лекарства позволит снизить дозировку препарата при сохранении концентрации вещества в клетке неизменной.

В связи с этим, в качестве активных заместителей для повышения сродства ингибитора к Mdm2, нами предложено использовать липофильные мембранотропные фрагменты. Целью данной работы является валидация предложенного подхода на примере класса замещенных изоиндолинонов для последующего использования при оптимизации вновь разрабатываемых классов ингибиторов Mdm2.

Экспериментальная часть

Для оценки справедливости наших подходов, используя в работе *in silico* и *in vivo* методы, мы исследовали один из известных классов ингибиторов взаимодействия MDM2-p53 – изоиндолиноны [5]. Исходные структуры были модифицированы липофильными аминокислотами (рис. 1.).

Для *in silico* изучение взаимодействия разработанных структур с гидрофобной полостью сайта взаимодействия белка Mdm2 с α-спиралью p53 (аминокислоты F19, W23, L26) был использован метод молекулярного докинга (ПО CCDC GOLD и Schrodinger Glide). Количественная оценка осуществлялась с помощью функции GoldScore. По результатам докинга был отобран ряд структур для последующего синтеза.

Целевая активность синтезированных веществ исследовалась с помощью созданной в нашей лаборатории клеточной линии U2OS, содержащей генетическую конструкцию, экспрессирующую зелёный флу-

оресцентный белок (EGFP) под контролем промотора, содержащего сайт связывания белка p53. В такой системе изменение уровня белка p53 приводит к изменению интенсивности зеленого свечения.

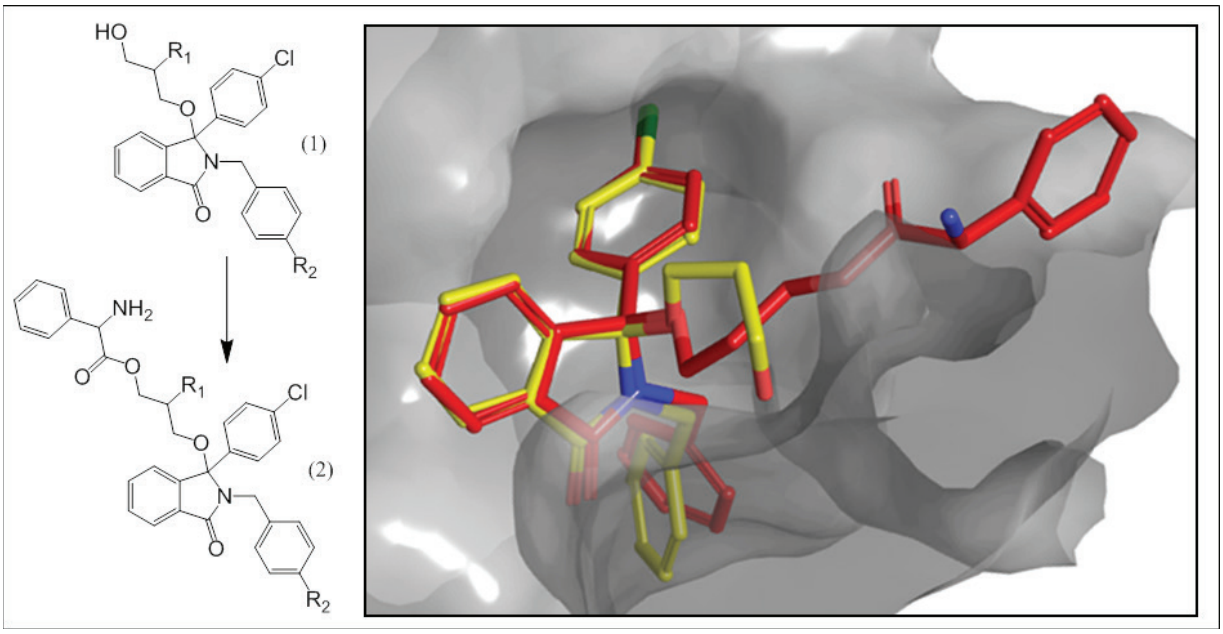


Рис. 1. Структура замещенных изоиндолинонов и их укладка в полости связывания белка Mdm2.
Желтым цветом отмечено исходное соединение (1),
красным – соединение с мембранотропным заместителем (2), R1, R2=H

Клетки U2OS-pLV1-p21 рассевали на 96-луночные планшеты и обрабатывали исследуемыми веществами. Общее количество клеток, а также количество клеток с зеленым свечением определяли при помощи имиджинговой системы Operetta («PerkinElmer»). Активность веществ определялась по проценту клеток с зеленым свечением, в качестве позитивного контроля использовался нутлин-3.

Выводы

Докинг показал, что предложенные нами модификации повышают аффинность соединений к гидрофобной полости Mdm2. В случае использования для модификации фенилглицинового (см. рисунок) и адамантильного фрагментов, афинность соединений по отношению к белку значительно возросла в результате задействования дополнительной области связывания белка Mdm2. Проверка синтезированных соединений на клеточной модели показала, что они действительно обладают более высокой способностью к индукции апоптоза за счет реактивации p53.

Полученный опыт в дальнейшем будет использован для оптимизации собственного класса ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-Mdm2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Желтухин А. О., Чумаков П.М. Повседневные и индуцируемые функции гена p53. Успехи биологической химии. 2010; 50: 447-516.

2. Grigoreva T.A., Tribulovich V.G., Garabadzhiu A.V. et al. The 26S proteasome is a multifaceted target for anti-cancer therapies. Oncotarget. 2015; 6(28): 24733-24749.

3. Шувалов О. Ю., Федорова О.А., Петухов А.В. Негативные регуляторы онкосупрессора p53 в контексте направленной противоопухолевой терапии. Цитология. 2015; 57(12): 847–854.

4. Davidovich P., Aksenova V., Petrova V. et al. Discovery of novel isatin-based p53 inducers. ACS Med. Chem. Lett. 2015; 6(8): 856-860.

5. Hardcastle I.R., Liu J., Valeur E. Isoindolinone inhibitors of the murine double minute 2 (MDM2)-p53 protein-protein interaction: structure-activity studies leading to improved potency. J. Med. Chem. 2011; 54(5): 1233-1243.

SUMMARY

STRUCTURAL OPTIMIZATION OF SUBSTITUTED ISOINDOLINONES WITH ANTI-TUMOR ACTIVITY

Grigoreva T.A., 4th year PhD student, Gureev M.A., 4th year PhD student

St. Petersburg State Institute of Technology

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

An approach to the small molecule p53 re-activator optimization with mechanism of action based on p53-Mdm2 protein-protein interaction inhibition is the membrane-penetrating elements addition, which increase the affinity of the inhibitor to the p53-binding domain hydrophobic cavity of the Mdm2.

***Keywords*:** p53, Mdm2 inhibitors, molecular docking, cell-based screening.

REFERENCES

1. Zheltukhin A.O., Chumakov P.M. Casual and induced p53 gene functions. Advances of biological chemistry. 2010; 50: 447-516.

2. Grigoreva T.A., Tribulovich V.G., Garabadzhiu A.V. et al. The 26S proteasome is a multifaceted target for anti-cancer therapies. Oncotarget. 2015; 6(28): 24733-24749.

3. Shuvalov O., Fedorova O.A., Petukhov A.V. Negative regulators of onco-suppressor p53 in context of target anticancer therapy. Cytology. 2015; 57(12): 847–854.

4. Davidovich P., Aksenova V., Petrova V. Discovery of novel isatin-based p53 inducers. ACS Med. Chem. Lett. 2015; 6(8): 856-860.

5. Hardcastle I.R., Liu J., Valeur E. Isoindolinone inhibitors of the murine double minute 2 (MDM2)-p53 protein-protein interaction: structure-activity studies leading to improved potency. J. Med. Chem. 2011; 54(5): 1233-1243.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОТЕРАПИИ

Давыденко А.А., асп. 3 года обучения

Руководитель: **Корнюшко В.Ф.**, д. т. н., проф.

Московский технологический университет

МИРЭА, Россия, Москва, 119571, проспект Вернадского, 78

E-mail: andrey@darmena.ru, vfk256@mail.ru

Предложена методика построения гипотез о взаимосвязи комбинации цитокинов с пролиферативной активностью раковых клеток. Методика учитывает синергическое взаимодействие цитокинов и статистический анализ таблиц сопряженности. Реализация предложенной методики в рамках информационной системы прогнозирования противоопухолевого эффекта таргетных препаратов иммунотерапии позволит существенно ускорить научные исследования в этой области.

Ключевые слова: *информационная система, таблица сопряженности, таргетные препараты, иммунотерапия, комбинация цитокинов, А-549, раковая клетка.*

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений лечения онкологических заболеваний является комбинирование традиционных методов с иммунотерапией, направленной на снижение токсичности препаратов химиотерапии.

Одним из важнейших средств поддержки научных исследований в области биохимии является разработка информационной системы, обеспечивающей прогнозирование противоопухолевого эффекта таргетных препаратов иммунотерапии. Построение прогнозов в рамках такой системы основано на индуктивном выводе гипотез о влиянии изменений уровней транскрипции цитокинов на изменение пролиферативной активности раковых клеток. Данные об уровнях транскрипции цитокинов и биологической активности

клеток карциномы легкого были получены в Федеральном научно-исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи [1].

Выделяют несколько групп цитокинов в зависимости от их биологических эффектов, среди которых нами изучались:

• фактор некроза опухоли (ФНО-α)
• интерлейкины (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18)
• интерфероны (ИФН-α, ИФН-β, ИФН-γ, ИФН-λ1, ИФН-λ2, ИФН-λ3).

Изменения уровня транскрипции цитокинов оценивались качественно (или есть, или нет). Изменение пролиферативной активности раковых клеток карциномы легкого также оценивалось качественно (есть ли изменения по сравнению с контрольным образцом).

Отметим, что многочисленными исследованиями доказан синергизм действия цитокинов на клетки [2]. Первым этапом исследований является отбор групп цитокинов, влияние которых должно анализироваться совместно. Ряд таких комбинаций выявлен и изучен при исследовании механизмов взаимодействия цитокинов с клетками, другие могут быть сформированы в качестве гипотез в процессе анализа экспериментальных данных.

Поскольку все исследуемые величины оцениваются качественно, их можно рассматривать как логические переменные, которые могут принимать одно из значений истинности («истина», «ложь»).

Для проверки и количественного анализа взаимосвязей между группами цитокинов и пролиферативной активностью раковых клеток используем статистический анализ таблиц сопряженности [3]. Строки таблицы сопряженности соответствуют комбинации цитокинов (фактору), столбцы – значениям пролиферативной активности (отклику) [4].

Общий вид таблицы сопряженности приведен на рис. 1.

		отклик		
		есть	**нет**	
фактор	**есть**	n_{11}	n_{12}	s_1
	нет	n_{21}	n_{22}	s_2
		c_1	c_2	**N**

Рис. 1. Общий вид таблицы сопряженности

Прежде всего, необходимо выполнить статистическую проверку наличия зависимости активности от каждого фактора. Для проверки требуется рассчитать несколько различных статистических критериев:

• критерий Пирсона χ^2,
• критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса,
• расчет отношения правдоподобия Вальда ($\Lambda\chi^2$),
• точный критерий Фишера.

Далее рассчитываются статистические коэффициенты, оценивающие силу связи между каждым фактором и активностью:

• коэффициент Крамера $V = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}}$;

• коэффициент сопряженности Пирсона $C = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi^2 + N}}$;

• коэффициент связи Юла $Q = \frac{n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21}}{n_{11}n_{22} + n_{12}n_{21}}$;

• коэффициент связи по отношениям преобладаний $\Psi = \ln\left[\frac{(n_{11}+0{,}5)(n_{22}+0{,}5)}{(n_{12}+0{,}5)(n_{21}+0{,}5)}\right]$.

Помимо оценки взаимосвязи между фактором и активностью, следует рассчитать два широко распространенных в медицинских исследованиях коэффициента:

• относительный риск $RR = \frac{n_{11}}{n_{21}}\frac{(n_{21}+n_{22})}{(n_{11}+n_{12})}$,

• отношение шансов $OR = \frac{n_{11}}{n_{21}}\frac{n_{22}}{n_{12}}$.

Далее на основе всех полученных оценок формируется интегрированная оценка, позволяющая сделать вывод о взаимосвязи комбинации цитокинов с пролиферативной активностью раковых клеток.

Итоговая методика построения гипотез о взаимосвязи комбинации цитокинов с биологической активностью раковых клеток приведена на рис. 2.

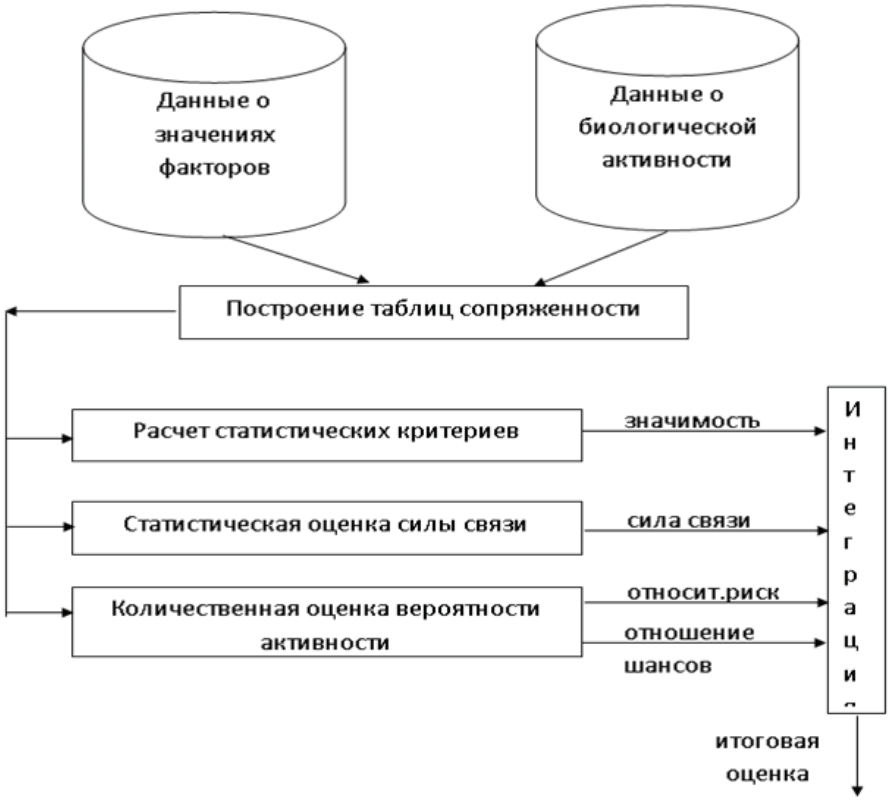


Рис.2. Методика построения гипотез о взаимосвязи комбинации цитокинов с пролиферативной активностью раковых клеток

Выводы

Предложена методика построения гипотез о взаимосвязи комбинации цитокинов с пролиферативной активностью раковых клеток. Методика учитывает синергическое взаимодействие цитокинов и использует статистический анализ таблиц сопряженности. Реализация предложенной методики в рамках информационной системы прогнозирования противоопухолевого эффекта таргетных препаратов иммунотерапии позволит существенно ускорить научные исследования в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатина, О.А. Влияние различных физических воздействий на пролиферацию клеточных культур и экспрессию генов цитокинов. /О.А. Лопатина, М.В. Мезенцева, О.В. Бакланова, Р.Я. Подчерняева, В.В. Егоров // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 7. – с. 22-28.

2. Телетаева, Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет/Г.М. Телетаева //Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. № 4. – с. 211-218.

3. Голенков, В.В. Статистические основы индуктивного вывода / В. В. Голенков, М. Д. Степанова, С. А. Самодумкин, Н. А. Гулякина. //Минск: БГУИР. – 2009. – 202 с.

4. Бурляев, В.В. Методика выявления и оценки влияния препаратов таргетной терапии на биологическую активность раковых клеток /В.В. Бурляев, А.А. Давыденко, И.А. Суетина, М.В. Мезенцева //Интеграл. – 2015. – № 1-2. – с. 26-27.

SUMMARY

INDUCTIVE INFERENCE IN THE INFORMATION SYSTEM OF PREDICTION ANTITUMOR EFFECT FOR IMMUNOTHERAPY TARGETED DRUGS.

Davydenko A. A., 3th year PhD student

Moscow Technological University

Russia, Moscow, 119571, Vernadsky Prospect, 78.

Based on the use of methods inductive inference, proposed a method constructing hypotheses about the relationship combinations of cytokines with proliferative activity of cancer cells. The methodology takes into account the synergistic interaction of cytokines and uses sequential construction of logical formulas for selecting groups of cytokines, a statistical analysis of contingency tables and logical integration of the estimates. Implementation of the proposed method in the information system of forecasting the effect of anticancer drugs targeted immunotherapy will greatly accelerate research in this area.

Keywords*:* information system, contingency table, targeted drugs, immunotherapy, combination of cytokines, A-549, cancer cell.

REFERENCES

1. Lopatin, O.A. Influence of various physical effects on the proliferation of cell cultures and cytokine gene expression. /O.A. Lopatin, M.V. Mezentsev, O.V. Baklanov, R.J. Podchernyaeva, V.V. Egorov // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2014. – № 7. – 22-28 p.

2. Teletaeva, G.M. Cytokines and antitumor immunity / GM. Teletaeva // Practical Oncology. – 2007. – V. 8. № 4. 211-218 p.

3. Vagin, V.N. A reliable and credible conclusion in intelligent systems / V.N. Vagin, E.Y. Golovina, A.A. Zagoryanskaya, M.V. Fomina // M .: FIZMATLIT. – 2008. – 712 p.

4. Golenkov, VV Statistical bases of inductive inference / V.V. Golenkov, M. Stepanov, S.A. Samodumkin N.A. Gulyakin. // Minsk BSUIR. – 2009. -202 p.

5. Burlyaev, V.V. Methods of identifying and evaluating the impact of targeted therapy drugs on the biological activity of cancer cells / V.V. Burlyaev, A.A. Davydenko, I.A. Suetina, M.V. Mezentsev //Integral. – 2015. № 1-2. 26-27 p.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Елистратова Е.С., Петручок Т.И., студ. 1 курса

Руководитель: **Шаляпин П.В.**, ассистент каф. высш. матем.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Elistr-7@mail.ru, Mansoncp@gmail.com

Компьютерная зависимость – патологическое пристрастие человека к работе или проведению времени за компьютером. Компьютерная зависимость является одной из форм аддиктивного поведения. Аддикция (в разговорном английском addiction – пагубная привычка, страсть от лат. addictus – слепо преданный, полностью, пристрастившийся к чему-либо, обреченный, порабощенный, целиком подчинившийся ко-

му-либо). В русском языке синонимично слову пристрастие (сильная склонность к чему-либо), (страсть к чему-либо, сильная наклонность, привязанность, слепое безотчетное предпочтенье чего-либо).

Ключевые слова: *зависимость, аддикция, аддиктивное поведение.*

Компьютерная зависимость и ее особенности

Особенность компьютерной зависимости в том, что сам зависимый на последней ее стадии не может мотивировать себя избавиться от пагубной привычки. В истории компьютерной игровой аддикции случаются даже случаи со смертельным исходом, когда человек просто не осознает, где он находится и сколько суток провел за компьютером.

Признаки компьютерной зависимости:

1. Выделение компьютера как приоритет;
2. Сосредоточение большей части интересов в компьютерном или Интернет-пространстве;
3. Агрессия.

Зависимость от компьютера чаще всего начинается тогда, когда человек находится в непростом периоде жизни. Подростковый период, возрастные кризисы. Время, когда человек должен искать новое место в обществе оказывается упущенным. Симптомы компьютерной зависимости появляются ввиду проблем с личной жизнью, профессиональными трудностями, а также, если результаты достижений не оправдывают ожиданий.

Основные типы компьютерной зависимости:

1. Зависимость от Интернета (сетеголизм)
2. Зависимость от компьютерных игр (кибераддикция)

Сетеголизм. Сетеголиками (зависимость от Интернета) проявляются бесконечным пребыванием человека в сети. Иногда они находятся в виртуальном мире по 12-14 часов в сутки, заводя виртуальные знакомства, скачивая музыку, общаясь в чатах. Это неряшливые, неуравновешенные люди, которые наплевательски к близким.

Кибераддикция. Кибераддикция (зависимость от компьютерных игр) подразделяется на группы в зависимости от характера той или иной игры:

I. Ролевые компьютерные игры (максимальный уход от реальности).

II. Неролевые компьютерные игры (стремление к достижению цели – пройти игру, азарт от достижения цели, набора очков).

История развития компьютерной зависимости

Впервые расстройство было описано в 1995 году нью-йоркским психиатром Айвеном Голдбергом. Несмотря на то, что в цели Голдберга не входило включение этого расстройства в официальные психиатрические стандарты, предложенное им описание базируется на описании расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами. Голдберг выделил следующие основные симптомы этого расстройства:

1. использование компьютера вызывает болезненное негативное стрессовое состояние;
2. использование компьютера причиняет ущерб физическому, психологическому, межличностному, экономическому или социальному статусу.

В 1994 году психиатр Кимберли Янг разработала и опубликовала на сайте тест-опросник, направленный на выявление компьютерной зависимости и получила около 500 ответов. Большинство ответивших людей были признаны согласно выбранному критерию зависимыми от компьютера. Оказалось, что распространённость этого расстройства сходна с распространённостью патологической азартности и составляет от 1 до 5 % пользователей Компьютера.

В 1997-1998 гг. были созданы исследовательские и консультативно-диагностические службы по данной проблематике. В 1998-1999 годах вышли первые монографии по проблеме (К. Янг, Д. Гринфилд и др.).

Лечение компьютерной зависимости

Компьютерная зависимость не менее опасна, чем наркотическая зависимость, так как приводит к значительному нарушению адаптации в обществе. Обязательным условием успешного лечения компьютерной зависимости является осознание проблемы и желание лечиться со стороны человека, страдающего компьютерной зависимостью. В тоже время компьютерную зависимость чаще всего осознают окружающие субъекта друзья, родственники, знакомые, но отнюдь не он сам, что очень схоже с любым другими видами зависимости. Поэто-

му необходима мотивация человека, страдающего от компьютерной зависимости на лечение. Часто решение проблемы начинается с консультации родственников и близких по вопросам, как помочь человеку, страдающему компьютерной зависимостью обратиться за лечением к врачу. Совместно со специалистом вырабатывается тактика поведения с человеком, страдающим компьютерной зависимостью, обсуждается, как построить разговор о необходимости обращения к специалисту. Первый этап лечения компьютерной зависимости – диагностика причин формирования компьютерной зависимости, а также исключение возможных болезненных расстройств, в частности депрессии. В случае обнаружения скрытой депрессии при необходимости поводится ее лекарственное лечение. Основой лечения компьютерной зависимости является психологическая коррекция, которая проводится индивидуально и в специальных тренинговых группах. Психологическая помощь направлена на улучшение взаимоотношений с близкими и сверстниками, обучение саморегуляции и умению справляться с трудностями, воспитанию волевых качеств, повышению самооценки, формированию новых жизненных увлечений. Важнейший этап лечения компьютерной зависимости – это привлечение страдающего ею человека в процессы, не связанные с компьютерами, чтобы электронные игры и процессы не стали заменой реальности. Необходимо показать человеку, что существует масса интересных развлечений помимо компьютера (боулинг, сноуборд, выходы за грибами, пейнтбол, походы на байдарках, футбол и проч.), которые не только позволяют пережить острые ощущения, но также тренируют тело и нормализуют психологическое состояние. Компьютерная зависимость влияет на взаимоотношения в семье, поэтому во время лечения компьютерной зависимости важно оказывать помощь родственникам и близким человека, страдающего компьютерной зависимостью, в частности направленную на гармонизацию отношений с ним.

Выводы

Компьютерная зависимость является не хобби и смешным поводом для переживаний, как принято считать. Компьютерная зависимость-это серьезная проблема, которая причиняет ущерб здоровью современного общества, проблема, с которой нужно и можно бороться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности и симптомы компьютерной зависимости, классификация – http://eurasia.nsk.ru/22/kompyuternaya-zavisimost/

2. Основные типы компьютерной зависимости – http://www.computer-timer.ru/article.php?name=computer-addiction

3. История компьютерной зависимости – https://ru.wikipedia.org/

4. Лечение компьютерной зависимости – http://www.psypodderjka.ru/content/view/82/

SUMMARY

COMPUTER ADDICTION

Elistratova E.S., Petruchok T.I. 1st year students

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Computer addiction is pathological addiction of a person to working and spending a lot of time at a computer. Computer addiction is one of the form of addictive behavior. The word “addiction” comes from english (addictus from latin – a bad habit) and means “ completely devoted, entirely subordinated to something. In russian language the synonyms to the word “addiction” are passion to something, strong tendency, attachment, instinctive preference something to something).

Keywords: Addiction, Addictive behavior.

REFERENCES

1. The pecularities and symptoms of computer addiction, the classification – http://eurasia.nsk.ru/22/kompyuternaya-zavisimost/

2. Main types of computer addiction – http://www.computer-timer.ru/article.php?name=computer-addiction

3. The history of computer addiction – https://ru.wikipedia.org/

4. The treatment of computer addiction – http://www.psypodderjka.ru/content/view/82/

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ СООТНОШЕНИЙ «СТРУКТУРА – ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ» ДЛЯ АНАЛОГОВ ТУБУЛОКЛАСТИНА МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Кузнецова И.В., студ. 5 курса, Шипунов Г.А., студ. 4 курса,
Пикулина Ю.А., студ. 3 курса, Зефиров Н.А., мл. науч. сотр.
Руководитель: **Зефирова О.Н.**, докт. хим. наук, проф.
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3, Российская Федерация

E-mail: kolaz92@gmail.com

На основании компьютерного докинга *N*-(7-адамант-2-илокси-7-оксооктаноил)-*N*-дезацетилколхицина (тубулокластина) и его аналогов в модель колхицинового домена белка тубулина объяснена необходимость объемной неплоской липофильной группировки и линкера определенной длины в структуре молекул для проявления высокой цитотоксичности по отношению к клеткам карциномы легких А549, а также возможность узлового присоединения адамантана. Для синтеза и биотестирования предложены соединения, позволяющие получить однозначное представление о роли сложноэфирной связи в исходной молекуле в связывании с белком. Сделан прогноз структур новых активных производных тубулокластина.

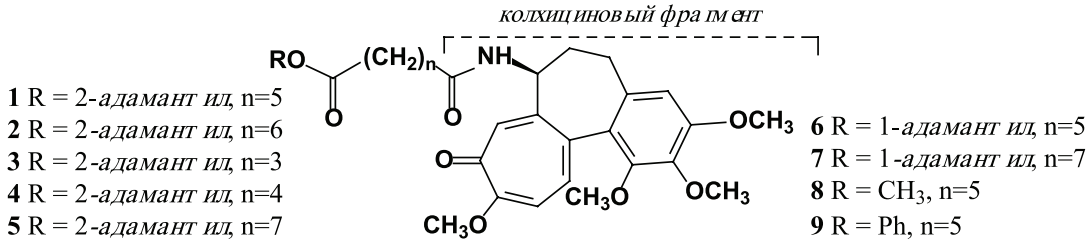
Ключевые слова: *колхицин, адамантан, тубулокластин, моделирование*

Алкалоид безвременника великолепного (*colchicum speciosum*) колхицин обладает высокой цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам за счет взаимодействия с определенной областью димерного белка α,β-тубулина. Ранее в МГУ имени М.В. Ломоносова получено производное колхицина – *N*-(7-адамант-2-илокси-7-оксооктаноил)-*N*-дезацетилколхицин (**1**), более активное по отношению к клеткам карциномы легких человека А549 (IC_{50}=6 нМ) [1,2], чем исходная молекула (IC_{50}=27 нМ), и способное в низких дозах приводить к значимому и достоверному увеличению продолжительности жизни мышей BDF1 с лимфолейкозом P388 [3]. В экспериментах *in vitro* для соединения **1**, названного *тубулокластином*, и некоторых его аналогов обнаружена способность вызывать образование кластеров тубулина уникальной морфологии, которая коррелирует с цитотоксичностью [2]. Целью данной работы стала интерпретация соотношений «структура – цитотоксичность» для аналогов тубулокластина методом компьютерного моделирования, а также прогноз структур новых активных производных тубулокластина.

Экспериментальная часть.

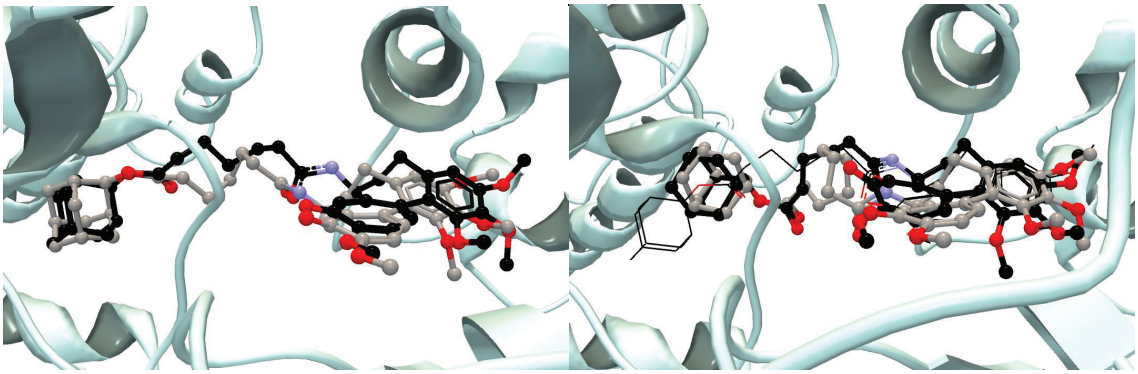
Автоматический докинг описанных [2] и новых аналогов тубулокластина в трехмерную модель комплекса *N*-дезацетил-*N*-(2-меркаптоацетил)колхицина с тубулином (PDB ID: 1SA0) выполняли по программе CLC Drug Discovery Workbench (Version 1.5; evaluation license 2014).

Согласно результатам моделирования, колхициновый фрагмент конъюгатов **1** и **2** (IC_{50}=5–6 нМ) с пятью и шестью метиленовыми группами в линкере расположен аналогично колхицину в соответствующем домене β-субъединицы тубулина, и при этом адамантановая группировка участвует в связывании с остатками Tyr224, Ile 171, Pro173, Ala174 и Val177 в α-субъединице за счет гидрофобных взаимодействий (рис.1,а). В конъюгатах с меньшей длиной линкера **3**, **4** (IC_{50}=200–800 нМ) каркас располагается в пространстве между двумя субъединицами, не образуя указанных выгодных взаимодействий, также как и в соединении **5** (IC_{50}=3800 нМ) с большей длиной линкера (рис.1,б). Кроме того, метиленовая цепочка конъюгата **5** образует энергетически невыгодный изгиб, что объясняют его низкую цитотоксичность.



1 R = 2-*адамант ил*, n=5
2 R = 2-*адамант ил*, n=6
3 R = 2-*адамант ил*, n=3
4 R = 2-*адамант ил*, n=4
5 R = 2-*адамант ил*, n=7

6 R = 1-*адамант ил*, n=5
7 R = 1-*адамант ил*, n=7
8 R = CH_3, n=5
9 R = Ph, n=5

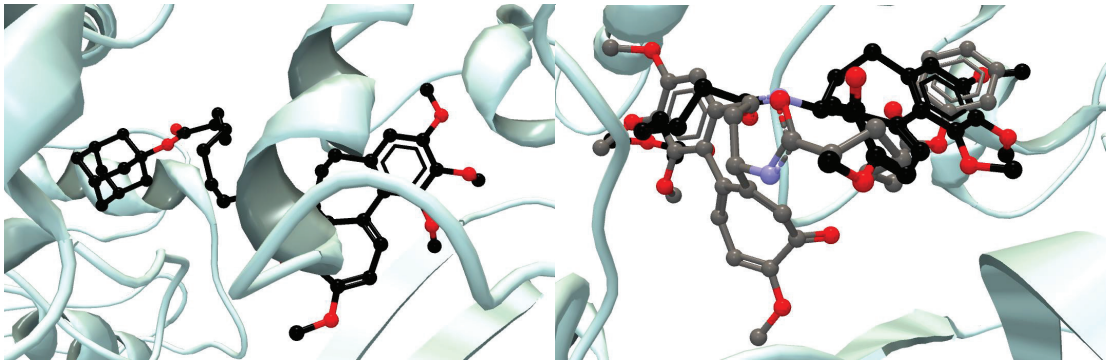


а) б)

Рис. 1. Расположение соединений, а) 1 и 2 и б) 4 и 5 в димере тубулина
(α-субъединица показана слева, β-субъединица – справа)

Соединение **6** (IC_{50}=11 нМ) с узловым присоединением к каркасному фрагменту обладает сравнимыми с тубулокластином цитотоксичностью и кластеризующим эффектом, также как аналог конъюгата **6** – соединение **7** (IC_{50}=29 нМ) с удлинённым линкером (что отличает его от малоактивного конъюгата **5**). Этот факт объясняется данными моделирования (рис.2, а), согласно которым для молекул **6** и **7** независимо от длины линкера наблюдается оптимальное расположение в белке аналогичное таковому для тубулокластина.

Докинг аналогов тубулокластина с метильной (**8**, IC_{50}=32 нМ) и фенильной (**9**, IC_{50}=5700 нМ) группировками дает два варианта (рис.2, б) их оптимального расположения в белке с близкими значениями скоринг-функций. Одна позиция резко отлична от таковой для соединения **1**: линкер и метильная или фенильная группы экспонированы во внутреннюю область β-субъединицы белка. При этом колхициновый фрагмент молекулы расположен в области, отдаленной от колхицинового домена, что противоречит экспериментальным данным о колхициноподобной активности этих молекул [2]. Вторая позиция соединений **8** и **9** в белке близка к таковой для тубулокластина, но для обоих конъюгатов выгодных гидрофобных контактов практически нет.



а) б)

Рис. 2. Расположение соединений, а) 7 и б) 8 и 9 в димере тубулина

Моделирование не дает однозначного объяснения роли сложноэфирной группировки в соединении **1** и его аналогах в связывании с белком. Оба атома кислорода могут участвовать в образовании водородной связи с гидроксильной группой αTyr224. Для уяснения роли сложноэфирной связи нами начат синтез серии аналогов тубулокластина с различным ее расположением относительно колхицинового и адамантанового фрагментов молекулы.

На основании компьютерного моделирования нами сделан прогноз структур новых аналогов тубулокластина с высокой цитотоксичностью. Эти соединения представляют собой производные конъюгата **6** с дополнительным узловым заместителем в адамантановом ядре: ацетамидным (способным к образованию водородной связи с αThr145) или метоксикарбонильным (способным к образованию

водородной связи с αAsn206). Спрогнозированные соединения были синтезированы методом амидирования моноэфиров пимелиновой кислоты с соответствующими замещенными каркасными спиртами N-дезацетилколхицином (синтезированным в три стадии из колхицина) в присутствии *N*-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолина. По данным МТТ теста, они проявили цитотоксичность по отношению к культуре клеток А549 в наномолярном интервале концентраций и оказались более активны (IC_{50}=6–21 нМ), чем колхицин.

Выводы

На основании данных моделирования объяснены закономерности структура – активность для производных тубулокластина и сделан прогноз новых аналогов, проявивших высокую цитотоксичность к клеткам А549.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zefirova O.N., Lemcke H., Lantow M., Nurieva E.V., Wobith B., Onishchenko G.E., Hoenen A., Griffiths G., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Unusual tubulin-clustering ability of definitely C7-modified colchicine analogues. ChemBioChem. 2013; 14: 1444–1449.

2. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Shishov D.V., Baskin I.I., Fuchs F., Lemcke H., Schröder F., Weiss D.G., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Synthesis and SAR requirements of adamantane – colchicine conjugates with both microtubule depolymerizing and tubulin clustering activities. Bioorg. Med. Chem. 2011; 19: 5529–5538.

3. Зефирова О.Н., Нуриева Е.В., Глазкова Я.С., Зефиров Н.А., Мамаева А.В., Вобит Б., Романенко В.И., Лесная Н.А., Трещалина Е.М., Кузнецов С.А. Антипролиферативная активность тубулокластина и его стероидных аналогов. Хим.-фарм. журнал. 2014; 48: 19–24.

4. Работы поддержаны грантами РФФИ (15-03-04894) и РАН (ОХНМ 9).

SUMMARY

INTERPRETATION OF THE "STRUCTURE – CYTOTOXICITY RELATIONSHIP" FOR TUBULOCLASTIN ANALOGUES BY COMPUTER MOLECULAR MODELING

Kuznetsova I.V., 5th year student, Shipunov G.A., 4th year student,
Pykulina Yu.A., 3th year student, Zefirov N.A., researcher
M.V. Lomonosov Moscow State University;
1/3, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

On the basis of computer docking of *N*-(7-adamant-2-yloxy-7-oxooctanoyl)-*N*-deacetylcolchicine (tubuloclustin) and its analogues into the model of colchicine domain of the cell protein tubulin was explained the necessity of bulky non-flat lipophilic group and a linker of a definite length in the molecular structure for the provision of high cytotoxicity to the lung carcinoma cells A549, as well as the possibility of the adamantane core attachment to the bridged atom. The compounds necessary to get information on the role of the ester bond in the initial compound fort the binding with protein were suggested for the synthesis and biotests. The prediction of novel active tubuloclustin derivatives was made.

Keywords: colchicine, adamantane, tubuloclustin, molecular modeling.

REFERENCES

1. Zefirova O.N., Lemcke H., Lantow M., Nurieva E.V., Wobith B., Onishchenko G.E., Hoenen A., Griffiths G., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Unusual tubulin-clustering ability of definitely C7-modified colchicine analogues. ChemBioChem. 2013; 14: 1444–1449.

2. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Shishov D.V., Baskin I.I., Fuchs F., Lemcke H., Schröder F., Weiss D.G., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. Synthesis and SAR requirements of adamantane – colchicine conjugates with both microtubule depolymerizing and tubulin clustering activities. Bioorg. Med. Chem. 2011; 19: 5529-5538.

3. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Glazkova Y.S., Zefirov N.A., Mamaeva A.V., Wobith B., Romanenko V.I., Lesnaia N.A., Treshalina H.M., Kuznetsov S.A. Antiproliferative activity of tubuloclustin and its steroid analogues. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2014; 48: 373-378.

ЭКСТРАКЦИЯ ИЗ ПОЛИДИСПЕРСНОГО СЫРЬЯ: МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССА

Саламатин А.А., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Егоров А.Г.**, докт. физ-мат. наук, проф.
Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, Российская Федерация
Макарова А.С., асп. 4 года обучения
Руководитель: **Хазиев Р.Ш.**, канд. фарм. наук, доц.
Казанский Государственный Медицинский Университет,
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Российская Федерация

E-mail: arthouse131@rambler.ru, anela_90@mail.ru

На примере извлечения дитерпенов из молотых листьев шалфея лекарственного анализируется влияние фракционного состава навески на кинетику экстракции. Для интерпретации результатов экстракции предложена диффузионная модель процесса, содержащая один неизвестный параметр – коэффициент эффективной диффузии *D* целевых соединений в частицах сырья.

Ключевые слова: *полидисперсное сырье, экстракция на водяной бане, математическое моделирование, шалфей лекарственный.*

Введение

Одной из актуальных проблем современной фармакогнозии на этапе контроля качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) являются вопросы совершенствования методик количественного анализа действующих веществ в ЛРС. Большинство известных методик количественного определения включает в качестве одной из основных стадий экстракцию действующих соединений растворителем [1]. В каждом конкретном случае исследования взаимодействия пары сырье – растворитель важным шагом является понимание кинетики массопереноса на микроуровне индивидуальной частицы и на макроуровне раствора, содержащего взвешенные частицы измельченного полидисперсного сырья.

Адекватная интерпретация результатов, получаемых в ходе лабораторных экспериментов – одна из фундаментальных задач, возникающая в этой связи. Часто результаты представлены в виде наблюдаемых зависимостей количества извлеченного экстракта от времени экстрагирования [2,3]. Существенное влияние на форму этих кривых оказывает полидисперсность навески, обусловленная предварительным измельчением сырья [4]. Ее влияние на кинетику экстракции анализировалось в ходе проведенных лабораторных исследований. В результате предложена количественная интерпретация экспериментальных данных в рамках диффузионной модели, основанной на законе Фика [2].

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовались листья шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L., сем. *Lamiaceae*), приобретенные в розничной аптечной сети и выпускаемые в форме фильтр-пакетов (производство ЗАО “Ст-Медифарм”). Согласно указаниям, на упаковке размер частиц не превышает 2 мм. Фракционный состав сырья из фильтр-пакетов определялся на основе ситового анализа. Размеры отверстий и массовые доли отдельных фракций приведены на рис. 1.

Количественное содержание дитерпеновых кислот в сырье определялось спектрофотометрическим методом после их экстракции селективным растворителем (петролейным эфиром 40/70) [2]. При расчетах использован удельный показатель поглощения карназоловой кислоты, равный 40.92 [5]. Определение дитерпеновых кислот в растворе проводилось сразу после закипания растворителя и через 5, 10, 20, 30 и 60 минут его кипения в колбе.

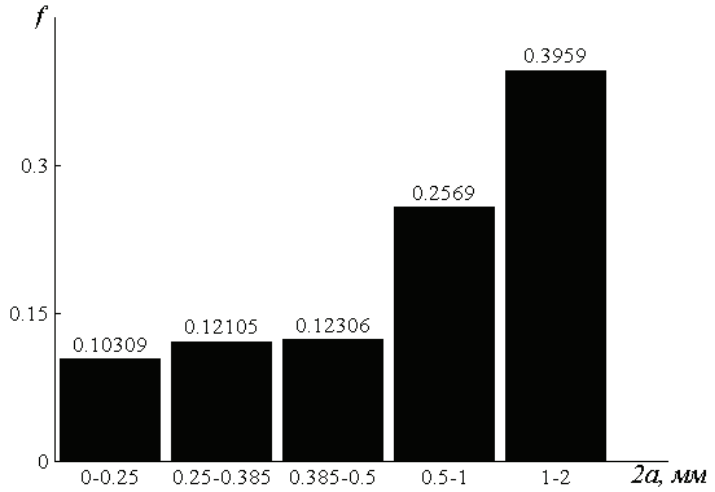


Рис. 1. Массовые доли f различных фракций частиц в навеске сырья из фильтр-пакетов, 2a – диаметр отверстий сит, использованных в опытах

Результаты и обсуждение

В ходе выполнения экспериментов по описанной методике были получены кинетические кривые, изображенные на рис. 2. Маркеры означают массу $Y(t)$ целевых соединений, извлеченных к моменту времени t из сырья и отнесенную к массе навески. Время $t = 0$ отвечает моменту закипания растворителя. Результаты, отмеченные кругами, получены при экстракции из грубоизмельченного сырья (фильтр-пакеты), квадратные маркеры – при тонком измельчении на электромельнице, которое производилось с целью уменьшения среднего размера частиц в навеске.

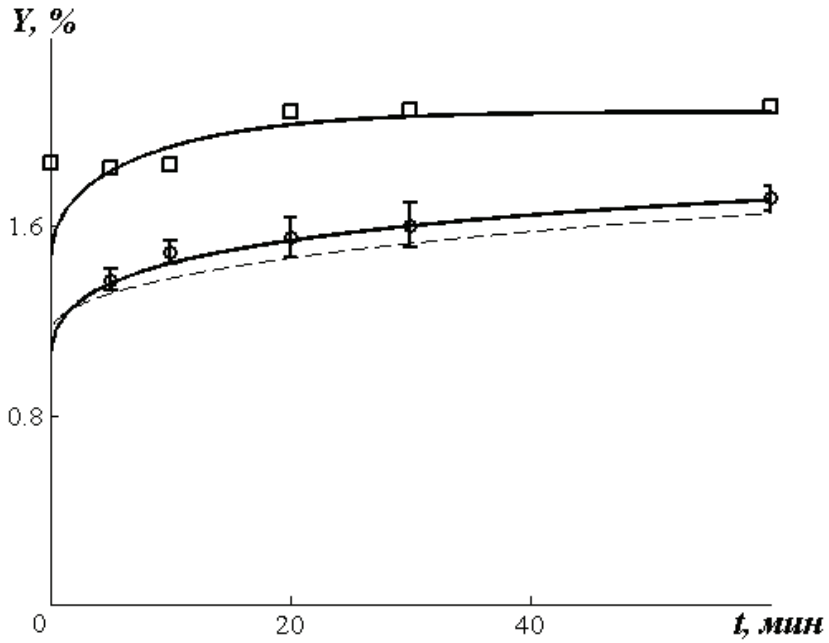


Рис. 2. Масса экстрагированных дитерпеновых кислот Y, отнесенная к массе навески, в разные моменты t экстракции. Маркеры – экспериментальные данные, линии – теоретические кривые

Интересно, что высокое (до 80%) начальное извлечение целевых соединений сопровождается существенным замедлением темпов экстракции при $t > 0$. Предположительно, это связано с полидисперсностью навески. Как известно, кинетика истощения в значительной степени определяется удельной поверхностью частицы. Мелкодисперсная фракция совместно с приповерхностным слоем крупной фракции [3] являются источником действующих веществ на этапе нагревания растворителя, $t < 0$, а

экстракция из внутреннего объема крупнодисперсной фракции протекает гораздо медленнее, что наблюдается при $t > 0$.

Апробация гипотезы о влиянии полидисперсности проводилась в рамках модели диффузионного переноса веществ в соответствие с законом Фика, подробности которой приведены в работе [2]. Изменение средней концентрации C раствора в колбе определяется по следующему закону

$$\frac{dC}{dt} = -D\sum_{k=1}^{n} S_k J_k(t) f_k, \quad C(t=0) = C_0, \tag{1}$$

выражающему баланс целевых соединений в колбе. Здесь D – коэффициент эффективной диффузии соединений в сырье – является адаптационным параметром модели, n – число фракций в навеске, f_k – массовая доля k-ой фракции, S_k – ее удельная поверхность, и произведение DJ_k – поступление в колбу массы целевых соединений с единицы поверхности частицы за единицу времени. Решение уравнения баланса (1) зависит от начальной концентрации раствора C_0, соответствующей моменту закипания растворителя. Она может быть определена экспериментально.

Приведенные на рис. 2 кинетические кривые (непрерывные линии) получены при одинаковом значении коэффициента диффузии $D = 2.5 \times 10^{-12}$ м^2 / с. В случае сплошных линий учтен полидисперсный состав навески, а пунктирная линия получена в рамках монодисперсного приближения.

Вывод

В заключение стоит отметить, что при учете полидисперсного состава навески становится возможным описать многие эффекты, вызванные предварительным измельчением сырья. Однако кинетика экстракции определяется также и химическим взаимодействием действующих веществ с растворителем и внутренними биологическими мембранами сырья.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках грантов 15-41-02542 р_поволжье_а и 16-31-00007 мол_а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. XI изд., вып.2. М.:Медицина, 1990; 400 с.

2. Саламатин А.А., Хазиев Р.Ш., Макарова А.С., Иванова С.А. Кинетика экстракции биологически активных веществ из растительного сырья кипящим растворителем // Теоретические основы химической технологии. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 206-213.

3. Bucic-Kojic A., Sovova H., Planinic M., Tomas S. Temperature-dependent kinetics of grape seed phenolic compounds extraction: Experiment and model // Food Chemistry. – 2013. – V. 136, № 3-4. – P. 1136-1140.

4. Саламатин А.А., Егоров А.Г., Максудов Р.Н., Аляев В.А. Интерпретация кривых выхода извлекаемых компонентов при сверхкритической флюидной экстракции // Вестник КНИТУ. – 2013. – Т. 16, № 22. – С. 74-77.

5. Зилфикаров И.Н., Жилин А.В. Определение дитерпеновых кислот в сырье и препаратах шалфея лекарственного // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 7-9.

SUMMARY

EXTRACTION FROM POLYDISPERSE PLANT MATERIAL: MATHEMATICAL MODEL OF THE PROCESS

Salamatin A.A., 3rd year PhD student
Kazan Federal University;
18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russian Federation
Makarova A.S., 4th year PhD student
Kazan State Medical University
49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russian Federation

Influence of the ground sage leaves fractional composition on the extraction kinetics of diterpene acids is studied. The obtained experimental data have been interpreted in terms of the diffusion model, based on the Fick's

law. It contains only one adaptive parameter – effective (apparent) diffusion coefficient *D* of target compounds inside the plant material.

REFERENCES

1. XI State Pharmacopeia of USSR. M.: 1990; 400 p. (in Russian)

2. Salamatin A.A., Khaziev R.Sh., Makarova A.S., Ivanova S.A. Extraction kinetics of bioactive compounds from plant material with boiling solvent // Theoretical Foundations of Chemical Engineering and Technology. – 2015. – Vol. 49, № 2. – P. 200-206.

3. Bucic-Kojic A., Sovova H., Planinic M., Tomas S. Temperature-dependent kinetics of grape seed phenolic compounds extraction: Experiment and model // Food Chemistry. – 2013. – V. 136, № 3-4. – P. 1136-1140.

4. Salamatin A.A., Egorov A.G., Maksudov R.N., Alyaev V.A. Interpretation of overall extraction curves at supercritical fluid extraction process // Herald of KSTU. – 2013. – Vol. 16, № 22. – P. 74-77. (in Russian)

5. Zilfikarov I.N., Zhilin A.V. Determination of diterpenic acids in the raw materials and preparations of garden sage (Salvia officinalis) // Farmaciya,. – 2007. – № 2. – P. 7–9. (in Russian).

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ПУТЬ РАЗРАБОТКИ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА БАЗЕ ФЛАВОНОИДОВ

Терехов Р.П., студ. 4 курса
Руководитель: **Селиванова И.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

E-mail: intelligent13@yandex.ru

В статье представлен обзор литературы по применению компьютерного моделирования в области исследования флавоноидов. Отражены результаты статистического анализа используемого программного обеспечения. Отмечены тенденции к экспоненциальному росту числа публикаций и к комплексным трансляционным исследованиям при создании фитопрепаратов на базе флавоноидов.

Ключевые слова: *молекулярное моделирование, докинг, флавоноиды, разработка лекарственных препаратов.*

Нобелевская премия по химии в 2013 году была присуждена М. Левитту, А. Уоршеллу и М. Карплюсу за «развитие многомасштабных моделей сложных химических систем». Работы этих ученых легли в основу квантово-механических и молекулярно-динамических подходов, используемых в современных компьютерных программах для молекулярного моделирования (*in silico*). Эти подходы обеспечили научный прорыв во многих областях исследовательской деятельности, в частности, в разработке лекарственных препаратов [1].

Флавоноиды – вещества растительного происхождения, обладающие широким спектром фармакологической активности, что в сочетании с безопасностью применения служит весомым аргументом для разработки фитопрепаратов на их основе [2].

За последние пять лет были опубликованы работы, посвященные исследованию флавоноидов методом математического моделирования, но среди них нет обзорных статьей.

Цель и задачи работы

Выявить тенденции в области использования молекулярного моделирования как инструмента для создания фитопрепаратов на базе флавоноидов.

Для достижения цели требуется решить следующие задачи:

• провести сбор и систематизацию литературных данных о применении компьютерного моделирования в исследованиях флавоноидов;

• проанализировать базы данных и программное обеспечение;

• выявить доказательства о взаимосвязи между структурой флавоноидов и эффективностью докинга с белками-мишенями.

Результаты и обсуждение

В результате анализа статей, посвященных изучению флавоноидов методом математического моделирования, по данным базы PubMed [3], выявлена тенденция к экспоненциальному ежегодному росту числа публикаций (рис. 1). Важно отметить, что наряду с увеличением числа публикаций в области создания фитопрепаратов на базе флавоноидов, появляются работы в рамках трансляционных исследований, проходящих в несколько этапов: *in silico*, *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* [4].

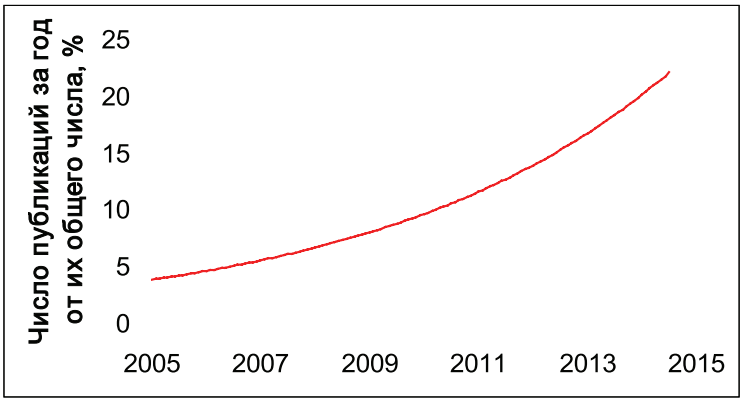


Рис. 1. Экспоненциальный рост числа публикаций по математическому моделированию флавоноидов за десятилетний период

Благодаря развитию современной вычислительной техники, существует большой выбор программного обеспечения для молекулярного моделирования.

В качестве генераторов 3D-структур белков-мишеней преимущественно используется Protein Data Bank (рис. 2, *а*), а лигандов – различные конструкторы молекул (рис. 2, *б*). Около 65% исследований по молекулярному докингу флавоноидов приходится на программы AutoDock и GOLD, хотя достаточно распространены и другие программы, например, Glide, основанная на комбинировании метода Монте-Карло и моделирования отжига (рис. 2, *в*).



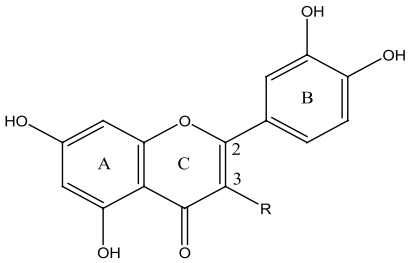
а) *б*) *в*)

Рис. 2. Результаты статистического анализа программного обеспечения исследования флавоноидов in silico

Анализ статей, посвященных исследованиям флавоноидов для разработки противовирусных [5,6], антибактериальных [7], противодиабетических [8], кардиопротекторных [9], противоопухолевых [4,10,11] фитопрепаратов, показал выраженную зависимость эффективности докинга от структуры и пространственного строения лиганда. Весомый вклад вносит гидроксильная группа в положении 3.

Установлено, что при замене кверцетина на лютеолин в процессе молекулярного докинга, в активном центре молекулы-мишени происходит стерическая переориентация лиганда и изменение природы связей, формирующих супрамолекулярный комплекс. Так в случае кверцетина, основным типом взаимодействия

является кислотно-основное, а в случае лютеолина – π,π-взаимодействие с ароматическими фрагментами белковой модели [6,8,12].



Кверцетин (R = OH)

Лютеолин (R = H)

Важное значение имеет отсутствие кратных связей в кольце С. Уменьшение цепи сопряжения создает гибкую молекулярную структуру, расширяя диапазон белков-мишеней [4,5,11,12]. Существенную роль играет количество гидроксильных групп: чем их больше, тем больше сайтов связывания лиганда с рецептором. Особенно повышается эффективность связывания при наличии пирокатехиновой или пиррогаллольной групп [5,7,13]. Однако в работах по исследованию флавоноидов *in silico* пока не выявлено четких закономерностей между структурой лиганда и эффективностью докинга с белком-мишенью. Эти исследования находятся на этапе накопления данных.

Выводы

1. Выявлена картина экспоненциального роста числа публикаций, посвященных исследованию флавоноидов *in silico* в период с 2005 по 2014 год.

2. Установлена тенденция к проведению комплексных трансляционных исследований в области создания фитопрепаратов на базе флавоноидов, сочетающих методы *in silico*, *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.

3. Показано, что в качестве генератора 3D-структур белков, как правило, используется Protein Data Bank, а моделей лигандов – конструкторы молекул. Докинг, преимущественно проводится с применением генетических алгоритмов (GOLD, AutoDock).

4. Проведено первичное накопление данных по установлению взаимосвязи между структурой флавоноидов и эффективностью докинга с белками-мишенями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хёльтье Х.Д., Зиппль В., Роньян Д. Молекулярное моделирование: теория и практика // М.: Бином «Лаборатория знаний», 2015. – 319 с.

2. The Scince of Flavonoids / Edited by Groteworld E. // Springer, 2006. – P. 213-269.

3. PubMed / National Center for Biotechnology Information. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (дата обращения 12.10.2015).

4. Oi N., Chen H., Kim M.O. et al. Taxifolin Suppresses UV-Induced Skin Carcinogenesis by Targeting EGFR and PI3K // Cancer Prevention Reserch, 2012. – P. 1103-1114.

5. Utkarsh R., Pritish K. V. Flavonoids as Multi – target Inhibitors for Proteins Associated with Ebola Virus: *in-silico* Discovery Using Virtual Screening and Molecular Docking Studies // Interdiscip. Sci., 2015. – 7. – P. 1-10.

6. Liu Z., Zhao J., Li W. et al. Molecular Docking of Potential Inhibitors for Influenza H7N9 // Hindawi Publishing Corporation. Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2015. 1-8.

7. Emran T.B., Rahman M.A., Uddin M.M.N. Molecular docking and inhibition studies on the interactions of *Bacopa monnieri's* potent phytochemicals against pathogenic *Staphylococcus aureus* // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015. – 23:26. – P. 1-8.

8. Paramaguru R., Mazumber R.M., Sasmal D. Antidiaberic Activity of *Pterosperum acerifolium* Flowers and Glucose Uptake Potential of Bioactive Fraction in L6 Muscle Cell Lines with Its HPLC Fingerprinting // Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International, 2014. – P. 1-10.

9. Kutail Z., Temml V., Maghradze D. Impact of Winec and Wine Constituents on Cyclooxygenase-1, Cyclooxygenase-2, and 5-Lipooxigenase Catalic Activity // Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation, 2014. – P. 1-8.

10. Verma Sh., Sinngh A. and Mishra A. Taxifolin acts as type I inhibitor for VEGFR-2 kinase: Stability evaluation by molecular dynamic simulation // Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012. – P. 41-46.

11. Sugznya J., Radha M., Naorem D.L. et al. In silico Docking Studies of Selected Flavonoids – Natural Healing Agents against Breast Cancer // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014 – V. 15. – P. 8155-8159.

12. Verma Sh., Singh A., Mishra A. Molecular construction of NADH-cytochrome b5 reductase inhibition by flavonoids and chemical basis of difference in inhibition potential: Molecular dynamics simulation study // Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012. – 02. – P. 33-39.

13. Johary A., Moosavi-Movahedi A.A., Amanlou M. Computational investigation of inhibitory mechanism of flavonoids as bovine serum albumin anti-glycation agent // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. – 22:79. – P. 1-12.

SUMMARY

COMPUTER SIMULATIONS AS A METHOD OF DEVELOPING OF FLAVONOIDS MEDICAMENTS

Terekhov R.P., 4th year student

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

The article presents a review of literature on the application of computer simulation in the research of flavonoids. Results of the statistical analysis of software are reflected. There are the trends in an exponential increasing of the number of publications and a comprehensive translational research in the creation of medicaments on the base of flavonoids.

Keywords: molecular simulation, docking, flavonoids, developing of medicaments.

REFERENCES

1. Holtje H.D., Sippl W., Rognan D. Molecular Modeling: Basic Principals and Applications // Moscow: Binom, 2015. – 319 p.

2. The Scince of Flavonoids/ Edited by Groteworld E. // Springer, 2006. – P. 213-269.

3. PubMed / National Center for Biotechnology Information. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (дата обращения 12.10.2015).

4. Oi N., Chen H., Kim M.O. et al. Taxifolin Suppresses UV-Induced Skin Carcinogenesis by Targeting EGFR and PI3K // Cancer Prevention Reserch, 2012. – P. 1103-1114.

5. Utkarsh R., Pritish K. V. Flavonoids as Multi – target Inhibitors for Proteins Associated with Ebola Virus: *in-silico* Discovery Using Virtual Screening and Molecular Docking Studies // Interdiscip. Sci., 2015. – 7. – P. 1-10.

6. Liu Z., Zhao J., Li W. et al. Molecular Docking of Potential Inhibitors for Influenza H7N9 // Hindawi Publishing Corporation. Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2015. 1-8.

7. Emran T.B., Rahman M.A., Uddin M.M.N. et al. Molecular docking and inhibition studies on the interactions of *Bacopa monnieri's* potent phytochemicals against pathogenic *Staphylococcus aureus* // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015. – 23:26. – P. 1-8.

8. Paramaguru R., Mazumber R.M., Sasmal D. et al. Antidiaberic Activity of *Pterosperum acerifolium* Flowers and Glucose Uptake Potential of Bioactive Fraction in L6 Muscle Cell Lines with Its HPLC Fingerprinting // Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International, 2014. – P. 1-10.

9. Kutail Z., Temml V., Maghradze D. Impact of Winec and Wine Constituents on Cyclooxygenase-1, Cyclooxygenase-2, and 5-Lipooxigenase Catalic Activity // Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation, 2014. – P. 1-8.

10. Verma Sh., Sinngh A. and Mishra A. Taxifolin acts as type I inhibitor for VEGFR-2 kinase: Stability evaluation by molecular dynamic simulation // Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012. – P. 41-46.

11. Sugznya J., Radha M., Naorem D.L. In silico Docking Studies of Selected Flavonoids – Natural Healing Agents against Breast Cancer // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014 – V. 15. – P. 8155-8159.

12. Verma Sh., Singh A., Mishra A. Molecular construction of NADH-cytochrome b5 reductase inhibition by flavonoids and chemical basis of difference in inhibition potential: Molecular dynamics simulation study // Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012. – 02. – P. 33-39.

13. Johary A., Moosavi-Movahedi A.A., Amanlou M. Computational investigation of inhibitory mechanism of flavonoids as bovine serum albumin anti-glycation agent // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. – 22:79. – P. 1-12.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ НАСТОЙКИ ИЗ СМЕСИ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО

Убайдуллаева Х.А., ассистент – соискатель
Руководитель: **Асатов С.И.,** докт. фарм. наук
Ташкентский фармацевтический институт
100015 Ташкент, улица Айбека, д. 45

E-mail: ubaydullaeva.1982@mail.ru

Разработана технология получения настойки методом перколяции из смеси надземных частей тысячелистника таволголистного и горца птичьего, взятых в соотношении 2:1 и в том числе изучен математический модель процесса перколировании.

Ключевые слова: *флаваноид, математическая модель, перколяция, доклиническое исследование.*

Несмотря на наличие широкого ассортимента высокоэффективных синтетических лекарственных средств, интерес к препаратам растительного происхождения остается стабильным. В настоящее время из общего числа лекарственных препаратов, применяемых в медицинской практике до 40 % составляют препараты из лекарственного растительного сырья. Основным преимуществом препаратов данного класса является средства действующих веществ к организму человека, практическое отсутствие побочных эффектов и возможность длительного применения.

Поэтому одной из основной фармацевтической науки является дальнейшее освоение новых технологий, разработка современных эффективных лекарственных средств на основе растительного сырья. При этом необходимо особое внимание обращать на использование доступных, культивируемых, имеющих достаточные природные запасы природных источников сырья, перспективных в плане внедрения созданных на их основе технологий новых препаратов.

Среди биологически активных соединений, содержащихся в высших растениях, особого внимания заслуживают производные фенил-бензо-глерона (флаваноиды), обладающие широким спектром биологического действия. В настоящее время на основе флавоноидосодержащих растений созданы различные эффективные препараты. К таким флавоноид содержащим растениям относятся горец птичий и тысячелетник таволголистный, настои и отвары которых издавна широко применяется в народной медицине.

Экспериментальная часть

Трава горца птичьего обладает мочегонным, противовоспалительным, вяжущим, тонизирующим, гемостатическим и желчегонным действиями. Его препараты рекомендованы при заболеваниях почек и выводящих путей, камнях в мочевом пузыре и почечнокаменной болезнях и ряде других. Соцветие тысячелистника таволголистного также широко применяется при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, обладает выраженным мочегонным, противовоспалительным, противоязвенным и кровоостанавливающим действием. Такой широкий спектр биологической активности препаратов растений обусловлен наличием в них большой группы разнообразных биологически активных соединений, в том числе флавоноидной природы, макро и микроэлементов [1,2]. Доклиническими фармакологическими исследованиями показано, что экстракт смеси надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного обладает более высокой биологической активностью, чем экстракты отдельно взятых растений, причем наилучшие результаты получены для экстрактов смеси растений, взятых в соотношении 2:1.

С целью расширения ассортимента растительных гемостатинов на основе отечественных лекарственных растений, нами впервые получена настойка смеси вышеуказанных растений методом перколяции измельченного растительного сырья.

Для установления оптимальных параметров процесса разработан математический модель, в котором изучался связь между выходом веществ степенью измельченности сырья и скоростью перколирования. Использовали полный факторный эксперимент типа $2^к$ в котором факторами были измельченность сырья (x_1) и скорость перколирования (x_2), а параметром оптимизации – выход веществ.

Ниже в таблице 1 приведен план эксперимента и результаты опытов.

Таблица 1

Условия и результаты опытов

Интервал варьирования и уровень фактора	**X_1, мм**	**X_2,**	**X_1**	**X_2**	**$X_1 X_2$**	**Y_1**	**Y_2**	**$\bar{Y}$**
Основной уровень, X_0	5,0	48	-	-	+			
Интервал варьирования, S_i	2,0	12	+	-	-			
Верхний уровень, X_i=+1	7,0	56	-	+	-			
Нижний уровень, X_i=-1	3,0	36	+	+	+			

Вывод(ы)

Разработан математический модель в котором изучался связь между выходом веществ и скоростью пеколирования при получении настойки из смеси надземных частей тысячелистника таволголистного и горца птичьего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Х., Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А. Биологическая активность таблеток сухого экстракта растений горца птичьего и тысячелистника таволголистного. Журнал «Инфекция Иммунитет Фармакология» – 2014; № 4. – с. 133-137.

2. Пономарев В.Д., Беликов В.Г., Коковнин–Шербак И.И. Математические методы в фармации – М; Медицина 1983. – с. 232.

3. Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А. Технология сухого экстракта смеси надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного. Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес., Белгород 2012. – с. 198-200.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING TINCTURE FROM TERRESTRIAL PARTS OF AVICULALARE L. AND ACHILLEA FILIPENDULINAE L.

Ubaydullaeva Kh.A., competitor.
Tashkent Pharmaceutical institute
45, Aybek st., st. Tashkent 100015, reppublic of Uzbekistan

It has been worked out the mathematical model in which the connection between release of substances and percolationspeed was studied.

***Keywords**:* flavanoid mathematical model percolation pre-clinic research.

REFERENCES

1. Aliev H. U., Asatov S. I., Ubaydullaeva Kh. A. Study of the biological activity of tablets composition of dry extract plants mixture of AVICULALARE L. AND ACHILLEA FILIPENDULINAE L. // Infection Immunity and Pharmacology-2014y, -№4, 133-137 pp.

2. Ponamarev V.D., Belikov V.G., Kokovnin-SHerbak I.I. Mathematical methods in pharmacy – // M. Medicina 1983. – 232 p.

3. Asatov S. I., Ubaydullaeva Kh. A. Dry extract technology // Cluster approach. Pharmaceutical Society. Education, Science and business. Belgorod – 2012. – 198-200 pp.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЖИДКОСТНОЙ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ В ПРОГРАММЕ БИОЭВРИКА

Халилова С.В., студ. 4 курса

Руководитель: **Глушко А.А.**, канд. фарм. наук, преп.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России.

357500, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

***E-mail**:* saha-omega@yandex.ru

Разработана методика математического моделирования процесса жидкостной экстракции биологически активных веществ из растительного лекарственного сырья с использованием метода молекулярной динамики, позволяющая теоретически оценивать параметры экстракции веществ при широком диапазоне их концентраций.

***Ключевые слова**: молекулярная динамика, ab initio, жидкостная экстракция, биологически активные вещества.*

Жидкостная экстракция нашла широкое применение во многих отраслях науки и промышленности, в том числе и в фармации при изготовлении галеновых препаратов. Однако, подбор условий экстракции является трудоемким исследованием. Моделирование молекулярной динамики позволяет подобрать оптимальные параметры экстракции, упрощая экспериментальные исследования [1].

Целью научной работы являлась разработка методики, позволяющей теоретически оценивать параметры жидкостной экстракции БАВ из ЛРС на основе метода молекулярной динамики (ММД) при низком содержании экстрагируемых компонентов.

Экспериментальная часть

С целью теоретической оценки параметров экстракции было проведено моделирование процесса жидкостной экстракции уксусной кислоты и рибофлавина в различных системах растворителей. Для моделирования молекулярной динамики была использована разработанная в Пятигорском медико-фармацевтическом институте программа Биоэврика [2].

Длительность моделирования составила 100 нс с шагом 1 фс. Для поддержания изобарно-изотермических условий использовались термостат и баростат Берендсена (температура 300К, давление 101325Па). Заряды атомов в молекулах рассчитывались с использованием квантово-химического метода DFT. Анализ молекулярной траектории позволил теоретически оценить к коэффициенту распределения Нернста и степень ассоциации. Для этого оценивалась энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулами уксусной кислоты и молекулами соответствующего растворителя. Далее производился подсчет молекул в каждой из фаз, на основании чего оценивались моляльные и молярные концентрации и коэффициент распределения.

Степень ассоциации была определена как тангенс угла наклона прямой на графике $\log C_2$ от $\log C_1$, где C_1- концентрация уксусной кислоты в воде, C_2- концентрация уксусной кислоты в этилацетате. Коэффициент распределения Нернста оценивался по формуле:

$K = c^1/c_2^n$, где n – степень ассоциации.

В случае отсутствия взаимодействия между молекулами экстрагируемых веществ (случай малых концентраций), коэффициент распределения оценивался по формуле:

$K = t^1/t_2$, где t_1 – длительность пребывания вещества в рафинате, t_2 – длительность пребывания вещества в экстракте.

Моделирование экстракции с учетом ассоциации

Методом молекулярной динамики были теоретически определены концентрации уксусной кислоты в воде и этилацетате. В процессе моделирования использовались сферические граничные условия (радиус 3 нм). Расчет зарядов на атомах производился методом ab initio Density Functional Theory (DFT) с двумя различными базисными наборами ub3lyp/6-311G++3DF3DP (метод 1) и ub3lyp/6-31GDP (метод 2).

Для подтверждения достоверности теоретических данных было проведено экспериментальное определение параметров экстракции уксусной кислоты в системе вода – этилацетат. Экстракция производилась в течении 60 мин. Далее оценивалась концентрация уксусной кислоты в водном слое методом алкалиметрии. Полученные концентрации были использованы для определения степени ассоциации и коэффициента распределения Нернста, среднее значение которого было вычислено по значениям для концентрации более 0,5 моль/л и составило 1,153±0,045. Графически было определено экспериментальное значение степени ассоциации (n=1,27). Сравнение теоретических результатов с экспериментальными данными позволяет сделать вывод о том, что расчет зарядов атомов методом ab initio DFT (ub3lyp/6-311G++3DF3DP) позволяет более точно теоретически оценить параметры экстракции (таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительный анализ теоретических и экспериментальных параметров экстракции уксусной кислоты в системе вода – этилацетат.

Метод	Степень ассоциации (n)	Коэффициент распределения Нернста
Метод 1	0,91	1,256 ± 0,138
Метод 2	0,47	0,409 ± 0,148
Эксперимент	1,27	1,153 ± 0,045

Моделирование экстракции без учета ассоциации

Теоретическое изучение процесса жидкостной экстракции БАВ при отсутствии ассоциации проводилось на примере рибофлавина с одной молекулой экстрагируемого вещества в системе растворителей вода – н-бутанол с использованием периодических граничных условий (параллелепипед с ребрами 11 нм, 3.5 нм и 3.5 нм). Заряды атомов рассчитывались методом ab initio DFT (6-311G/UB3LYP+2DF2PD и 6-311G/UB3LYP++3DF3PD). На основе полученной траектории вычислялась длительность контакта молекулы рибофлавина с каждой из фаз, на основе чего вычислялся коэффициент распределения (Таблица 2).

Экспериментальное определение коэффициента распределения рибофлавина между водой и н-бутанолом производилось спектрофотометрически при длине волны 267 нм [3]. Экстракция проводилась в течение 30 минут при перемешивании. Оптические плотности измерялись до и после экстракции. Расчет коэффициента распределения производился по формуле:

$K = [A/(A_0–A)](V_o/V_в)$, где A_0 и A – оптические плотности раствора до и после экстракции соответственно; $V_в$ и V_o – объемы равновесных водной и органической фаз [4].

По результатам эксперимента коэффициент распределения рибофлавина между водой и н-бутанолом составил 1,418 ± 0,26.

Таблица 2.

Теоретические и экспериментальные значения коэффициента распределения Нернста (K)

Система растворителей	Экстрагируемое вещество	K (молекулярная динамика)	K (эксперимент)
вода+этилацетат	уксусная кислота	1,256 ± 0,138	1,153 ± 0,045
вода+н-бутанол	рибофлавин	1,33 ± 0,59	1,418 ± 0,26

Выводы

1. Метод молекулярной динамики позволяет теоретически воспроизвести процесс жидкостной экстракции органических веществ в системе вода-этилацетат.

2. Выбор методики вычисления зарядов атомов является важным параметром, определяющим достоверность результатов моделирования.

3. Моделирование экстракции БАВ при низких концентрациях может осуществляться без учета ассоциации молекул с одной молекулой экстрагируемого вещества при периодических граничных условиях.

4. Предлагаемая методика может быть использована для подбора экстрагентов как для выделения чистых веществ из сырья, так и для очистки от примесей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hui-dong Zheng et al. Molecular dynamics simulation on the interfacial features of phenol extraction by TBP/dodecane in water / Computational and Theoretical Chemistry. – V. 970. – 2011. – P. 66-72.

2. Гендугов Т.А., Щербакова Л.И., Глушко А.А., Кодониди И.П., Сочнев. В.С. Изучение взаимодействия производных 4-оксопиримидина с активным центром циклооксигеназы-2 методом молекулярной динамики // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2.

3. Государственная фармакопея СССР. – X изд. – М.: Медицина. – 1968. – С. 597.

4. Рахманько Е.М., Полянских Е.И. Особенности экстракции рибофлавина (витамин В2) н-бутанолом в присутствии высаливателей // Вестник БГУ. Серия 2, Химия. Биология. География. – 2010. – № 1. – С. 17-19.

SUMMARY

MODELLING OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES LIQUID EXTRACTION PROCESS WITH MOLECULAR DYNAMICS METHOD BY PROGRAM BIOEURICA

Khalilova S.V., 4th year student

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch of Volgograd State Medical University,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation;
11, Kalinina St., Pyatigorsk, 357532 Russian Federation

A method has been developed for mathematical modeling of biologically active substances liquid extraction process from medicinal plant's raw based on molecular dynamic, allowing to evaluate substance extraction parameters in wide concentration range.

***Keywords**:* molecular dynamics, ab initio, liquid extraction, biologically active substance.

REFERENCES

1. Zheng H. Molecular dynamics simulation on the interfacial features of phenol extraction by TBP/dodecane in water / Computational and Theoretical Chemistry. – V. 970. – 2011. – P. 66-72.

2. Gendugov T.A. et al. Study of 4-oxopyrimidine derivatives interaction with cyclooxygenase-2 active site using molecular dynamics method // Current Problems of Science and Education. – 2015. – N.2.

3. State Pharmacopeia of USSR. – X ed. – M.: Medicine. – 1968. – P. 597.

4. Rahmanenko E.M., Polyanskih E.I. Features of riboflavin extraction (vitamin B_2) by n-butanol in presence of salting-out agents // Vestnik BGU. Series 2: Chemistry. Biology. Geography. – 2010. – N. 1. – P. 17-19.

ФАРМАКОФОРНЫЙ ПОИСК РАЗРЫВАТЕЛЕЙ СШИВОК ГЛИКИРОВАННЫХ БЕЛКОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

Яналиева Л.Р., студ. 6 курса; Бригадирова А.А., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Васильев П.М.**, докт. биол. наук, с. н. с.

Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: yanalieva.laura@yandex.ru

Методом фармакофорного анализа проведен поиск новых разрывателей поперечных сшивок гликированных белков в классе производных урацила.

Ключевые слова: *поиск in silico, фармакофорный анализ, разрыватели поперечных сшивок гликированных белков, производные урацила.*

В настоящее время существует большое число методов определения взаимосвязи «структура – активность», одним из которых является фармакофорный анализ [1]. Он основан на предположении о том, что в структуре биологически активных соединений присутствует фрагмент, обеспечивающий данную активность. Информационная технология (ИТ) «Микрокосм» [2] позволяет на основе баз данных по структуре и активности изученных соединений выявлять потенциальные фармакофоры в виде дескрипторов языка QL разной степени сложности и разного физико-химического смысла [3]. При заболевании сахарным диабетом возникают поперечные сшивки гликированных белков, что в конечном итоге приводит к потере функции последних и развитию тяжелых осложнений, таких, как нефро-, нейро-, ретикуло- и кардиопатии. Поэтому поиск разрывателей поперечных сшивок гликированных белков (CLB) является весьма актуальным [4]. В настоящей работе рассмотрено использование фармакофорного анализа для поиска новых CLB среди вновь синтезированных производных урацила.

Экспериментальная часть

В ИТ «Микрокосм» фармакофорный анализ осуществляется с помощью модуля FarmFor, который основан на следующем алгоритме [3].

Байесовская частота встречаемости QL-дескриптора *ij* в классе $k = a, n$

$$P_{ijk} = \frac{S_{ijk} + 1}{S_{ik} + d_i}, \quad j = 1, ..., d_i \ , \quad i = 1, ..., 11 \ ,$$

где S_{ijk} – число дескрипторов *j*-го вида *i*-го типа в классе *k*; Sik – общее число дескрипторов *i*-го типа в классе *k*; d_i – общее число видов дескрипторов *i*-го типа.

Достоверность различия байесовских частот встречаемости дескриптора *ij* в классах *a* и *n* по гипергеометрическому критерию

$$\mathrm{Pr}_{ij} = \frac{\begin{pmatrix} (S_{ija} + S_{ijn} + 2) \\ (S_{ija} + 1) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} (S_{ia} + S_{in} + 2d_i) - (S_{ija} + S_{ijn} + 2) \\ (S_{ia} + d_i) - (S_{ija} + 1) \end{pmatrix}}{\begin{pmatrix} (S_{ia} + S_{in} + 2d_i) \\ (S_{ia} + d_i) \end{pmatrix}} \ ,$$

где $\begin{pmatrix} R \\ r \end{pmatrix} = \frac{R!}{r!(R-r)!}$ – число сочетаний.

QL-дескриптор *j*-го вида *i*-го типа является статистически значимым признаком (фармакофором) класса активности *a* или неактивности *n*, если

$$P_{ija} \geq P_{ijn} \ \ и \ \ \mathrm{Pr}_{ij} < \mathrm{Pr}_0 \quad \text{или} \quad P_{ijn} < P_{ija} \ \ и \ \ \mathrm{Pr}_{ij} < \mathrm{Pr}_0 ,$$

где Pr_0 – общепринятый порог статистической значимости (0.05, 0.01 или 0.001), выбирается в зависимости от нужной исследователю степени достоверности.

Байесовская вероятность принадлежности прогнозируемого соединения *C* к классу $k = a, n$

$$P_{Ck} = \frac{S_k + 1}{N + 2} \ ,$$

где S_k – число QL-фармакофоров класса *k* в структуре соединения *C*; *N* – общее число QL-дескрипторов в структуре соединения *C*.

Достоверность различий вероятностей принадлежности прогнозируемого соединения *C* к классу активных P_{Ca} или неактивных P_{Cn} соединений по точному критерию Фишера

$$\Pr_C = \frac{\binom{N}{S_a}\cdot\binom{N}{S_n}}{\binom{2N}{(S_a+S_n)}}.$$

Соединение *C* считается активным, если

$$P_{Ca} \geq P_{Cn} \quad \text{и} \quad \Pr_C < \Pr_0 .$$

Фармакофоры наличия или отсутствия CLB активности были рассчитаны с использованием базы данных по структуре и активности известных веществ, экспериментально изученных мировым научным сообществом [5]. Пример работы программы FarmFor приведен на рис. 1.

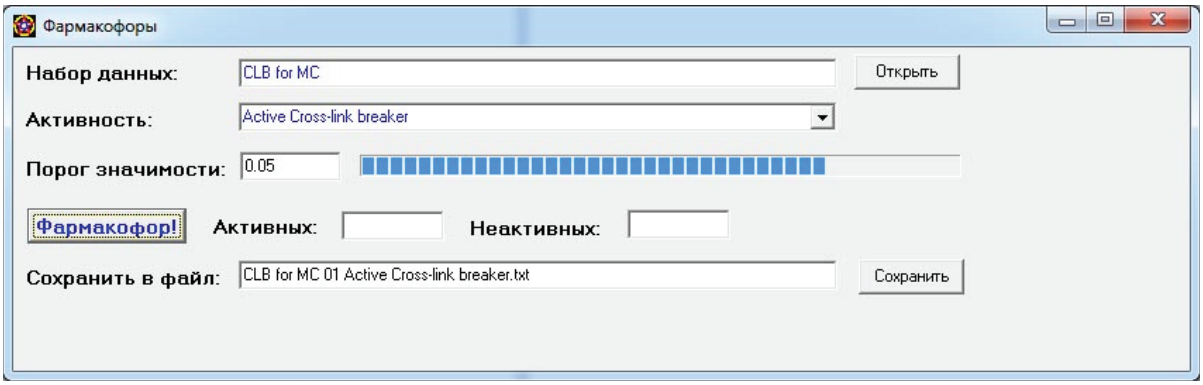


Рис. 1. Интерфейс программы расчета QL-фармакофоров

Примеры некоторых значимых QL-признаков наличия CLB активности приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Наиболее значимые QL-фармакофоры разрывателей сшивок гликированных белков

Ранг	Тип	$СД_1$	ДД	$СД_2$	ДС	P_a	P_n	Pr
1	1	=O				0.0862	0.0668	$4.93\cdot10^{-2}$
	2		2			0.2533	0.1823	$3.61\cdot10^{-7}$
	3				.a.1	0.1241	0.0715	$1.61\cdot10^{-7}$
2	4	>NH	1			0.0182	0.0082	$7.91\cdot10^{-5}$
	5	>NH		>O		0.0076	0.0021	$7.90\cdot10^{-3}$
	6	-Cl			...1	0.0059	0.0011	$1.67\cdot10^{-4}$
	7		1		...1	0.0852	0.0593	$7.48\cdot10^{-4}$
3	8	>NH	1	CycAr06		0.0053	0.0016	$1.31\cdot10^{-2}$
	9	>O	2		...0	0.0069	0.0044	$3.62\cdot10^{-2}$
	10	-OH		-CH3	...0	0.0033	0.0008	$4.30\cdot10^{-2}$
4	11	>NH	1	>C=	...1	0.0070	0.0038	$4.02\cdot10^{-2}$

Примечание. $СД_1$, $СД_2$ – структурные дескрипторы.
ДД – дескриптор длины.
ДС – дескриптор связи.
P_a – вероятность встречаемости в классе активных соединений.
P_n – вероятность встречаемости в классе неактивных соединений.
Pr – достоверность различий P_a и P_n.

Прогноз наличия CLB активности был выполнен для 540 структур фокусированной библиотеки производных урацила, созданной с учетом возможностей синтеза этих веществ. Отобрано для синтеза и последующего экспериментального изучения восемь соединений, которые с высокой достоверностью ($p \leq 2.50 \cdot 10^{-5}$) должны быть активными.

Способность соединений разрывать сшивки гликированных белков изучали *in vitro* в концентрации 10^{-4} М флуоресцентным методом. Гликирование белков проводили при 60°С в течение 40 час (глюкоза 400 мМ; BSA 0,8 мг/мл; PBS 50 мМ, pH=7,4). К осажденному гликированному BSA добавляли 0,9 мл PBS (50 мМ, pH=7,4), затем 0,1 мл раствора изучаемого вещества и повторно инкубировали 40 час при 60°С. После инкубации осажденный BSA растворяли в 3 мл PBS (pH=10,0). Величину активности определяли по отношению флуоресценции опытного и контрольного образцов.

В эксперименте из восьми перспективных соединений шесть показали наличие CLB активности. Коэффициент корреляции Спирмена между прогнозными и экспериментальными оценками составил R_S=0,6547 ($p<7,81 \cdot 10^{-2}$). Таким образом, точность поиска методом фармакофорного анализа разрывателей сшивок гликированных белков среди производных урацила составила 75%.

Выводы

Методика фармакофорного анализа ИТ «Микрокосм» показала высокую эффективность при поиске разрывателей поперечных сшивок гликированных белков в классе производных урацила.

Исследование выполнено в ВолгГМУ за счет гранта РНФ № 14-25-00139.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chemoinformatics: A Textbook / Eds.: J. Gasteiger, T. Engel. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003. – 649 p.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ИТ «Микрокосм» № 2011618547 Рос. Федерация / Васильев П.М., Кочетков А.Н. – № 201616643; заявл. 02.09.2011; опубл. 31.10.2011.

3. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A. et al. Consensus Drug Design Using IT Microcosm // Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine / Eds. L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov / Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics / Ed. J. Leszczynski. – Vol. 17. – Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media, 2014. – P. 369-431.

4. Ansari N.A., Rashid Z., Biomedical Chemistry. 2010; 56: P. 168-178.

5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных. «Разрушители поперечных сшивок гликированных белков» № 2015621298 Рос. Федерация / Васильев П.М., Спасов А.А., Кузнецова В.А., Францева В.В. – № 2015620820; заявл. 30.06.2015; опубл. 20.08.2015.

SUMMARY

PHARMACOPHORE SEARCHING FOR CROSS LINK BREAKERS AMOUNG URACIL DERIVATIVES

Yanalieva LR, 6 stud. rate, Brigadirova AA, postgrad. 2 year
Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

The searching for new advanced glycation end-product cross-link breakers was made by pharmacophore analysis amoung uracil derivatives.

***Keywords**:* in silico search, pharmacophore analysis, advanced glycation end-product cross-link breakers, uracil derivatives.

REFERENCES

1. Chemoinformatics: A Textbook / Eds.: J. Gasteiger, T. Engel. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003. – 649 p.

2. State sertificate of registrarion of IT Microcosm № 2011618547 Rus. Fed. / Vassiliev P. M., Kochetkov A. N. – № 201616643; st. 02.09.2011; publ. 31.10.2011.

3. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A. et al. Consensus Drug Design Using IT Microcosm // Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine / Eds. L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov / Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics / Ed. J. Leszczynski. – Vol. 17. – Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media, 2014. – P. 369-431.

4. Ansari N.A., Rashid Z., Biomedical Chemistry. 2010; 56: P. 168-178.

5. State sertificate of registrarion data base. «Cross-link breakers» № 2015621298 Rus. Fed. / Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kuznetsova V.A., Frantseva V.V. – № 2015620820; st. 30.06.2015; publ. 20.08.2015.

СЕКЦИЯ 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ АДДУКТОВ ИОДА

[1,2]Бекешева К.Б., PhD докторант 2-года обучения, [1,2]Калыкова А.С., [2]Баринов Д.В.
Руководители: **[1]Устенова Г.О.,** д. фарм. наук, доцент;
[2]Ильин А.И., д.х.н., академик КазНАЕН; **[3]Тамазян Р.А.,** к. физ-мат. наук
[1]Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050000, Алматы, ул. Толе Би, д. 94, Казахстан
[2]Научный центр противоинфекционных препаратов,
050060, Алматы, ул. Аль – фараби, д. 75 В, Казахстан
[3]Научно Технологический Центр Органической и Фармацевтической Химии
Национальной Академии Наук Республики Армения

E-mail: arun82@bk.ru

В последнее время существенно расширяется интерес к изучению взаимодействия комплексов иода с биомолекулами. Это связано с разработкой ряда биологически активных соединений и лекарственных препаратов, содержащих комплексы иода [1].

Ключевые слова: *аддукты иода, субстанция, структура.*

В данной работе исследовано комплексообразование в системах аланин–иод, глицин–лития иодид–иод в водно-органических средах. Установлено, что в результате реакций комплексообразования в системах образуются соединения состава ди-(аминопропионат)-гидро-трииодида можно представить как $[C_6H_{15}N_2O_4]^{+1}[I_3]^{-1}$, три-(аминоэтаноат)-литий иодида можно представить как $[C_2H_5NO_2]_3[Li]^{+1}[I]^{-1}$. Эти соединения были выделены в виде монокристаллов и изучена их структура методом рентгеновой дифракции.

Экспериментальная часть

Изучение структуры полученных координационных соединении проводили на автодифрактометре CAD4 «Enraf-Nonius» (Nederland) в парах азота (при 200 К ±1 К) при помощи низкотемпературной приставкой «Enraf-Nonius», по 25 дифракционным отражениям (рефлюксам). Координаты атомов тяжелых металлов определяли прямыми методами, функцией Патерсона и методом суперфлиппа. Координаты недостающих атомов легких элементов определяли из разностных синтезов «фурье».

Исследование структуры соединения ди-(аминопропионат)-гидро-трииодида показало, что молекула представляет из себя димер, состоящий из двух молекул аланина, соединенных водородной связью между атомами кислорода карбоксильной группы. При этом, в данной водородной связи поочередно акцептором являются то атомы кислорода О6, принадлежащих молекулам аланина, образующих димер, то другой. В димере оба атома азота являются четверичными, поэтому данный димер из молекул аланина имеет заряд +1 и этот заряд компенсируется полианионом I_3^{-1}.

По результатам определения параметров элементарной ячейки три-(аминоэтаноат)-литий-иодида установлено, что его кристаллическая структура имеет моноклинную сингонию. Также установлено, что независимая часть элементарной ячейки содержит три молекулы глицина, один катион лития и один анион иода. При этом две молекулы глицина со своими атомами кислорода карбоксильных групп тетраэдрически координируют катион лития, одновременно связывая литиевые тетраэдры в трехмерную постройку водородными связями. Третья молекула глицина также водородными связями учавствует в образовании трехмерной постройки и одновременно в эту постройку включает анион иода N-H···I.

Выводы

По результатам проведённых рентгеноструктурных исследований установлено, что полученные соединения представляют собой новые координационные соединения класса аддукта иода. Данный факт подтверждает поиск в Кембриджском банке данных органических соединений (CCDC) [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Блатун Л.А. Современные йодофоры – эффективные препараты для профилактики и лечения инфекционных осложнений / Л.А. Блатун // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 1.

2. Данные этого соединения зарегистрированы под номером CCDC 1036667.

SUMMARY

STRUCTURE STUDY OF THE SUBSTANCE BASED ON IODINE ADDUCTS

[1]Bekesheva K.B., [1,3]Kalykova A.S, [3]Barinov D.V.

Supervisors: **[1]Ustenova G.O, [3]Ilin A.I., [2]Tamazyn R.A.**

[1] Kazakh National medical university named after S.D.Asfendiyarov,
050000, Almaty, str. Tole bi, 94, Pepublic of Kazakhstan

[2] Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry Sciences
of the National Academy Republic of Armenia

[3]Scientific Center of Anti-infectious Drugs,
050060, Almaty, str Al Farabi, 75 V, Kazakhstan

Recently, much interest in expanding the interaction of complexes of iodine with biomolecules. This is due to the development of a number of biologically active compounds and drugs containing iodine complexes.

Keywords: adducts of iodine, a substance, structure.

REFERENCES

1. Blatun L. A. Modern iodophores – effective preparations for profilaxy and treatment of infection complications // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 1.

2. Summary of Data CCDC 1036667.

СИНТЕЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ 13-(N-АРИЛАМИНОКАРБОНИЛ)-9-МЕТИЛ-11-ТИОКСО-8-ОКСА-10,12-ДИАЗАТРИЦИКЛО[7.3.1.0^{2,7}]ТРИДЕКА-2,4,6-ТРИЕНОВ

Бузмакова Н.А., асп. 3 года обучения

Руководители: **Гейн В.Л.**, докт. хим. наук., проф.;
Рудакова И.П., канд. мед. наук; **Замараева Т.М.**, канд. хим.наук.

Пермская государственная фармацевтическая академия
614000 г. Пермь, ул. Полевая д.2, Российская Федерация

E-mail: ledysummer@mail.ru

Трёхкомпонентной реакцией N-ариламидов ацетилуксусной кислоты, салицилового альдегида и тиомочевины получен ряд новых N-ариламидов 9-метил-11-тиоксо-8-окса-10,12-диазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}] тридека-2,4,6-триенов, структура которых подтверждена методами ЯМР ^{1}H, ИК спектроскопии. У полученных соединений определена острая токсичность.

Ключевые слова*: реакция Биджинелли, производные пиримидина, острая токсичность.*

Производные пиримидина привлекают внимание исследователей как класс гетероциклических соединений с низкой токсичностью и широким спектром биологической активности, среди которых найдены вещества, проявляющие анальгетическое, противомикробное, противогрибковое, противоопухолевое, противовоспалительное действия [1,2].

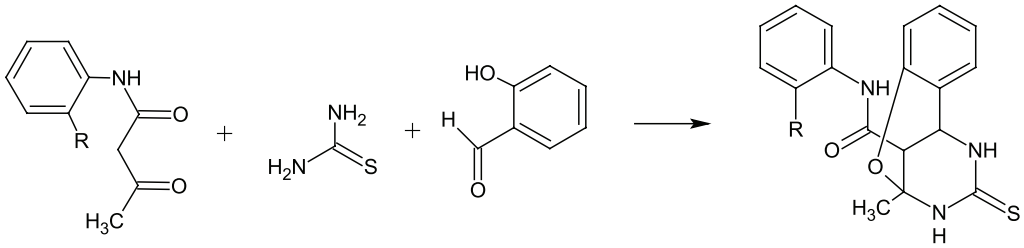
В 1893 г. итальянский химик Биджинелли предложил вариант построения пиримидинового кольца из ß-дикарбонильного соединения, бензальдегида и мочевины. Данная классическая реакция протекала с небольшими выходами (20-50%) и требовала продолжительного времени (15-20 ч) [2].

В настоящее время существует множество видоизмененных методик данной реакции с использованием разнообразных исходных реагентов, катализаторов для получения структурных аналогов пиримидина [2].

Так, нами был предложен способ получения N,6-диарил-4-метил-2-оксо(тиоксо)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов из N-ариламидов ацетилуксусной кислоты, ароматических альдегидов и мочевины (тиомочевины) [3,4].

В литературе имеется описание взаимодействия ацетилацетона, салицилового альдегида и мочевины (тиомочевины) в присутствии гидросульфата натрия с образованием 13-ацетил-9-метил-11-окса-10,12-диазатрицикло[7.3.1.$0^{2,7}$]тридека-2,4,6-триенов [5].

С использованием данной методики нами была впервые исследована возможность построения полициклических соединений с кислородным мостиком из N-ариламидов ацетилуксусной кислоты, салицилового альдегида и тиомочевины. Состав и строение полученных соединений подтверждены результатами ЯМР ^{1}H и ИК – спектроскопии. В спектрах ЯМР, наряду с сигналами протонов NH группы пиримидинового цикла, метильной и амидной групп, а также ароматических протонов, наблюдается характерный сигнал протона у С–13 атома в области 3,15 – 3,35 м.д., что свидетельствует об отсутствии двойной связи между С-9 и С-13 и наличии кислородного мостика.



R = H (I); R = Cl (II); R = Me (III); R =MeO (IV)

Спектральные данные соединений I-IV.

ИК-спектры соединений в вазелиновом масле записаны на приборе Specord M-80. Спектры ЯМР ^{1}H в ДМСО-d_6 измерены на спектрометре Bruker 500 (рабочая частота 500.13 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определяли на приборе М-565.

13-(N-фениламинокарбонил)-9-метил-11-тиоксо-8-окса-10,12-диазатрицикло[7.3.1.$0^{2,7}$]тридека-2,4,6-триен (I) (общая методика). Смесь 0,01 моль N-ариламида ацетилуксусной кислоты, 0,01 моль салицилового альдегида, 0,01 моль тиомочевины в 15 мл этилового спирта в присутствии 1,0 г гидросульфата натрия нагревали 60 мин, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 2,7 г (79,5%). Тпл. 258-260°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1600 (C=C); 1672 (CON); 3312 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.75 с (3H, 9-CH_3); 3.16 с (1H, H-13); 4.56 дд (J = 2.8 Гц, J = 3.1 Гц, 1H, H-1); 6.81-7.53 м (9H, ArH); 8.92 с (1H, 10-NH); 8.97 д (1H, NH-12); 10.05 с (1H, NHамид).

13-(N-2-хлорфениламинокарбонил)-9-метил-N-(2-хлорфенил)-11-тиоксо-8-окса-10,12-диазатрицикло[7.3.1.$0^{2,7}$]тридека-2,4,6-триен (II). Выход 3,1 г (83%). Тпл. 239-240°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1652 (C=C); 1672 (CON); 3352 (NH). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д. (J, Гц): 1.75 с (3H, 9-CH_3); 3.36 д (1H, H-13); 4.62 дд (J = 2.7 Гц, J = 3.0 Гц, 1H, H-1,); 6.81-7.42 м (8H, ArH) 8.94 с (1H, 10-NH); 9.67 д (1H, 12-NH); 9.7 с (1H, NHамид).

13-(N-2-метилфениламинокарбонил)-9-метил-N-(2-метилфенил)-11-тиоксо-8-окса-10,12-диазатрицикло[7.3.1.02,7]тридека-2,4,6-триен (III). Выход 2,91 г (82.4%). Тпл. 262-263°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1640 (C=C); 1664 (CON); 3296 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.76 с (3H, 9-CH_3); 2,2 с (3H, $\underline{CH_3}C_6H_4$); 3.31 д (1H, H-13); 4.61 дд (J = 2.7 Гц, J = 3.1 Гц, 1H, H-1,); 6.81-7.39 м (8H, ArH) 8.99 с (1H, 10-NH); 9.02 д (1H, 12-NH); 9.41 с (1H, NHамид).

13-(N-2-метоксифениламинокарбонил)-9-метил-11-тиоксо-8-окса-10,12-диазатрицикло[7.3.1.02,7]тридека-2,4,6-триен (IV). Выход 3,2 г (86.7%). Тпл. 200-202°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1608 (C=C); 1672 (CON); 3392 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1.75 с (3H, 9-CH_3); 3.4 д (1H, H-13); 3.7 с (3H, $\underline{CH_3}OC_6H_4$); 4.43 дд (J = 2.7 Гц, J = 3.0 Гц, 1H, H-1,); 6.65-7.15 м (8H, ArH) 7.6 с (1H, 10-NH); 9.04 д (1H, 12-NH); 9.24 с (1H, NHамид).

Острую токсичность синтезированных соединений определяли при внутрибрюшинном введении нелинейным мышам массой 20–25 г. Результаты обрабатывали по Прозоровскому [6] с вычислением средней смертельной дозы (ЛД50). Соединения вводили в виде взвеси в 1 % крахмальной слизи. Острая токсичность (ЛД50) соединений I, II и III составила 4000 мг/кг, а соединения IV – 5000 мг/кг.

Таким образом, полученные соединения относятся к классу малотоксичных, практически нетоксичных соединений (согласно классификации К. К. Сидорова). Что делает перспективным изучение их биологической активности, с целью создания инновационных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовина, С.В. Новые возможности классической реакции Биджинелли / С.В. Вдовина, В.А. Мамедов // Успехи химии. – 2008. – Т. 77, вып. 12. – С. 1091-1128.

2. Wan, J. P. Synthesis of Dihidropyrimidinones and Thiones by Multicomponent Reactions: Strategies Beyond the Classical Biginelli Reaction / J.P. Wan, Y. Liu // Synthesis. – 2010. – №23. – P. 3943-3953.

3. Гейн В. Л. Трехкомпонентный синтез N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В.Л. Гейн, Т.М. Замараева, А.А. Курбатова [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2010. – №7. – С. 1058-1061.

4. В.Л. Гейн. Синтез N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В.Л. Гейн, Т.М. Замараева, А.А. Зорина [и др.] // Журн. органич. химии. – 2009. – Т. 45, вып. 10. – С. 1591-1592.

5. Qingfang Cheng. One-Pot Synthesis of 13-Acetyl-9-methyl-11-oxo(or thioxo)-8-oxa-10,12-diazatricyclo[7.3.1.$0^{2,7}$]trideca-2,4,6-trienes under Microwave Irradiation / Qingfang Cheng, Qifa Wang, Tin Tan [et all.] // J. Heterocyclic Chem., 49. – 2012. – P. 1352-1356.

6. В.В. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко, Фармакология и токсикология, 41, 4, 497 (1978).

SUMMARY

THE SYNTHESIS AND ACUTE TOXICITY OF NEW 13-(N-ARYLAMINOCARBONYL)-9-METHYL-11-THIOXO -8-OXA -10,12-DIAZATRICYCLO [7.3.1.$0^{2,7}$]TRIDECA -2,4,6-TRIENES

Buzmakova N.A. 3^{d} year's post-graduate student

Perm Pharmaceutical Academy, 614990, Polevaya Street, 2, Perm, Russian Federation

New 13-(N-arylaminocarbonyl)-9-methyl-11-thioxo-8-oxa-10,12-diazatricyclo[7.3.1.$0^{2,7}$]trideca-2,4,6-trienes were synthesized by three-component reaction of acetoacetanilides, salicylic aldehyde and thiourea, the structures are confirmed by IR, 1H NMR spectroscopy. All synthesized compounds were evaluated for their acute toxicity.

Keywords: Biginelli reaction, pyrimidine derivatives, acute toxicity.

СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4-(3Н)-ОНОВ

Витвинова А.В., студ. 4 курса

Руководители: **Гурина С.В**., канд. биол.наук, доцент,

Потапова А.Э., ассистент каф. орг. химии.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

197376, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д.14

E-mail: batoyan.anna@mail.ru

Исследование биологической активности новых производных полигидроксипиримидина, как потенциальных антимикробных средств широкого спектра действия.

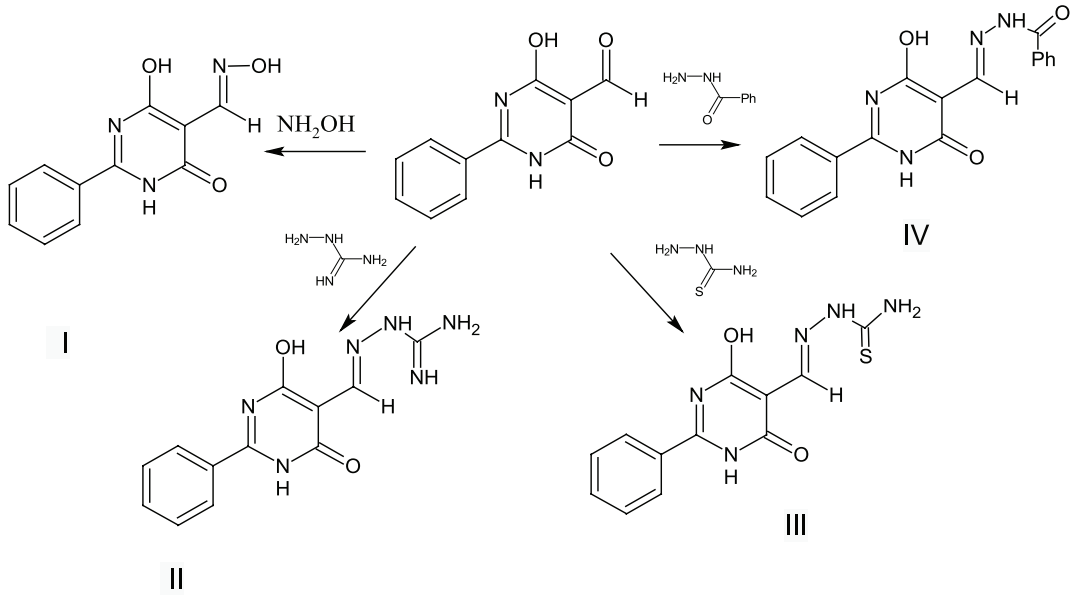
Ключевые слова*: дигидроксипиримидины, противомикробная активность, минимальная ингибирующая концентрация.*

За последние десятилетия был разработан ряд лекарственных средств – производных гидроксипиримидина, обладающих снотворным, противовирусным, противоопухолевым, иммуностимулирующим действием, проявляющих бактериостатический эффект. К таким лекарственным препаратам относятся барбитураты, пиримидиновые сульфамиды, фторурацил, пентоксил, зидовудин.

Объектами исследований являются производные 4-гидрокси-6-оксо-2-фенилпиримидин-5-карбальдегида с различными радикалами, представляющими собой N-нуклеофильные агенты, для которых планируется провести изучение антимикробной активности и установить зависимость между строением вводимого радикала и противомикробным действием (Схема 1).

Схема 1.

СХЕМА РЕАКЦИЙ 4-ГИДРОКСИ-6-ОКСО-2-ФЕНИЛПИРИМИДИН-5-КАРБАЛЬДЕГИДА С N-НУКЛЕОФИЛАМИ



Прежде чем начать экспериментальные исследования in vitro, был проведен компьютерный скрининг биологической активности in silico и определен вероятный спектр антимикробной и противогрибковой активности исследуемых производных. С помощью программы PASS – Prediction of Activity Spectra for Substances провели прогнозирование спектра биологической активности исследуемых соединений.

По результатам скрининга установлено, что для данной группы веществ с вероятностью более 70 % (Pa>0,7) прогнозируется противовирусная и противотуберкулезная активность.

Экспериментальная часть

Определение противомикробной активности 2,5-дизамещенных 6-гидроксипиримидин-4-(3H)-онов проводили методом 2-кратных серийных разведений в жидких питательных средах из исходной концентрации образцов 1 мг/мл.

Для получения растворов образцов в пробирке смешивали навеску 2,0 мг вещества и 2,0 мл приготовленной заранее смеси воды и ДМСО в соотношении 1:1.

В качестве тест культур были использованы: St*aphylococcus aureus, Escherichia coli u Candida albicans.* Посевы бактерий инкубировали при 37 °С в течении 24 часов, грибов – при 25 °С 24 часа.

Для определения бактериостатической и бактерицидной концентраций делали высев из пробирок, где визуально не наблюдали рост тест-микроорганизмов, в чашки Петри с МПА для бактерий и средой Сабуро для грибов (таблица 1).

Установлено, что вещества I и II обладают слабой антибактериальной активностью, но оказывают фунгицидное действие. Соединение II обладает слабой антибактериальной активностью и неэффективно против грибов. Соединение IV также не оказывает выраженного антибактериального и противогрибкового эффекта.

Таблица 1.

Минимальная ингибирующая концентрация соединений I-IV в отношении микроорганизмов

Соединение	МИК S. aureus, мкг\мл		МИК E. coli, мкг\мл		МИК C. albicans, мкг\мл	
	Ск	Цк	Ск	Цк	Ск	Цк
I	250	500	250	-	31,25	250
II	-	-	250	-	15,625	125
III	250	500	-	-	-	-
IV	-	250	-	-	-	250

МИК – минимальная ингибирующая концентрация, мкг\мл.

Ск – концентрация, при которой проявляется микробостатическое действие, мкг\мл.

Цк – концентрация, при которой проявляется микробоцидное действие, мкг\мл.

Выводы

1. Проведено исследование антимикробной активности четырех производных 2,5-дизамещенных 6-гидроксипиримидин-4-(3Н)-онов.

2.Установлено, что все исследуемые соединения не оказывают антибактертиального эффекта.

3. Соединения I и II проявили выраженный фунгицидный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харкевич, Д. А. Фармакология Учебник. – 10-е изд./ Д. А. Харкевич – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. – С. 628-640.

2. Камилов Ф.Х., Лазарева Д.Н., Плечев В.В. Пиримидины и их применение в медицине/ Ф.Х. Камилов, Д.Н. Лазарева, В.В. Плечев. – Уфа, 1992. – 159 с.

3. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. / М.Д. Машковский. – М.: Изд-во «Новая Волна», 2001. – 1216 с.

SUMMARY

STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY 2,5-DISUBSTITUTED 6-HYDROXYPYRIMIDINE-4-(3H)-ONES.

Vitvinova A. V., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

We were studied of the biological activity of novel pyrimidine derivatives that potentially can be used in medicine as a broad-spectrum antimicrobial action.

Keywords: dihydroxypyrimidine, antibacterial activity, antifungal activity, minimal inhibitory concentration.

REFERENCES

1. Kharkevich D.A. Pharmacology. – 10th ed./ D.A. Kharkevich – M .: GEOTAR Media. 2009. – pp 628 – 640.

2. Kamilov F.H. Pyrimidine compounds and their use in meditsine / F.H. Kamilov, D.N. Lazareva, V.V. Plechev. – Ufa, 1992. – 159 s.

3. Mashkovskii, M.D. Drugs. / M.D. Mashkovskii. – M .: Publishing House of the “New Wave”, 2001. – 1216 s.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2 ТИОЛОВ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Гредягина Л.С., студ.5 курса
Руководитель: **Малахова А.Ю.,** ассистент каф. фармацевтической химии
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Gredyagina.lyubov@pharminnotech.com

Была оптимизирована методика синтеза 5-замещенных-1,3,4,-оксадиазол-2-тиолов, в результате чего был увеличен выход целевого продукта и получен ряд новых соединений, обладающих антиоксидантной активностью.

Ключевые слова*: антиоксидантная активность, 5-замещенные-1,3,4-оксадиазол-2-тиолы, хемилюминесценция.*

Многие болезни, такие как сахарный диабет, патологии сердечно-сосудистой системы, воспалительные процессы, инфекционные заболевания сопровождаются увеличением количества эндогенных прооксидантов и повышения активных форм кислорода, что нарушает функции организма на клеточном и субклеточном уровне. Поэтому в клинической практике в качестве вспомогательной терапии назначаются антиоксиданты и метаболические корректоры, способные дезактивировать свободные радикалы и восстанавливать функции организма.

В связи с этим, представляется актуальным поиск новых лекарственных средств, обладающих антиоксидантным и антирадикальным действием. По литературным данным наибольшей антиоксидантной активностью обладают соединения, содержащие атомы серы в степени окисления -2. В связи с этим, объектами данного исследования были выбраны синтетические гетероциклические тиолы, антиоксидантное действие которых не было описано в литературе.

Экспериментальная часть

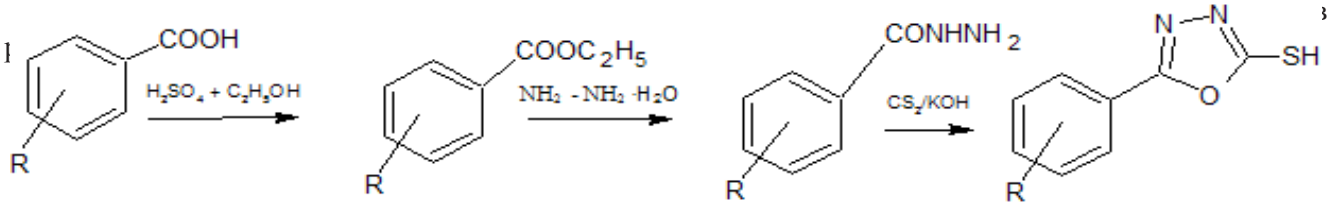


Рис. 1. Схема получения 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов

На первом этапе синтеза из соответствующих производных бензойной кислоты, а также фенилуксусной кислоты, были получены этиловые эфиры путем кипячения с обратным холодильником в среде абсолютного этанола в присутствии серной кислоты в течение четырех часов. Для получения гидразидов этиловые эфиры соответствующих кислот кипятили с гидразина гидратом в этаноле в течение 6 часов. На втором этапе синтеза по реакции с сероуглеродом в щелочной среде получали соответствующий оксадиазол-2-тиол. Для этого гидразид растворяли в этаноле, затем добавляли сероуглерод и спиртовый раствор гидроксида калия. Синтез проводился при 0 ºС до прекращения выделения сероводорода (около 12 часов). После проведения реакции маточный раствор упарили в ротационном испарителе. Остаток растворили в воде и подкислили до pH=5, при этом продукты синтеза выпадают в осадок, который затем отфильтровывают. Полученные соединения представляют собой бесцветные игольчатые кристаллы. Контроль за ходом реакции и чистотой получаемого продукта осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol.

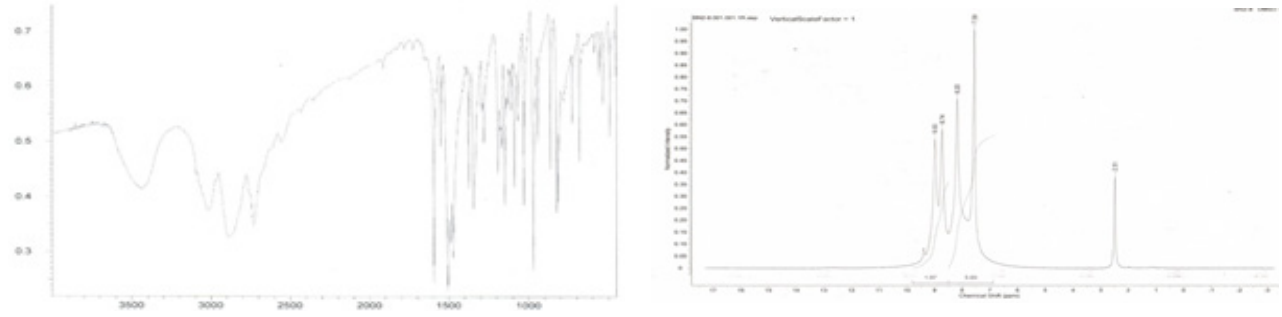
Строение и состав полученных соединений были доказаны методами элементного анализа, H^1 и C^{13} ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Таблица 1.

Результаты элементного анализа

Вещество	Шифр	Найдено, %			Вычислено, %		
		C	H	N	C	H	N
5-(2-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	2meth	51.94	3.91	13.48	51.91	3.87	13.45
5-(3-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	3meth	51.93	3.90	3.46	51.91	3.87	13.45
5-(3,4-диметоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	34dimeth	50.43	4.28	11.78	50.41	4.23	11.76
5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	3pyr	46.94	2.87	23.48	46.92	2.81	23.45
3-(2-тио-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-фенол	3hydr	49.49	3.17	14.44	49.47	3.11	14.42
5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	3chl	45.21	2.41	13.70	45.18	2.37	13.67
5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	4chl	45.20	2.39	13.69	45.18	2.37	13.67
5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	24dichl	38.92	1.66	11.36	38.89	1.63	11.34
5-(3-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	3brom	37.40	1.99	10.92	37.37	1.96	10.90
5-(4-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	4nitr	43.07	2.30	18.86	43.05	2.26	18.83
5-(бенз-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол	3benz	56.26	4.22	14.59	56.23	4.19	14.57

ИК-спектры регистрировали в таблетках калия бромида на ИК-спектрометре Фурье при λ= 400-4000 $см^{-1}$. На рисунке 2 представлены ИК-спектр одного из соединений и спектр H^1 ЯМР, снятый в ДМСО-D_6



(а) (б)

Рис. 2. (а) ИК-спектр 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола.
(б) ПМР-спектр 5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола

Антиоксидантная активность была установлена методом активированной хемилюминесценции. [1] Работу выполняли на хемилюминометре «Lum-5773» («ДИСфот», Россия). Для сопряжения компьютера и хемилюминометра использовали программный продукт PowerGraph (версия 3.3). Для количественной оценки общей антиоксидантной активности исследуемых соединений был использован метод TRAP, основанный на измерении латентного периода. В качестве вещества-сравнения была выбрана аскорбиновая кислота.

Расчёт общей антиоксидантной активности (ОАА) производился по формуле:

$$ОАА = \frac{ЛП_и \cdot С_{ст} \cdot М_{ст} \cdot 1000}{ЛП_{ст} \cdot С_и \cdot М_и}$$

где $С_{ст}$ и $С_и$ – концентрация стандартного и исследуемого вещества соответственно, моль/л.
$М_{ст}$ – молярная масса стандартного вещества, г/моль.
$ЛП_{ст}$ и $ЛП_и$ – латентный период стандартного и исследуемого вещества соответственно, сек.

Результаты исследования антиоксидантной активности исследуемых веществ представлены на рисунке 3.

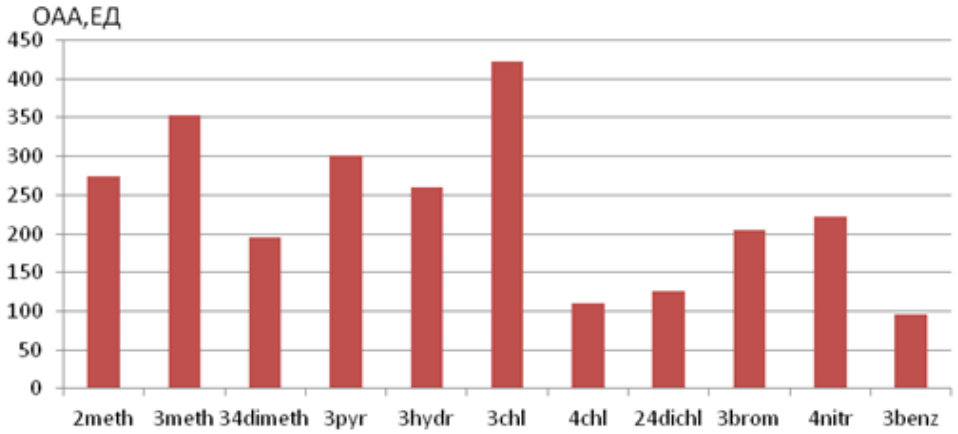


Рис. 3. Общая антиоксидантная активность 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов

Анализ данных показал, что все вещества из группы 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов проявляют выраженную антиоксидантную активность. Наибольшей антиоксидантной активностью обладает 5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол. Значение ОАА составляет 422 ЕД.

Выводы

Была оптимизирована методика синтеза органических соединений из группы 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов, в результате чего были получены новые вещества и увеличен выход продукта; строение полученных соединений подтверждено методами элементного анализа, ^{1}H и ^{13}C ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Методом активированной хемилюминесценции in vitro было установлено наличие антиоксидантной активностью для всех синтезированных веществ, наибольшую активность проявил 5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев, А. В. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции с использованием 2,2 ′-азо-бис(2-амидинопропана)/ А.В. Алексеев, Е.В. Проскурнина, Ю.А. Владимиров// Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. 2012. Т. 53. № 3. с. 187-193.

2. Keshari Keshore Jha. Design, synthesis and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazole derivatives/ Keshari Keshore Jha, Abdul Samad, Yatendra Kumar, Mohd. Shaharyar, Ratan Lal Khosa, Jainendra Jain, Vikash Kumar, Priyanka Singh. // Eur.J. Med. Chem. – 2010. – 45(5). – pp. 4963-4967.

SUMMARY

NEW DERIVATIVES OF 5-SUBSTITUTED-1,3,4-OXADIAZOL-2-THIOLS WITH ANTIOXIDANT ACTIVITY

Gredyagina L.S., 5th year student
St.-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St.-Petersburg, 197376, Russian Federation

The synthesis of 5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-thiols was optimized. A product yield was increased and was opened a number of new compounds with antioxidant activity.

Keywords: antioxidant activity, 5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-thiols, chemiluminescence.

REFERENCES

1. A.V.Alexeev, E.V. Proscurina, Yu.A. Vladimirov. Determination of antioxidants using method of activated chemiluminescences with 2,2′-azo-bis(2-amidinopropane). Vestn. Moscow Univ. Vol. 2. Chemistry. 2012. Ed. 53. № 3. pp. 187-193.

2. Keshari Keshore Jha, Abdul Samad, Yatendra Kumar, Mohd. Shaharyar, Ratan Lal Khosa, Jainendra Jain, Vikash Kumar, Priyanka Singh. Design, synthesis and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazole derivatives// Eur.J. Med. Chem. – 2010. – 45(5). – pp. 4963-4967.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЗА СЧЕТ ВКЛЮЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Должко Д.В., студ. 2 курса
Руководитель: **Мирончeнко С.И.**, канд. мед. наук, доц.
Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, Украина

E-mail: dolzhko10@mail.ru

Перспективы применения в медицине новых лекарственных средств указывают на актуальность разработки методов их синтеза с помощью нанотехнологий. Эффективным методом создания лекарственных субстанций со стабильными свойствами, содержащих наночастицы, является метод электронно-лучевого испарения и конденсации веществ в вакууме. Включение наночастиц серебра в субстанции метилурацила и тиотриазолина усиливает их ранозаживляющее, противовоспалительное и фотопротекторное действие.

Ключевые слова: *наночастицы серебра, физические методы, фармакологическая активность, тиотриазолин, метилурацил.*

Повышенный интерес к наночастицам (НЧ) металлов вызван обнаружением у них уникальных физических и химических свойств, особенностями биологического действия, которые часто отличаются от свойств этого вещества в макродисперсной форме [1]. Новым направлением разработки лекарственных субстанций является образование комплекса между известными лекарственными средствами и наночастицами (НЧ), что открывает возможность усиления их фармакологического действия, предоставления им других полезных свойств, более глубокого проникновения таких комплексных препаратов к патологическому процессу, предопределяя проведение эффективной фармакотерапии заболевания [2]. На сегодняшний день одними из наиболее активно исследуемых НЧ металлов для медицинских целей являются НЧ серебра, обладающие рядом фармакологических эффектов (противомикробным, противовоспалительным, иммуномодулирующим) [1].

Применение современных методов создания НЧ способно обеспечить нацеленность действия и увеличить биодоступность препаратов для решения основных задач фармакологии. Перспективными методами получения наноматериалов являются физические (интенсивное тепловое или силовое воздействие на исходный материал), предопределяющие получение НЧ с повышенным уровнем свободной энергии и более чистых по химическому составу. Также методы получения НЧ распылением паров металла позволяют получать граммовые количества порошков, состоящих из НЧ. Химические способы (методы восстановления, разложения или синтеза исходных материалов) характеризуются многостадийностью, использованием высоко-токсичных соединений, наличием примесей исходных соединений, что требует многократной очистки и инактивации промежуточных соединений на каждой стадии [3]. Методы получения НЧ нельзя отделять от методов их стабилизации. Одним из перспективных методов получения нанопрепаратов со стабильными свойствами является введение НЧ в матрицы различных типов. Создание таких материалов позволяет решить проблему агрегативной устойчивости НЧ, а следовательно, повысить эффективность и адекватность оценки их физико-химических характеристик [3].

В Институте электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины академиком НАН Украины Б.А. Мовчаном разработан оригинальный метод получения НЧ путем электронно-лучевого испарения и конденсации различных веществ в вакууме. Испаряя одновременно несколько веществ, смешивая их паровые потоки, а затем, конденсируя их на подложку, можно получать такие соединения и соотношения компонентов, создавать такие структуры, которые очень трудно или невозможно осуществлять другими методами. Электронно-лучевое испарение веществ в вакууме отличается от других методов вакуумного испарения – термического и ионнно-плазменного – прежде всего универсальностью, технологической гибкостью, производительностью и экономичностью [4].

Недавно в Международном центре электронно-лучевых технологий Института электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины созданы путем электронно-лучевых технологий новые субстанции: субстанция 1 (содержит тиотриазолин, обладающий антиоксидантным, противовоспалительным действием, и НЧ серебра) и субстанция 2 (содержит метилурацил, обладающий противовоспалительным, иммуностимулирующим, фотозащитным действием, и НЧ серебра) [5]. На основе субстанций совместно с ОАО «Химфармзавод «Красная звезда» (Харьков, Украина) изготовлены мази тиотриазолина и метилурацила, содержащие НЧ серебра [5].

Выявлена противоожоговая активность мазей тиотриазолина и метилурацила, содержащих НЧ серебра, на модели термического ожога у крыс [6]. Также обнаружено, что включение в состав мазей НЧ серебра приводит к усилению противовоспалительного эффекта при ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок [7]. В настоящее время продолжается изучение механизмов действия мазей тиотриазолина и метилурацила, содержащих НЧ серебра, с установлением общих закономерностей их действия.

Выводы

Изготовление НЧ для фармакологических целей требует соответствия стандартам уровня очистки, биодоступности, безопасности, в связи с чем для этой цели избираются наиболее эффективные методы. Обнаружено ранозаживляющее и противовоспалительное действие новых мазей тиотриазолина и метилурацила, содеражщих НЧ серебра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarkar S., Leo B.F., Carranza C., Chen S., Rivas-Santiago C., Porter A.E. et al. Modulation of Human Macrophage Responses to Mycobacterium tuberculosis by Silver Nanoparticles of Different Size and Surface Modification // PLoS ONE 2015. – № 10(11). – P. e0143077.

2. Чекман, І.С. Фармакологічні та фармацевтичні основи нанопрепаратів / І.С. Чекман // Лікарська справа. – 2010. – №1-2. – С. 3-10.

3. Макаров, Г.Н. Применение лазеров в нанотехнологии: получение наночастиц и наноструктур методами лазерной абляции и лазерной нанолитографии / Г.Н. Макаров // Успехи физических наук. – 2013. – Т. 183, № 7. – С. 673–718.

4. Мовчан, Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б.А. Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. – К.: Изд. Академпериодика, 2008. – Т. 1. – С. 227-247.

5. Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м’якій лікарській формі: пат. 77777 Україна: МПК A61K 9/06 (2006.01) A61K 33/38 (2006.01) A61P 29/00 / Лісовий В. М., Звягінцева Т. В., Трутаєв І. В., Мирончeнко С. І.; заявник та власник Трутаєв І. В. – № u201210159; заявл. 27.08.2012; опубл. 25.02.2013, Бюл. № 4/2013 – 4 с.

6. Эффективность мазей тиотриазолина и метилурацила с наночастицами серебра при термическом ожоге в эксперименте / Т.В. Звягинцева, И.В. Гринь, А.Н. Мороз, С.И. Мирончeнко // Актуальні питання експериментальної і клінічної біохімії та фармакології : всеукраїнська науково-практична конференція, 9-10 жовтня 2014 р. : тези матеріалів. – Тернопіль, 2014. – Медична хімія. – № 4 (61), Т. 16. – С. 100.

7. Звягинцева, Т.В., Мирончeнко, С.И., Гринь, В.В. Экспериментальное изучение антиоксидантного действия мазей тиотриазолина и метилурациловой, содержащих наночастицы серебра, при локальном ультрафиолетовом облучении морских свинок // Ліки та людина – Україна: VII Національний конгрес, 1–3 квітня 2014 р.: тези доповідей. – Київ, 2014.– С. 46.

SUMMARY

INNOVATIVE APPROACHES TO ENHANCING OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF DRUGS BY INCORPORATING SILVER NANOPARTICLES

Dolzhko D.V., 2th year student
The National University of Pharmacy
53, Pushkinskaya St., Kharkiv, 61002, Ukraine

Future prospects of application in medicine of new drugs contained in nanoparticles point to on actuality of development of methods of nanoparticles synthesis via nanotechnological techniques. An effective method

of creating of drug substances containing nanoparticles, with stable properties is the method of electron-beam evaporation and condensation of substances in vacuum. The inclusion of silver nanoparticles in substance of methyluracil and thiotriazoline enhances their wound-healing, anti-inflammatory and photoprotective action.

***Keywords*:** silver nanoparticles, physical methods, pharmacological effects, thiotriazoline, methyluracil.

REFERENCES

1. Sarkar S., Leo B.F., Carranza C., Chen S., Rivas-Santiago C., Porter A.E. et al. Modulation of Human Macrophage Responses to Mycobacterium tuberculosis by Silver Nanoparticles of Different Size and Surface Modification // PLoS ONE, 2015; 10(11): e0143077.

2. Chekman I.S. Pharmacological and pharmaceutical bases of nanodrugs. Medical business. 2010; 1-2: 3-10.

3. Makarov G.N. The use of lasers in nanotechnology: getting of nanoparticles and nanostructures by laser ablation and laser lithography. Successes of physical sciences. 2013; Vol.1, 7: 673–718.

4. Movchan B.A. Electron beam hybrid technology of deposition of inorganic materials in vacuum. Actual problems of modern materials science. Kyiv: Academperiodika, 2008, Vol. 1: 227-247.

5. Method of increasing of anti-inflammatory activity pharmaceutical drugs in soft medicinal form: pat. 77777 Ukraine: МПК A61K 9/06 (2006.01) A61K 33/38 (2006.01) A61P 29/00 / Lisovyi V.M., Zvyagintseva T.V., Trutaiev I.V., Myronchenko S.I.; the applicant and owner Trutaiev I.V. – № u201210159; stated 27.08.2012; published 25.02.2013, Bull. № 4/2013 – 4 s.

6. Zvyagintseva T.V., Grin I.V., Moroz A.N., Mironchenko S.I. The efficacy of methyluracil and thiotriazoline ointments with silver nanoparticles by thermal burns in the experiment // Topical issues of Experimental and Clinical Biochemistry and Pharmacology: National Scientific Conference, 9-10th October, 2014 : Abstracts materials. – Ternopil, 2014. – Medical chemistry. – Vol. 16, № 4 (61): 100.

7. Zvyagintseva T.V., Mironchenko S.I., Grin V.V. Experimental study of the antioxidant action of thiotriazoline and methyluracyl ointments with silver nanoparticles at local ultraviolet irradiation of guinea pigs // The medicine and man –- Ukraine: VII National Congress, 1-3th April, 2014: abstracts. – Kyiv, 2014. P. 46.

НОВАЯ МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ТИОАЗОЛЬНЫХ СТРУКТУР

Егоров Д.М.[1], асп. 2 года обучения

Руководитель: **Эрхитуева Е.Б.**[2], к.х.н., ассистент

[1] Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26, Российская Федерация

[2] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, Российская Федерация

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

Разработана методика создания новых фосфорилированных бициклических соединений, включающих в себя тиоазольный фрагмент.

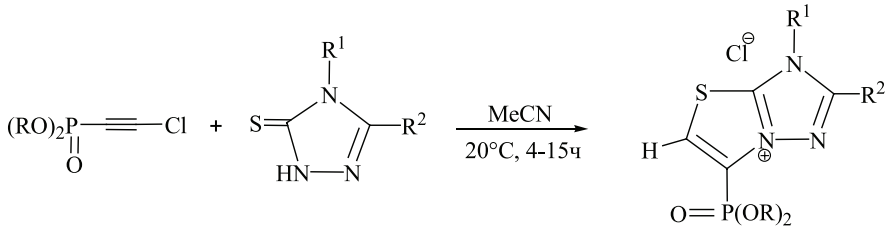
Ключевые слова: *хлорацетиленфосфонат, тиоазолы, тиодиазолы, тиотриазолы, тиотетразолы.*

Одной из фундаментальных проблем как органической химии, так и медицины и фармацевтики, является создание биологически активных соединений с низкой токсичностью, комплементарных биорецепторам организма. Решением этой проблемы является создание биоизостерных аналогов известных биологически активных веществ и их синтез на основе фрагментно-базируемого дизайна. В настоящее время наибольший процент среди лекарственных препаратов занимают гетероциклические соединения. Основным недостатком многих из них является низкая растворимость в водных средах, что затрудняет их транспортировку к органам-мишеням. Поэтому существенной задачей является модификация этих соединений с целью облегчения транспорта этих соединений к рецепторам, улучшения их способности проникать через клеточные мембраны, что может обеспечиваться введением липофильно-гидрофильных фрагментарных групп в эти известные фармакофорные гетероциклические структуры.

Экспериментальная часть

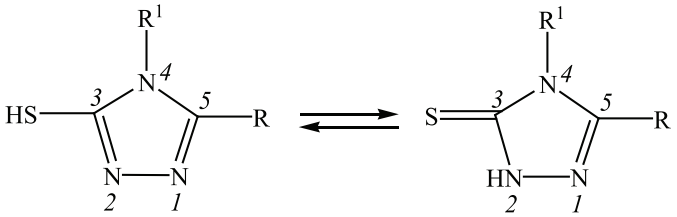
В представленной работе мы использовали для достижения этой цели исследования реакций хлорацетиленфосфонатов с различными тиоазолами. В качестве объектов исследования были выбраны тиоазолы: замещенные, 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионы, 1,3,4-тиадиазол-2-тионы, тетразол-5-тионы. Все выбранные реагенты в своем составе содержат фармакофорные циклы и применяются для синтеза биологически активных соединений.

В ходе наших исследований было установлено, что реакция хлорацетиленфосфоната с 5-замещенными 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионами приводит к образованию новых конденсированных структур. Реакция проходит с высокой хемо- и региоселективностью при комнатной температуре в абсолютном ацетонитриле и приводит к образованию гетеробициклических соединений, а именно 2-замещенных 6-(диметоксифосфорил)-3*H*-тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-илий хлоридов [1]:



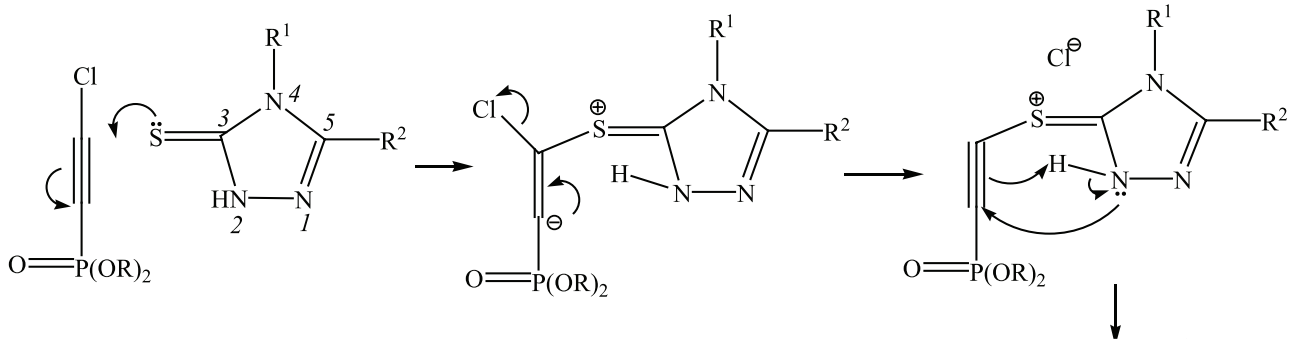
R=Me, Et, i-Pr; R^1=NH_2, Me; R^2=H, Me, Et, Pr, o-(OCH_3)Ph

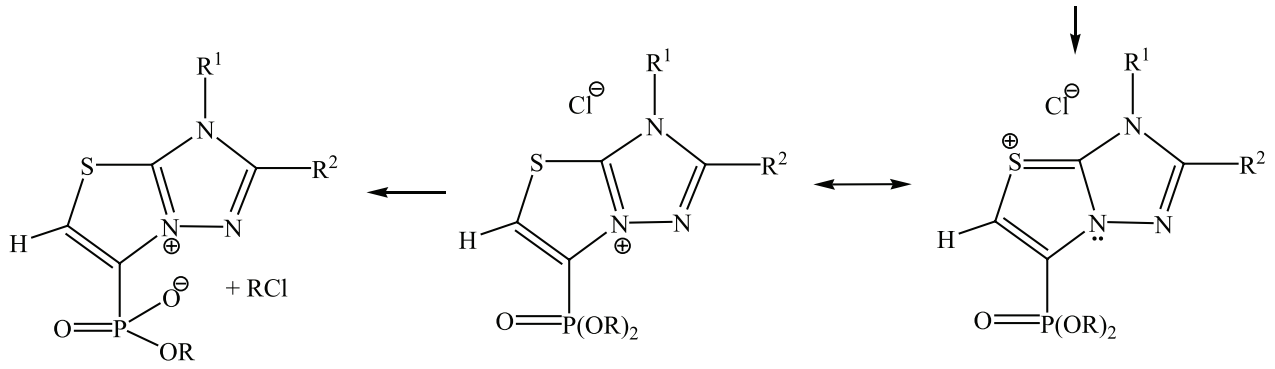
С применением спектроскопии ЯМР на ядрах ^{15}N мы установили, что исходные полинуклеофилы – триазолы находятся практически исключительно в виде тионного изомера (Б). В спектрах ЯМР ^{15}N 5-замещенных 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов, снятых в дейтерированном диметилсульфоксиде, наблюдаются четыре сигнала ядер ^{15}N – триазольного кольца и боковой аминогруппы. Правильность отнесения сигналов однозначно подтверждена при съемке спектров без развязки спин-спинового взаимодействия ^{15}N-^{1}H: сигналы ядер N^1 и N^4 представляют собой синглеты, сигнал N^2 расщеплен в дублет, а сигнал азота аминогруппы – триплет.



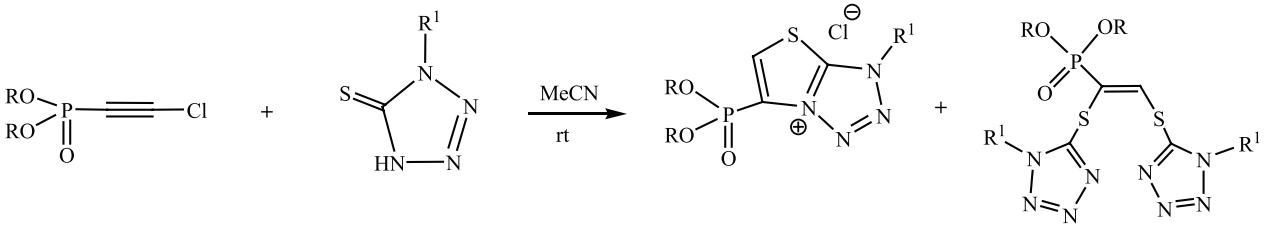
А Б

Участие обоих ацетиленовых атомов хлорацетиленфосфонатов в образовании гетероцикла можно объяснить тем, что в апротонной среде реакция протекает через стадию образования сульфениевого катиона, оказывающего сильный поляризующий эффект на тройную связь в направлении противоположном поляризации исходного хлорацетиленфосфоната. Это приводит к почти синхронной атаке вторым нуклеофильным центром – атомом азота N^2 – по углеродному атому, расположенному рядом с фосфорсодержащей группой:





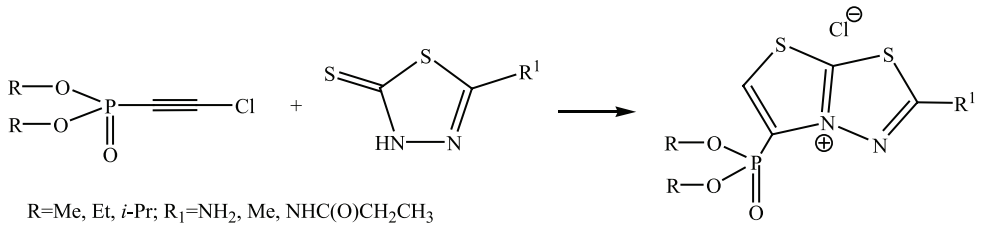
Подобное протекание реакции наблюдается и для 1-замещенных тетразол-5-тионов [2], в результате которой образуются 3-замещенные 6-(диалкоксифосфорил)-3*H*-тиазоло[3,2-*d*]тетразол-7-ия хлориды с небольшой примесью алкеновых соединений:



R = Me, Et, i-Pr; R^1 = Me, Ph, NH_2

Убедительно доказать тионное строение исходных тетразол-5-тионов по спектрам ЯМР ^{15}N, снятых с развязкой и без развязки от протонов, не удалось, вероятно, из-за высокой подвижности тетразольного протона. В спектрах наблюдались только обменные синглетные сигналы. Но образование гетероциклических соединений, согласно литературным данным, свидетельствует о преимущественном тионном строении исходных тиотетразолов. В то время как образование линейных продуктов можно объяснить как большой подвижностью тетразольного протона, так и минорным содержанием тиольного изомера тиотетразола.

При изучении взаимодействия хлорацетиленфосфоната с 5-замещенными 1,3,4-тиадиазол-2-тионами было установлено, что при комнатной температуре в абсолютном ацетонитриле при интенсивном перемешивании реакция протекает аналогично литературным данным [1, 2], приводя к образованию хлоридов соответствующих бициклических конденсированных структур [3]:



R=Me, Et, *i*-Pr; R_1=NH_2, Me, $NHC(O)CH_2CH_3$

Строение всех полученных соединений доказано данными спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H, ^{13}C, ^{31}P, ^{15}N, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Проведен внеэкспериментальный скрининг биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерной программы PASS. Полученные данные свидетельствуют о том, что данные соединения могут обладать широким спектром биологической активности, в частности, как средство лечения бокового амиотрофического склероза, и как ингибиторов фактора Д, Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase, Aspulvinone dimethylallyltransferase.

Выводы

Впервые проведено систематическое изучение закономерностей реакций хлорацетиленфосфонатов с 5-замещенными 4-амино(метил)-3-тио-1,2,4-триазолами, 1-замещенными 5-тио-1,2,3,4-тетразолами и

5-замещенными 1,3,4-тиадиазол-2-тионами. Проведенные исследования открыли путь к получению новых фосфорорганических соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Erkhitueva E.B. Highly regioselective heterocyclization reactions of 1*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with chloroacetylenephosphonates/ E.B. Erkhitueva, A.V. Dogadina, A.V. Khramchihin, B.I. Ionin // Tetrahedron Lett. 2012; 53, 33: 4304-4308.

2. Erkhitueva E.B. Reaction of chloroacetylenephosphonates with 5-thiotetrazoles/ E.B. Erkhitueva, A.V. Dogadina, A.V. Khramchihin, B.I. Ionin//Tetrahedron Lett. – 2013; 54, 38: 5174-5177.

3. Egorov, D.M. Reactions of 5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-thiones with clroacetylenephosphonates/ D.M. Egorov, Y.L. Piterskaya, A. V. Dogadina, N.I. Svintsitskaya// Tetrahedron Lett. – 2015; 56, 12: 1552-1554.

SUMMARY

NEW METHODOLOGY OF SYNTHESYS NEW PHOSPHORYLATED TIOAZOLIUM STRUCTURES

Egorov, D.M., 2-nd year postgraduate

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University)

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

Reaction of 1-chloroacetylene-2-phosphonates with substituted thiazole-2-thiones in anhydrous acetonitrile occur regio- an chemoselectively to form novel fused phosphorus-containing heterocycles.

Keywords: chloroacetylenephosphonates, thiazole, thiodiazole, thiotriazole, thiotetrazoles.

REFERENCES

1. Erkhitueva E.B. Highly regioselective heterocyclization reactions of 1*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with chloroacetylenephosphonates/ E.B. Erkhitueva, A.V. Dogadina, A.V. Khramchihin, B.I. Ionin // Tetrahedron Lett. 2012; 53, 33: 4304-4308.

2. Erkhitueva E.B. Reaction of chloroacetylenephosphonates with 5-thiotetrazoles/ E.B. Erkhitueva, A.V. Dogadina, A.V. Khramchihin, B.I. Ionin//Tetrahedron Lett. – 2013; 54, 38: 5174-5177.

3. Egorov, D.M. Reactions of 5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-thiones with clroacetylenephosphonates/ D.M. Egorov, Y.L. Piterskaya, A. V. Dogadina, N.I. Svintsitskaya// Tetrahedron Lett. – 2015; 56, 12: 1552-1554.

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 3-[2-(4-ОКСО-4*H*-ХРОМЕН-3-ИЛ)ВИНИЛ] АКРИЛОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Клюкин А.С., студ. 3 курса

Чернов Н.М., асп. 3 года обучения

Руководитель: **Яковлев И.П.**, док. хим. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail:sankraft95@gmail.com

Оптимизирован синтез биологически активных производных 3-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)акриловой кислоты, получены 1,3-оксазины, содержащие в положении 2 гетероцикла хромонилвинильный заместитель. Программно предсказана биологическая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: *хромон, 1,3-оксазин, малонилхлорид, биологическая активность, PASS.*

Производные хромона – большая группа гетероциклических соединений, большинство из которых проявляет биологическую активность. Представители этого ряда веществ обладают противоопухолевыми, антиоксидантныыми, противотуберкулёзными, жаропонижающими и анальгезирующими свойствами.

Производные хромонилакриловой кислоты представляют интерес как с точки зрения органической химии, так и поиска биологически активных веществ, так как известные соединения этой группы про-

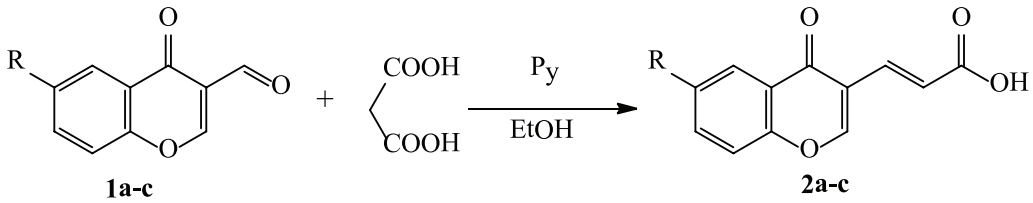
являют противоаллергическую, антипролиферативную активность, а также способность ингибировать сериновые киназы [1, 2].

Таким образом, целью нашей работы стала разработка и оптимизация синтеза ряда хромонилакриловых кислот и их производных.

Обсуждение результатов

Конденсация Кнёвенагеля между хромон-3-карбальдегидами **1a-c** и соединениями с активными метиленовыми группами является распространённым методом синтеза производных 3-винилхромонов [3]. В литературе имеются сведения о получении хромонилакриловых кислот **2a-c** конденсацией Кнёвенагеля между 3-формилхромонами **1a-c** и малоновой кислотой, однако данный метод отличается невысоким выходом и трудностями при выделении продукта [1, 2] (схема 1).

Схема 1. Получение 3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акриловых кислот



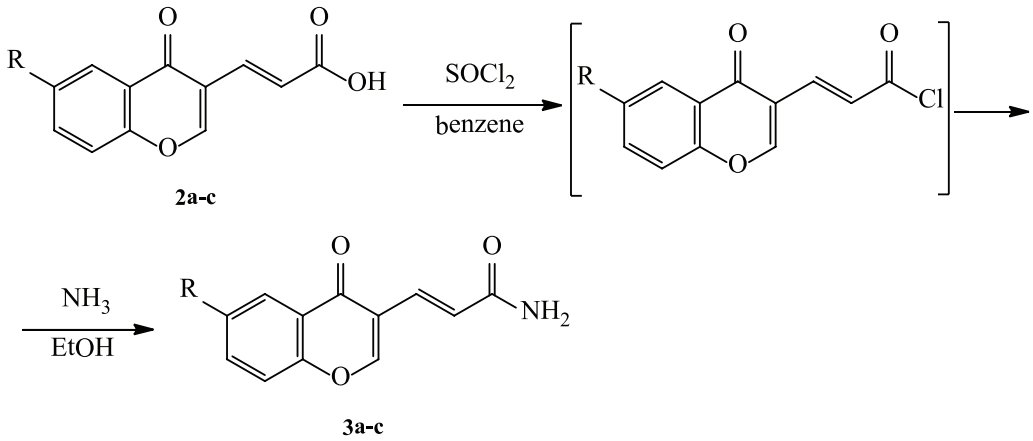
1a-c **2a-c**

R = Cl (a), H (b), Me (c)

Нам удалось успешно модифицировать эту методику, используя в качестве растворителя этанол, катализ осуществлялся пиридином (схема 1). Итоговый выход хромонилакриловых кислот составил 83-92 %.

Известно, что амидная группа часто обуславливают наличие специфических фармакологических свойств у веществ, но в литературе нет никаких сведений о синтезе незамещённых амидов хромонилакриловых кислот **3a-c**. Нами был разработан метод их синтеза через соответствующие хлорангидриды, которые не выделялись в чистом виде. Выходы соединений **3a-c**составили 73-78 % (схема 2).

Схема 2. Получение амидов 3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акриловых кислот



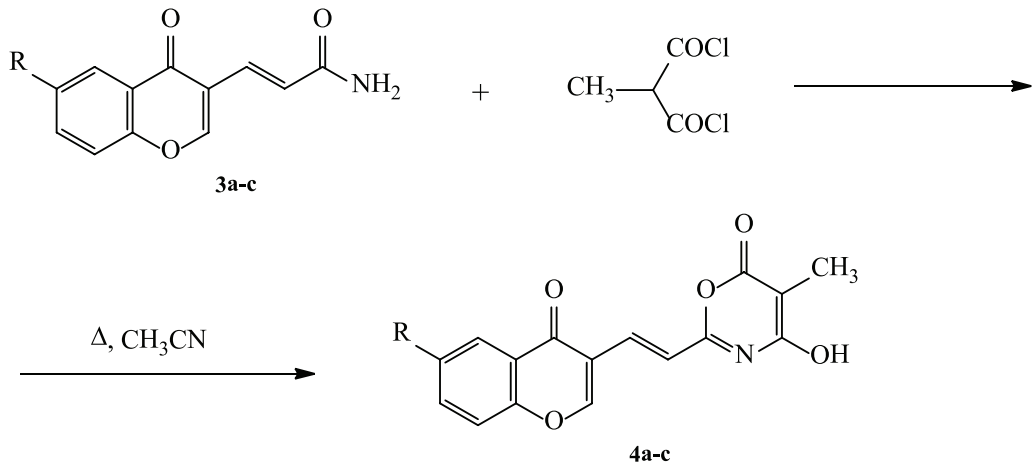
2a-c

3a-c

R = Cl (a), H (b), Me (c)

Полученные таким образом амиды **3a-c** были использованы для синтеза 1,3-оксазинов **4a-c**, содержащих хромонилвинильный заместитель, по известной методике [4]. Амиды исследуемых хромонилакриловых кислот**3a-c** взаимодействовали с метилмалонилхлоридом в среде апротонных растворителей (дихлорэтана или ацетонитрила) в течение 2-3 ч, выход полученных 1,3-оксазинов составил 69-75 % (схема 3).

Схема 3. Получение 4-гидрокси-2-[2-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)винил]-5-метил-6Н-1,3-оксазин-6-онов



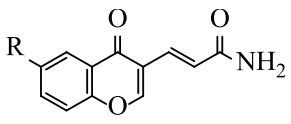
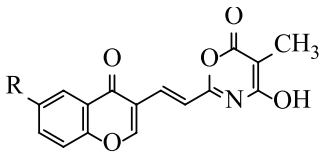
R = Cl (a), H (b), CH_3 (c)

Строение всех полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C, а также данными элементного анализа.

Анализ потенциальной биологической активности синтезированных веществ был проведён при помощи программы PASS (таблица 1). Из полученных данных видно, что полученные соединения с большой вероятностью способны ингибировать инсулиназу, комплекс цитохромов bc_1, а также фосфатазы и гистидиновые киназы.

Таблица 1.

Биологическая активность полученных соединений

Соединение	Вероятность проявления эффекта, где R=			Вид биологической активности
	Cl	H	Me	
	0,791	0,812	0,830	Ингибирование инсулиназы
	0,831	0,845	0,836	Ингибирование комплекса цитохромов bc_1
	0,696	0,720	0,726	Ингибирование инсулиназы
	0,716	0,740	0,689	Ингибирование комплекса цитохромов bc_1
	0,650	0,606	0,598	Ингибирование гистидиновых киназ
	0,602	0,591	0,593	Ингибирование фосфатаз

Выводы

В ходе проделанной работы был оптимизирован синтез замещённых хромонилакриловых кислот, разработан синтез соответствующих этим кислотам незамещённых амидов. Получены оксазины с хромонилвинильным заместителем во втором положении, которые могут служить предшественниками ряда биологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chand, K. Synthesis, Antiproliferative, and c-Src Kinase Inhibitory Activities of 4-Oxo-4H-1-benzopyran Derivatives/ K. Chand, R. Tiwari, K. et al. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2015. – Vol. 52. – P. 562–572.

2. Nohara, A. Studies on Antianaphylactic Agents. 4. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-(4-Oxo-4*H*-l-benzopyran-3)acrylic Acids, a New Series of Antiallergic Substances, and Some Related Compounds/ A. Nohara, H. Kuriki et al // Journal of Medicinal Chemistry. – 1975. – Vol. 18, nb. 1. – P. 34-37.

3. Gasparova, R. Reactions of 3-Formylchromone with Active Methylene and Methyl Compounds and Some Subsequent Reactions of the Resulting Condensation Products/ R. Gasparova, M. Lacova // Molecules. – 2005. – Vol. 10, – P. 937-960.

4. Комаров, А.В. Реакция фенилмалонилдихлорида с фенилпропинамидом и взаимодействие продукта с некоторыми нуклеофильными реагентами / А.В. Комаров, И.П. Яковлев, В.Е. Захс // Журнал общей химии. – 2005. – Т. 75, №5. С. 815-819.

SUMMARY

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-[2-(4-OXO-4H-CHROMEN-3-YL)VINYL] ACRYLIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

Kliukin A.S., 3rd year student

Chernov N.M., 3rd year post graduate student

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;

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

Synthesis routes of biologically active chromonylacrylic acid's derivatives have been optimized, also 1,3-oxazines substituted in the second position by the chromonylvinylic radical have been derived. Their biological activity has been predicted digitally.

Keywords: chromone, 1,3-oxazine, malonylchloride, biological activity, PASS.

REFERENCES

1. Chand,K., Tiwari, R., K. et al. Synthesis, Antiproliferative, and c-Src Kinase Inhibitory Activities of 4-Oxo-4H-1-benzopyran Derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2015. – Vol. 52. – P. 562–572.

2. Nohara, A., Kuriki, H. et al. Studies on Antianaphylactic Agents. 4.[1]Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-(4-Oxo-4*H*-l-benzopyran-3)acrylic Acids, a New Series of Antiallergic Substances, and Some Related Compounds // Journal of Medicinal Chemistry. – 1975. – Vol. 18, nb. 1. – P. 34-37.

3. Gasparova, R., Lacova M. Reactions of 3-Formylchromone with Active Methylene andMethyl Compounds and Some Subsequent Reactions of the Resulting Condensation Products // Molecules. – 2005. – Vol. 10, – P. 937-960.

4. Komarov, A.V. Reaction of phenylmalonyl dichloride with phenylpropynamide and reacting of product with some nucleophilic reagents / A.V. Komarov, I.P. Yakovlev, V.E. Zakhs // Russian Journal of General Chemistry. – 2005. – Vol. 75, no. 5. – P. 815-819.

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИНА: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Кораблина Д.Д., асп. 1 года обучения

Руководители: **Каленикова Е.И.**, докт. фарм. н, зав. каф.; **Ворожцов Н.И.**, канд.хим.наук, н.с.

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,

119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, Российская Федерация

E-mail: diana-korablina@yandex.ru

В данном обзоре кратко освещены исследования последних лет, раскрывающие свойства координационных соединений производных пиразолина, которые делают их объектом интереса фармацевтической химии.

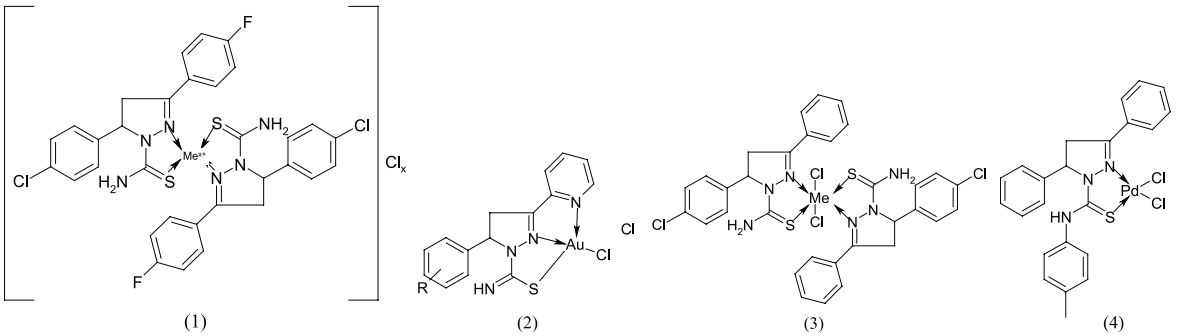
Ключевые слова: *производные пиразола, производные пиразолина, координационные соединения, флуоресцентные метки, фармакологическая активность.*

В настоящий момент значительная часть синтетических лекарственных средств представлена различными азотистыми гетероциклическими соединениями. Среди них производные пиразола (метамизол натрия, фенилбутазон и др.) уже нашли своё применение в качестве ненаркотических анальгетиков, а исследования последних лет показывают наличие у этой группы веществ и других фармакологических эффектов.[1]

В последнее время объектом пристального внимания исследователей, осуществляющих поиск новых фармакологически активных веществ, становятся комплексные соединения переходных металлов с органическими лигандами. Развитие химии пиразолинов-2 (4,5-дигидропиразолов) в данном направлении кажется весьма перспективным по нескольким причинам. Во-первых, атомы азота этого гетероцикла способны участвовать в образовании координационной связи; при этом состав, геометрию и устойчивость таких координационных соединений с выбранным металлом можно варьировать путём введения различных заместителей в 1, 3 и 5 положения дигидропиразольного цикла. Во-вторых, различные производные пиразолина обладают широким спектром биологической активности, и создание лигандов на их основе может способствовать проявлению большего фармакологического эффекта комплексного соединения. Кроме того, способность таких веществ к флуоресценции дает возможность использовать их для визуализации различных соединений или ионов, с которыми они избирательно связываются. Стоит также отметить, что производные пиразолина-2 являются относительно доступным в препаративном плане классом органических соединений.

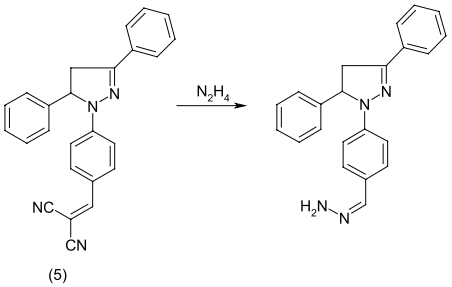
К настоящему моменту для координационных соединений пиразолинов-2 известно несколько видов биологической активности. Хорошими комплексообразующими свойствами обладают тиокарбамоильные производные дигидропиразола. Некоторые из подобных веществ и их комплексов исследуются на противоопухолевую активность. Так некоторые 3,5-диарилзамещённые тиокарбамоилпиразолины-2 (1) образуют устойчивые координационные соединения с хлоридами Cu(II), Ni(II) и Fe(III) общего состава L_2MeCl_x, связывающиеся с ДНК [8]. А 3-пиридил тиокарбамоилпиразолины-2 (2) формируют комплексы с золотом – $LAuCl_2$, цитотоксичность которых выше, чем у цисплатина [9].

Другие комплексные соединения тиокарбамоильных 3,5-диарилпиразолинов (3) с солями меди и никеля показывают хорошее ингибирующее действие на некоторые штаммы рода *Candida* [2]. А палладиевые дигидропиразольные комплексы (4) проявляют противоамёбную активность [3].



Флуоресцентные метки на основе дигидропиразольного цикла представляют собой, как правило, соединения с ароматическими заместителями в положении N1. Так, N-фенил пиразолиновые производные, селективно связывающиеся с внутриклеточными тиолами [10] и глутатионом [11], могут использоваться для визуализации биохимических процессов. А соединение (5), также представляющее собой N-фенил производное пиразолина, реагирует с образованием флуоресцирующего продукта с гидразином.

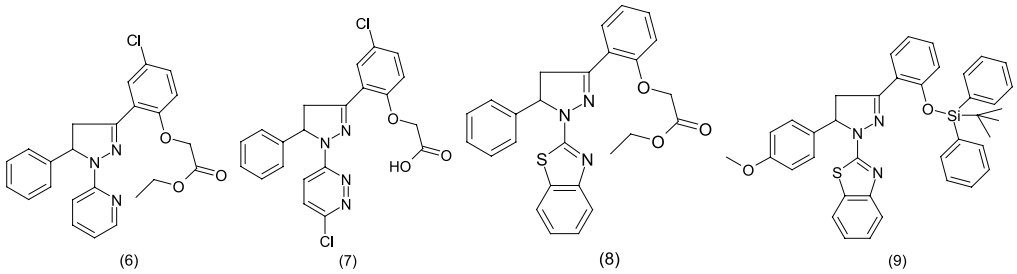
На данной реакции могут быть основаны методы определения токсичного гидразина в объектах окружающей среды и продуктах фармацевтической и других промышленностей.



(5)

Некоторые пиразолиновые производные селективно связываются с ионами металлов. Так, N-пиридил пиразолиновый лиганд (6) образует устойчивый комплекс с катионом меди (II), что сопровождается гашением флуоресценции [6]. А N-пиридазинпиразолин (7) селективно связывается с катионом цинка, напротив, с заметным увеличением флуоресценции [4].

Для обнаружения катиона алюминия можно использовать соединение (8), представляющее собой 3,5-диарилпиразолин с бензотиазольным заместителем [5]. А похожее пиразолиновое соединение (9) с введением *трет*-бутилхлориддифенилсилановой группы приобрело способность селективно реагировать с фторидами с гашением флуоресценции [7].



(6) (7) (8) (9)

ЛИТЕРАТУРА

1. Alam P. A. Potential Review on the Insight Importance of Bioactive Pyrazoline. ALLY J. Pharma. Sci. 2014; 2: 137-175.

2. Ali I. Synthesis and synergistic antifungal activities of a pyrazoline based ligand and its copper(II) and nickel(II) complexes with conventional antifungals /Ali I., W. a. Wani, A. Khan и др.// – Microb. Pathog. – 2012; 53: 66-73.

3. Budakoti A. M. Syntheses, characterization and in vitro antiamoebic activity of new Pd(II) complexes with 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives/ Budakoti A. M. Abid, A. Azam// Eur. J. Med. Chem. – 2007; 42: 544-551.

4. Gong Z.L. A new highly selective “turn on” fluorescent sensor for zinc ion based on a pyrazoline derivative/ Z.L. Gong, B. X. Zhao, W. Y. Liu и др.//J. Photochem. Photobiol. A. Chem. – 2011; 218: 6-10.

5. Hu S. J. A new pyrazoline-based fluorescent sensor for Al^{3+} in aqueous solution/ Hu S. J. Song, G. Wu и др.// Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2015; 136: 1188-1194.

6. Li M.M. A new pyrazoline-based fluorescent probe for Cu2+ in live cells/ Li M.M., S. Y. Huang, H. Ye и др.// J. Fluoresc. – 2013; 23: 799-806.

7. Liu Y. A novel pyrazoline-based fluorescent probe for detecting fluoride ion in water and its application on real samples/ Liu Y., S.-Q. Wang, B.-X. Zhao//RSC Adv. 2015. – 5. – P. 32962-32966.

8. Saleem K. Synthesis, DNA binding, hemolysis assays and anticancer studies of copper (II), nickel (II) and iron (III) complexes of a pyrazoline-based ligand/ K. Saleem ,W. a Wani, A. Haque и др.// Futur. Med. Chem. 2013; 5: 135-146.

9. Wang S. Synthesis, characterization and cytotoxicity of the gold(III) complexes of 4,5-dihydropyrazole-1-carbothioamide derivatives/ S. Wang, W. Shao, H. Li и др.//Eur. J. Med. Chem. – 2011;46: 1914-1918.

10. Zhang R.R. Novel pyrazoline-based fluorescent probe for detecting thiols and its application in cells / R.R. Zhang, J. F. Zhang, S. Q. Wang и др // Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2015; 137: 450-455.

11. Zhang J. F. Novel pyrazoline-based fluorescent probe for detecting glutathione and its application in cells / J. F. Zhang, S. Q. Zhang, R.R. Wang и др. //Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2015; 137: 450-455.

SUMMARY

COORDINATION COMPOUNDS OF PYRAZOLINE DERIVATIVES: THE PROSPECTS OF BIOLOGICAL AND MEDICAL USAGE

Korablina D.D., 1st year graduate student

Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, 119991, Russian Federation

This review is a brief coverage of recent studies that reveal the properties of coordination compounds of pyrazoline derivatives, which make them an object of interest in pharmaceutical chemistry.

Keywords: pyrazole derivatives, pyrazoline derivatives, coordination compounds, fluorescent probes, pharmacological activity.

REFERENCES

1. Alam P. A. Potential Review on the Insight Importance of Bioactive Pyrazoline. ALLY J. Pharma. Sci. 2014; 2: 137-175.

2. Ali I. Synthesis and synergistic antifungal activities of a pyrazoline based ligand and its copper(II) and nickel(II) complexes with conventional antifungals /Ali I., W. a. Wani, A. Khan и др.// – Microb. Pathog. – 2012; 53: 66-73.

3. Budakoti A. M. Syntheses, characterization and in vitro antiamoebic activity of new Pd(II) complexes with 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives/ Budakoti A. M. Abid, A. Azam// Eur. J. Med. Chem. – 2007; 42: 544–551.

4. Gong Z.L. A new highly selective “turn on” fluorescent sensor for zinc ion based on a pyrazoline derivative/ Z.L. Gong, B. X. Zhao, W. Y. Liu и др.//J. Photochem. Photobiol. A. Chem. – 2011; 218: 6-10.

5. Hu S. J. A new pyrazoline-based fluorescent sensor for Al^{3+} in aqueous solution/ Hu S. J. Song, G. Wu и др.// Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2015; 136: 1188-1194.

6. Li M.M. A new pyrazoline-based fluorescent probe for Cu2+ in live cells/ Li M.M., S. Y. Huang, H. Ye и др.// J. Fluoresc. – 2013; 23: 799-806.

7. Liu Y. A novel pyrazoline-based fluorescent probe for detecting fluoride ion in water and its application on real samples/ Liu Y., S.-Q. Wang, B.-X. Zhao//RSC Adv. 2015. – 5. – P. 32962-32966.

8. Saleem K. Synthesis, DNA binding, hemolysis assays and anticancer studies of copper (II), nickel (II) and iron (III) complexes of a pyrazoline-based ligand/ K. Saleem ,W. a Wani, A. Haque и др.// Futur. Med. Chem. 2013; 5: 135-146.

9. Wang S. Synthesis, characterization and cytotoxicity of the gold(III) complexes of 4,5-dihydropyrazole-1-carbothioamide derivatives/ S. Wang, W. Shao, H. Li и др.//Eur. J. Med. Chem. – 2011;46: 1914-1918.

10. Zhang R.R. Novel pyrazoline-based fluorescent probe for detecting thiols and its application in cells / R.R. Zhang, J. F. Zhang, S. Q. Wang и др // Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2015; 137: 450-455.

11. Zhang J. F. Novel pyrazoline-based fluorescent probe for detecting glutathione and its application in cells / J. F. Zhang, S. Q. Zhang, R.R. Wang и др. //Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2015; 137: 450-455.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАДИАЗОЛА, ИЗУЧЕНИЕ ИХ СТРОЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Кошевенко А.С., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Яковлев И.П.**, докт. хим. наук, проф.
Ананьева Е.П., канд. биолог. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anastasia.koshevenko@pharminnotech.com

Получены новые гетероциклические соединения, производные тиадиазола, которые потенциально могут быть использованы в медицине в качестве антимикробных средств с фунгицидным действием.

Ключевые слова: *тиадиазол, антифунгальная активность, антимикробное действие, минимально ингибирующая концентрация.*

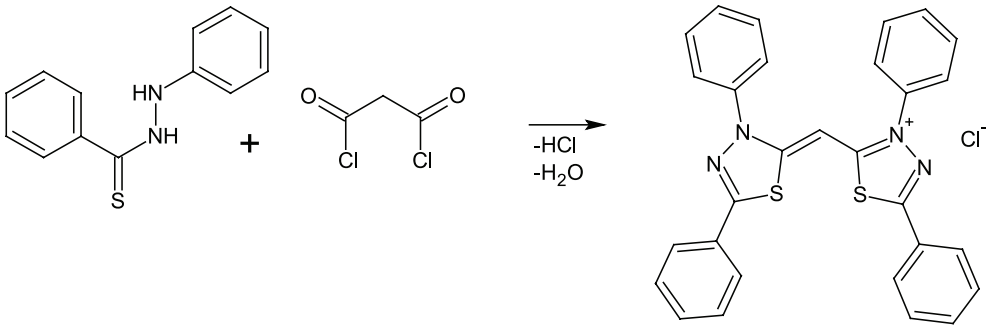
Одной из актуальных проблем, решаемых современной органической химией, является поиск и синтез новых классов биологически активных соединений и аналогов природных веществ для нужд медицины и фармации. Наиболее интенсивно развивающейся областью органической химии является химия гетероциклических соединений.

Одним из перспективных в этом плане соединений являются производные тиадиазолов, среди которых обнаружены соединения, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью [1].

Нами разработан метод получения новых производных тиадиазолов (I-III), доказано их строение и изучена антимикробная активность.

Экспериментальная часть

Синтез хлорида 2-[(1Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия (**I**) осуществляется путем взаимодействия N'-фенилтиобензгидразида с незамещенным малонилдихлоридом в соотношении 1:1 в среде безводного неполярного органического растворителя при температуре кипения реакционной массы с последующим выделением целевого продукта по схеме:



I

Способ получения хлорида 2-[(Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия изучен и проведен в лабораторных условиях.

В круглодонную колбу ёмкостью 100 мл загружают 5,32 г (0,023 моль) N'-фенилтиобензгидразида и 50 мл охлажденного до 10 °С безводного бензола в качестве среды, а затем к суспензии добавляют 1,5 мл (0,015 моль) малонилдихлорида.

Реакционную смесь нагревают, через 30 минут в осадок выпадает кристаллический продукт. После 4-часового кипячения реакционную смесь охлаждают и выпавший твёрдый осадок отфильтровывают и промывают бензолом. Затем желто-коричневый осадок переносят в колбу, добавляют смесь бензола и ацетонитрила и доводят до кипения, затем фильтруют и промывают ацетонитрилом. Осадок сушат и перекристаллизовывают из воды.

Перекристаллизованный продукт ярко-желтого цвета выход составляет 4,59 г, 75 % от теоретического из расчета на N'-фенилтиобензгидразид. Температура плавления 269–271 ^{0}C. Хроматографическая однородность целевого продукта подтверждалась хроматографированием его раствора в ацетоне в системе хлороформ – метанол 2:1. R_f = 0,87. Состав синтезированного соединения подтвержден элементным анализом. Брутто-Формула: $C_{29}H_{21}ClN_4S_2$. Найдено %: C – 66,16, H – 4,06, Cl – 6,78, N – 10,71, S – 12,29. Вычислено %: C – 66,33, H – 4,03, Cl – 6,75, N – 10,67, S – 12,21.

Строение синтезированного вещества было доказано физико-химическими методами идентификации органических соединений: ЯМР ^{1}H и ^{13}C, УФ-, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией, а также рентгеноструктурным анализом.

В ИК-спектрах вещества (таблетки KBr) наиболее характеристической является область 1540–1440 см$^{-1}$, где наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей C=C и C=N сопряженной системы. Аналогичные колебания C–H связей бензольных колец находятся в диапазоне 3100-3000 см$^{-1}$.

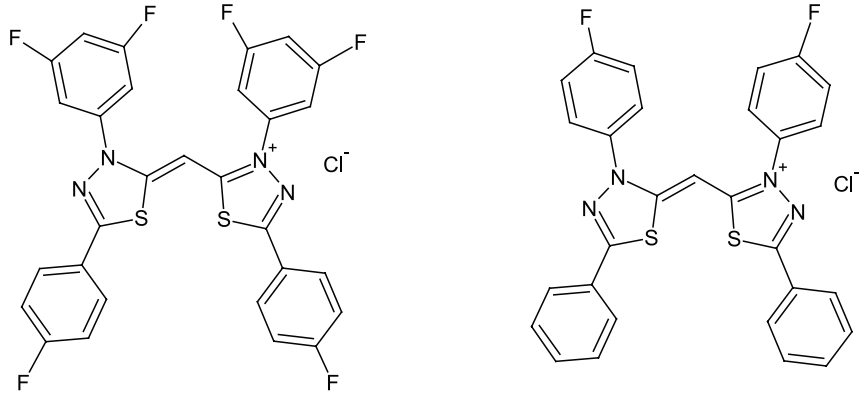
УФ-спектр хлорида 2-[(1Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия в 96% этаноле имеет 4 максимума поглощения в области длин волн 206,5, 248,5, 352,0 и 433,0 нм.

В спектре ЯМР ^{1}H полученного соединения в ДМСО-d_6+$CDCl_3$ 1:3 присутствуют сигналы протонов бензольных колец (δ 7,59-7,73(м, 16H), 8,04 (д, 4H, J=6,9 Hz)) и протона метинового мостика между 1,3,4-тиадиазольными циклами (δ 6,01 с 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C этого соединения характеризуется сигналами ядер углерода бензольных колец (δ 125,4-136,2 м.д.), тиадиазольных циклов (δ 162,9 и 168,5 м.д.) и метинового мостика между 1,3,4-тиадиазольными циклами (δ 79,26 м.д.).

Также строение полученного вещества было доказано с помощью масс-спектрометрии. Рассчитанная молекулярная масса полностью совпала с экспериментально полученной (M^+=525).

По аналогичной схеме были получены производные тиадиазола (**I**) : хлорид 2-((z)-1-(3-(3,5-дифторфенил)-5-(4-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол -2(3H)-илиден)метил)-3-(3,5-дифторфенил-5-(4-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-3-ия (**II**) и хлорид 2-((z)-1-(3-(4-фторфенил)-5-фенил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил)-3-(4-фторфенил-5-фенил)-1,3,4-тиадиазол-3-ия (**III**).



II

III

Определение минимально ингибирующих концентраций (МИК) проводили методом серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ) в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и условно-патогенных дрожжей. В качестве тест-культур были выбраны микроорганизмы *Staphylococcus aureus* (штамм 209-P), *Escherichia coli* (штамм ATCC 1257), *Candida albicans* (штамм ATCC 885-635), рекомендованные Государственной Фармакопеей [2]. Исследуемые соединения ограниченно растворяются в воде, поэтому в качестве растворителя использовали 20 % раствор ДМСО, который не подавлялрост тест-культур в условиях эксперимента.

В ряд пробирок, содержащих питательные среды МПБ и Сабуро для бактерий и грибов соответственно, проводили двукратное разведение исследуемых соединений. После чего в каждую пробирку ряда вносили взвеси микроорганизмов, при этом микробная нагрузка была 10^5 клеток/мл.

Минимально ингибирующую концентрацию определяли по последней пробирке в ряду разведений препарата, в которой не наблюдался рост микроорганизма (помутнение питательной среды). Бактерицидное действие определяли путем высевов из прозрачных пробирок ряда на плотные питательные среды.

Показано, что соединения **I, II, III** обладают выраженной антимикробной активностью.

Минимальная ингибирующая концентрация соединения **I** в отношении *St. aureus u E. coli* составляла 4 и 125 мкг/мл соответственно. Эффективность действия данного соединения на золотистый стафилококк сопоставима с активностью таких антибактериальных препаратов, как ванкомицин и тейкопланин (МИК – 0,3-12,5 мкг/мл). Следует отметить высокую антифунгальную активность соединения **I** в отношении *C. albicans*, которая превышает активность широко используемого препарата флуконазола в 6-8 раз.

Известно, что включение фтора в структуру органических соединений может приводить к усилению их антимикробного действия. В результате проведенных исследований было установлено, что включение фтора в производные тиадиазола (соединения **II** и **III**) не приводило к увеличению антифунгальной активности.

Выводы

1. Был разработан метод получения новых производных тиадиазолов и доказано их строение.
2. Установлено, что полученные соединения обладают высокой антифунгальной активностью в отношении *C. albicans,* сопоставимой, а в случае соединения (I) превышающей, активность флуконазола.
3. Выявлено выраженное антимикробное действие производных тиадиазолов на золотистый стафилококк.

ЛИТЕРАТУРА

1. Júlio C. Cardoso. Effects of a new 1,3,4-thiadiazolium mesoionic compound, MI-D, on the acute inflammatory response / Sílvia M. S. C. Cadena, Aleksander Zampronio, Ana Maria S. Arruda, Eva G. S. Carnieri, Aurea Echevarria, Jorgete Constantin, AdelarBracht, Maria Benigna M. Oliveira // Drug Development Research. – 2004, 61(4), 207-217.

2. Государственная Фармакопея РФ. XII издание. – М. : Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2007.- С.-105-109.

3. Кузьмич, Н. Н. Строение, свойства и биологическая активность продуктов ацилированиягидразидов и тиогидразидов карбоновых кислот оксалил- и малонилдихлоридами/ Н. Н. Кузьмич //Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. – 2009.

SUMMARY

SYNTHESIS OF THIADIAZOLE DERIVATIVES, STUDYING OF THEIR THE STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY

Koshevenko, A. S. 2 year post-graduate education
St. PetersburgStateChemical-PharmaceuticalAcademy
St. Petersburg, Russian Federation

New heterocyclic compounds, thiadiazole derivatives, were achieved which can be potentially used in medicine as antimicrobial agents with fungicidal action.

Keywords*: thiadiazole, antifungal activity, antimicrobial activity, the minimum inhibitory concentration.*

REFERENCES

1. Júlio C. Cardoso. Effects of a new 1,3,4-thiadiazolium mesoionic compound, MI-D, on the acute inflammatory response / Sílvia M. S. C. Cadena, AleksanderZampronio, Ana Maria S. Arruda, Eva G. S. Carnieri, Aurea Echevarria, Jorgete Constantin, AdelarBracht, Maria Benigna M. Oliveira // Drug Development Research 2004, 61(4), 207-217.

2. StatePharmacopoeiaof the RussianFederationXII-M. Science Centerof Expertise ofmedical applications, 2007. – PP. 105-109.

3. Kuzmich N.N. Structure,properties and biologicalactivity of the acylation products of hydrazidesandtiogidrazides ofcarboxylic acidsandoxalylmalonyl dichloride. // Thesis for thedegree of candidate ofchemical sciences. – 2009.

СИНТЕЗ *N*-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4-(3*H*)-ОНОВ

Кукушкина Е.А., студ. 4 курса
Руководители: ассистент **Потапова А.Э.,** доц. **Федорова Е.В.**
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14

E-mail: ekaterina.kukushkina@pharminnotech.com

Изучены реакции малонового эфира с *N*-арилбензамидинами как способа получения *N*-замещенных 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов.

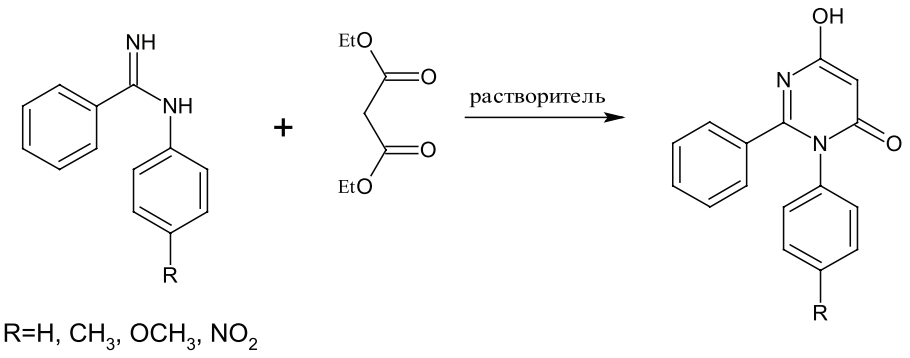
Ключевые слова: *N-замещенные полигидроксипиримидины, этиловый эфир малоновой кислоты.*

Синтез азотсодержащих гетероциклических соединений, и в частности *N*-замещенных пиримидинов, представляет собой особый интерес. За последние годы на основе производных пиримидина были разработаны лекарственные средства с противовирусным, противоопухолевым и иммуностимулирующим эффектами. Пиримидиновый фрагмент входит в состав многих биологически активных веществ, таких как основания нуклеиновых кислот, ксантины, флавины. Таким образом, синтез новых, ранее не полученных производных полигидроксипиримидинов представляет собой большой практический интерес.

В данном сообщении представлены N-замещенные 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-оны, для которых был проведен предварительный скрининг биологической активности при помощи программы PASS. Полученные данные показали, что данные структуры с высокой вероятностью могут обладать противовирусным, антимикробным и противогрибковым действием.

В данной работе приведены результаты изучения реакции ацилирования *N*-фенилбензамидина диэтиловым эфиром малоновой кислоты (схема 1).

Схема 1. Синтез *N*-замещенных 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов



R=H, CH_3, OCH_3, NO_2

Нами были исследованы несколько подходов к синтезу данного ряда, в частности менялись растворители и температурные режимы реакции. Условия подбирались исходя из физико-химических свойств растворителя и исходных веществ. Как оказалось, влияние растворителя на выход продукта является решающим фактором. Так, при проведении реакции в толуоле и диэтиловом эфире реакция идет с выходами до 54 %, а при использовании этилата натрия выходы существенно снижаются.

Также влияние на выход реакции оказывает структура заместителя в амидиновом фрагменте. Так, наличие в первом положении незамещенного фенильного заместителя, *n*-метокси или *n*-метил замещенного фенильного заместителя значительно увеличивают выход и скорость прохождения реакции, что можно объяснить активирующим действием донорных заместителей, которые повышают нуклеофильность амидинового фрагмента. В то же время, нитрогруппа в *n*-положении дезактивирует амидиновый атом азота, замедляет скорость реакции, существенно снижая выход продукта.

Таким образом, нами был получен ряд новых *N*-замещенных 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов, изучено влияние природы заместителей в исходных соединениях на скорость реакции, а так же оптимизированы условия синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. Пер. с англ. /Т. Джилкрист. – М.: Мир; 1997. – С. 229-318.

2. Varga, Marton; Kapui, Zoltan; Batori, Sandor; Nagy, Lajos T.; Vasvari-Debreczy, Lelle; Mikus, Endre; Urban-Szabo, Katalin; Aranyi, Peter// European Journal of Medicinal Chemistry. – 2003. – vol. 38. – nb. 4. – P. 421-425.

3. Gotthardt, Hans; Schenk, Karl-Heinz// Angewandte Chemie. – 1985. – vol. 97. – nb. 7. – P. 604-606.

SUMMARY

SYNTHESIS OF N-FUNCTIONALLY SUBSTITUTED-6-HYDROXYPYRYMIDINE-4(3H)-ONES

Kukushkina E.A., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

We received a number of new substituted N-6-hydroxypyrimidine-4(3H)-ones, studied the effect of the functional substituents in the starting compounds on the reaction rate. Also synthesis conditions was optimized.

***Keywords**:* 6-hydroxypyrymidine-4(3H)-one, diethyl malonate.

REFERENCES

1. Heterocyclic Chemistry (3rd edition), Thomas L. Gilchrist, 1997; 229-318.

2. Varga, Marton; Kapui, Zoltan; Batori, Sandor; Nagy, Lajos T.; Vasvari-Debreczy, Lelle; Mikus, Endre; Urban-Szabo, Katalin; Aranyi, Peter; European Journal of Medicinal Chemistry; vol. 38; nb. 4; (2003); 421-425.

3. Gotthardt, Hans; Schenk, Karl-Heinz; Angewandte Chemie; vol. 97; nb. 7; (1985); 604-606.

N-АЦИЛИРОВАНИЕ БЕНЗИЛАМИНА ЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Кутькина Д.Н., асп. 1 года обучения; Тукова А.Б., студ. 4 курса

Руководитель: **Иозеп А.А.,** д. фарм. н., проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

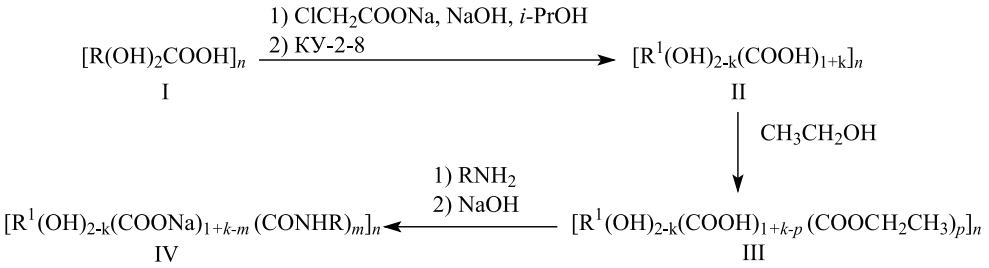
E-mail: daria.kutkina@pharminnotech.com

Изучено влияние времени и концентрации бензиламина на результаты реакции этилового эфира карбоксиметилальгиновой кислоты с бензиламином.

Ключевые слова: *этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты, ацилирование, бензиламин, N-бензиламид карбоксиметилальгиновой кислоты.*

Модификация биологически активных веществ полисахаридами позволяет создавать новые и совершенствовать уже существующие лекарственные средства пролонгированного действия с низкой токсичностью и с необходимым липофильно-гидрофильным балансом [1]. При конструировании полимерных лекарств на основе антибиотиков, ферментов и других малоустойчивых веществ, особенно удобны сложные эфиры полисахаридкарбоновых кислот, которые не образуют солей с нуклеофилами и реагируют с ними в воде при комнатной температуре. В этой связи большой интерес представляют производные альгиновой кислоты, которые благодаря своим ценным свойствам и широкому спектру биологической активности нашли применение в медицине и фармации. К сожалению, реакционная способность сложных эфиров карбоксиметилальгиновой кислоты мало изучена, поэтому целью нашей работы было исследование реакции этилового эфира карбоксиметилальгиновой кислоты с бензиламином в воде.

Схема химической модификации альгиновой кислоты:



Где I – альгиновая кислота; II – карбоксиметилальгиновая кислота (КМАК); III – этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты (ЭЭКМАК); IV – N-бензиламид карбоксиметилальгиновой кислоты; R = -CH_2Ph

Карбоксиметилальгиновую кислоту (II) получали по методикам, описанным в работе [2], но без выделения натриевой формы. В наших исследованиях использовали образцы КМАК со степенью карбоксиметилирования ($C_{км}$ – число карбоксиметильных групп на моносахаридный фрагмент) 0,7 и 1,75. Этиловый эфир КМАК (III) получали и анализировали, как описано в работе [3]. Образцы эфира характеризовали числом сложноэфирных групп, приходящихся на мономерное звено полисахарида ($C_{зэ}$).

Ацилирование бензиламина осуществляли в воде при комнатной температуре (18-25 °С). Этиловый эфир КМАК смешивали с избытком амина, добавляли воду и выдерживали от 15 до 120 минут. После окончания выдержки к реакционной массе добавляли щелочь до pH 12 и спирт, осадок центрифугировали, переосаждали из 0,1 н. NaOH, промывали спиртом и сушили в вакууме.

В ИК спектрах синтезированных веществ были обнаружены полосы поглощения, отсутствующие в спектре исходной альгиновой кислоты, при 1625–1635 $см^{-1}$ ($\nu_{C=O}$, амид I) и 1550–1560 $см^{-1}$ (δ_{N-H}, амид II). А также полосы поглощения в области 690 (688) и 765-755 $см^{-1}$, которые соответствуют характеристическим колебаниям монозамещенного бензольного кольца.

Синтезированные образцы замещенных амидов представляют собой порошки от белого до бледно-бежевого цвета, не растворимые в этаноле и растворимые в воде и водно-щелочных растворах.

Продукты ацилирования характеризовали степенью замещения ($C_з$) – числом амидных групп, приходящихся на моносахаридный фрагмент, а реакцию – степенью превращения сложноэфирных групп в амидные ($C_п$) – процентом сложноэфирных групп, вступивших в реакцию. Количество амидных групп в полимере рассчитывали по содержанию азота, которое определяли методом Несслера.

Изучение влияния времени реакции на степень превращения сложноэфирных групп в амиды проводили при температуре около 20 °С изменяя время реакции от 15 до 120 минут и определили, что равновесие в реакции сложного эфира поликислоты с амином, так же как и в реакциях этилового эфира карбоксиметилдекстрана с бензиламином в аналогичных условиях, устанавливается примерно за 1,5 часа. При дальнейшем увеличении продолжительности процесса число амидных групп в полимере изменяется незначительно (табл. 1).

Таблица 1.

Влияние времени на результаты реакции бензиламина с этиловым эфиром карбоксиметилальгиновой кислоты ($C_{км}$ = 0.35, $C_{зэ}$=0.35) (5 моль амина на моносахаридный фрагмент; 5 мл воды; 20 °С)

Время реакции, мин	Характеристика амида КМАК	
	Степень замещения ($C_з$), моль/моль	Степень превращения сложноэфирных групп ($C_{пэ}$), %
15	0,073	20,8
30	0,130	37,1
45	0,146	41,7
60	0,164	46,9
90	0,176	50,3
120	0,210	60,0

Следует отметить, что ацилирование бензиламина этиловым эфиром карбоксиметилальгиновой кислоты в воде при комнатной температуре идет в 2 раза быстрее и с примерно на 30 % большим выходом амидов (0,2 моль вместо 0,14 моль на моносахаридный фрагмент), чем в спиртах при 100 °С за 4 часа. Этиловый эфир, являясь более слабым ацилирующим агентом, чем поликислота, не образует с бензиламином соль и реагирует с ним в значительно более мягких условиях, чем сама поликислота.

В то же время, степень превращения сложноэфирных групп карбоксиметилальгиновой кислоты в реакциях с бензиламином значительно меньше, чем в карбоксиметилдекстране (60 и 100 %, соответственно), что, вероятно, связано с особенностями строения полисахаридов и числом карбоксильных групп, приходящее на моносахаридный фрагмент полимеров (1,7 против 1).

Реакция ЭЭКМАК с бензиламином начинается в гетерогенной среде, т. к. ацилирующий агент не растворяется в воде. По мере образования соли поликислоты с бензиламином и превращения сложноэфирных групп в амиды реакционная масса гомогенизируется. В этой связи большое значение имеет содержание амина в реакционной массе. Как и ожидалось, выход целевого продукта при повышении концентрации амина до 50 % увеличивается. Однако дальнейшее концентрировании реагента приводит к резкому уменьшению степени превращения сложноэфирных групп в амидные.

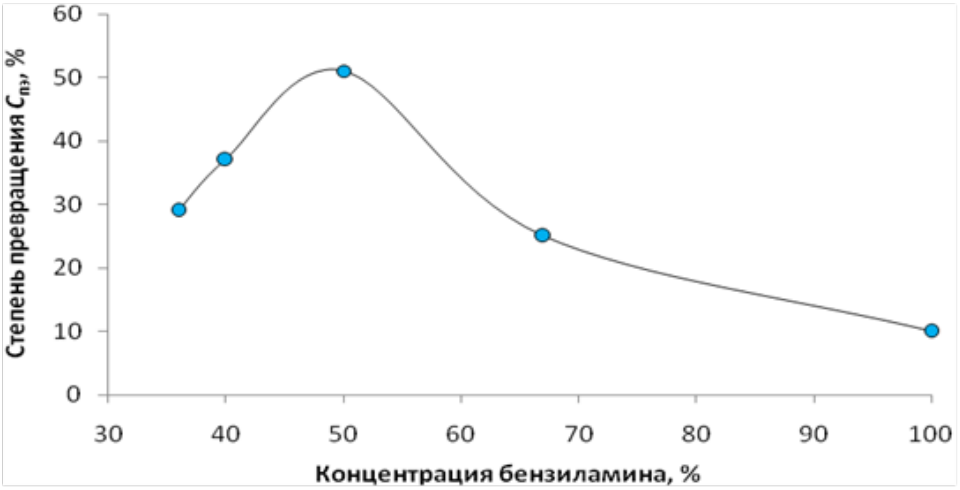


Рис. 1. Влияние концентрации бензиламина на степень превращения сложноэфирных групп при взаимодействии с этиловым эфиром карбоксиметилальгиновой кислоты
($C_{км}$ 1,75; $C_{зэ}$ 1,0; 20°С; от 1 до 9 моль амина на моносахаридный фрагмент)

Как оказалось, вода существенно влияет на результаты реакции бензиламина с ЭЭКМАК. Это, вероятно, объясняется тем, что вода способствует гомогенизации реакционной массы (растворению соли поликислоты) и повышению доступности реакционных центров полисахарида для бензиламина.

Таким образом, этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты ацилирует бензиламин в воде при комнатной температуре с бóльшим выходом целевого продукта, чем при длительном нагревании в органических растворителях при 100 ºС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Платэ, Н. А. Физиологически активные полимеры/ Н. А. Платэ, А. Е. Васильев. – М.: Химия, 1986. 296 с.

2. Серебренникова, Е.С. Карбоксиметилальгиновая кислота и её реакции со спиртами./ Е.С. Серебренникова, Е.О. Коломина, А.А. Иозеп// Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т.30. – №6. – С. 57-62.

3. Черемушкин, А.И. Этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты и его реакции с N-нуклеофилами. / Черемушкин А.И., Тарадейко Т.И., Иозеп А.А. // ЖОХ. 2015. Т.85. Вып. 6. С. 1012-1016.

SUMMARY

N-ACYLATION OF BENZYLAMINE BY ETHYL ESTER OF CARBOXYMETHYLALGINIC ACID

Kutkina D.N., post-graduate of the 1 year of studying
Tukova A.B., 4th year student
Supervisor: **Iozep A.A.,** Doctor of Pharmacy, Professor
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The influence of time and concentration of benzylamine in the results of the reaction of ethyl ester of carboxymethylalginic acid with benzylamine has been studied.

Keywords: ethyl ester of carboxymethylalginic acid, acylation, benzylamine, N-benzylamide carboxymethylalginic acid.

REFERENCES

1. Plate, N.A. Physiologically active polymers/ N.A. Plate, A.E. Vasiliev// M.: Chemistry, 1986. 296 S.

2. Serebrennikova, E.S. Carboxymethylalginic acid and its reaction with alcohols./ E.S. Serebrennikova, E.O. Kolomina, A.A. Iozep // Butlerov Communications – 2012 – Vol. 30. №6. – S. 57-62.

3. Cheremushkin, A.I. Ethyl ester of carboxymethylalginic acid and its reaction with N-nucleophiles. / Cheremushkin A.I., Taradeyko T.I., Iozep A.A. // Journal of General Chemistry. 2015. – T.85. – Vol. 6. – P. 1012-1016.

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 1,3-ОКСАЗИН-6-ОНОВ С ГУАНИДИН ГИДРОХЛОРИДОМ

Овсянникова Л.Н., асп. 4 года обучения, Воронкова Е.А., студ.4 курса
Руководители: **Лалаев Б.Ю.**, к. х. н, доц., **Ананьева Е.П.**, к. б. н, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* liya-105@mail.ru

Впервые изучены реакции 4-гидрокси-5-метил-2-(фенил)-6Н-1,3-оксазин-6-онов с гуанидин гидрохлоридом.

Ключевые слова: *1,3-оксазин, 1,3,5-триазин, гуанидин гидрохлорид.*

В настоящее время исследования в области химии биологически активных азинов занимают одно из ведущих мест в химии гетероциклических соединений. Наиболее изученной группой среди диазинов являются производные пиримидинов, среди них определенный интерес представляют ненасыщенные оксопроизводные 1,3-оксазинов.

Многие 1,3-оксазин-6-оны используются в качестве исходных соединений для получения разнообразных ациклических и гетероциклических систем, синтез которых другими методами невозможен или многостадиен. Они являются структурными аналогами природных пиримидинов, играющих определяющую роль во многих физиологических процессах живых организмов, и обладают антимикробной, противогрибковой, противовирусной, противоопухолевой активностью. Поэтому поиск новых биологически активных веществ среди продуктов взаимодействия 2,5-замещённых-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с нуклеофильными реагентами является важной задачей в современной органической химии.

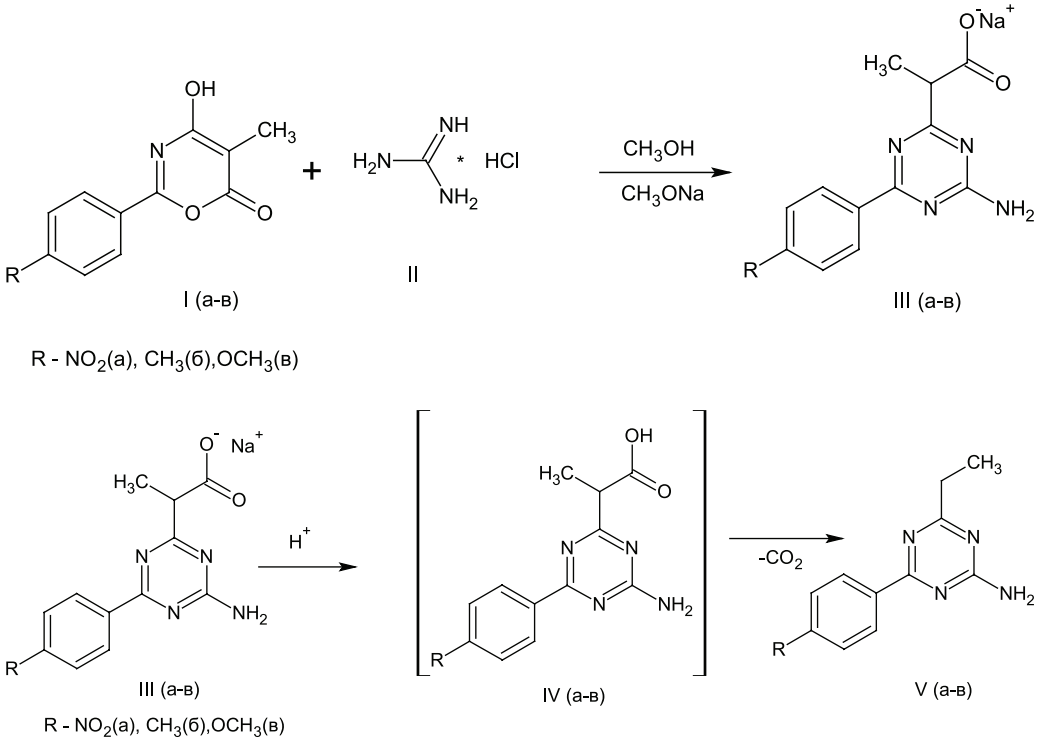
Экспериментальная часть

Ранее [1,2,3,4] были получены 1,3-оксазины с разными заместителями в положении 2 и 5. Изучены некоторые механизмы их взаимодействия с нуклеофильными реагентами (фенилгидразином, гидразин гидратом), однако реакции с гуанидин гидрохлоридом остаются малоизученными.

Экспериментальная часть

Нами впервые были получены продукты взаимодействия 2,5-замещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-он с гуанидин гидрохлоридом. В плоскодонную колбу помещают гуанидин гидрохрорид (II) добавляют 10 мл 2М раствора метанолята натрия и перемешивают на магнитной мешалке в течение 10 минут, осадок хлорида натрия отфильтровывают, промывают 5 мл метанола. К фильтрату добавляют оксазин (I). Реакционную массу перемешивают на магнитной мешалке в течение 30-35 часов. Осадок (III) отфильтровывают, затем растворяют в 20 мл воды, и по каплям добавляют 1М раствор HCl до pH 4-5. Выпавший осадок (IV) отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Выход продукта составляет: 60-80% (схема 1).

Схема 1.



Контроль реакций осуществлялся методом тонкослойной хроматографии в системе ацетон:этилацетат с детекцией ультрафиолетом. Строение полученного вещества было доказано методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией.

С целью прогноза биологической активности все полученные соединения были исследованы с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), используя веб-сервис http://pharma-expert.ru/passonline на различные виды биологической активности. Результаты показали высокую вероятность антимикробной, противовирусной, противоопухолевой активности.

Антимикробная активность полученных соединений

Исходя из результатов прогноза биологической активности нами были проведены исследование антимикробной активности полученных соединений V (а-в). Результаты представлены в таблице 1.

Исследования антимикробного действия проводили методом серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ) с последующем высевом на плотную питательную среду мясопептонный агар (МПА) (в отношении бактерий). Для изучения антифунгальной активности использовали среду Сабуро.

В качестве тест-микроорганизмов использовали штаммы *Escherichia coli* АТСС 25922, *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р, *Candida albicans* АТСС 885-653 [5]. Исходная концентрация препарата составляла 1 мг/мл, растворённого в 50 % ДМСО из-за плохой растворимости в воде. Микробная нагрузка составляла $1x10^5$ клеток в мл.

В таблице 1 приведена минимальная подавляющая концентрация (МПК) исследуемых соединений в отношении тест- микроорганизмов.

Таблица 1.

Антимикробная активность продуктов взаимодействия 1,3-оксазин-6-онов с гуанидин гидрохлоридом

Соединение	МПК, мкг/мл		
	E. coli	*St.aureus*	*C. albicans*
Va	250	250	125
Vб	250	более 500	250
Vв	250	250	250

Выявлена слабовыраженное антимикробное действие соединений в отношении грамположительных бактерий – *St. aureus*, грамотрицательных бактерий – *E. coli*, а также дрожжей рода *Candida*.

Вывод

Полученные соединения представляют интерес как основа для дальнейших химических модификаций с целью получения веществ с выраженной антимикробной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захс В.Э., Исследование азинов и азолов. 61. О взаимодействии малонилдихлорида с ароматическими амидами. / В.Э. Захс, И.П. Яковлев, Б.А. Ивин // ХГС. – 1987. – № 3. – С. 382-385.

2. Лалаев Б.Ю., Взаимодействие метилтиокарбамата с незамещенным малонилхлоридом. Влияние условий на направление реакции. / Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев, В.Э. Захс // Журнал общей химии. – 2006; – Т.76. – №1. – С. 135-136.

3. Лалаев Б.Ю., Синтез 5-алкил(арил)-2-алкилсульфанил(алкокси)-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов/ Б.Ю. Лалаев, И.П. Яковлев, В.Э. Захс // Журнал общей химии. – 2005. – Т.75. – № 3. – С. 46

4. Овсянникова Л.Н. Особенности реакции 2,5-замещённых-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с гуанидин гидрохлоридом / Л.Н. Овсянникова, Ле Нгок Ан, Б.Ю. Лалаев, В.Н. Куклин // V юбилейная всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «молодая фармация – потенциал будущего»: сборник материалов конференции. – СПб, изд-во СПХФА 20-21 апреля 2015 г. – С. 122-123

5. XII Государственная фармакопея Российской Федерации.Часть 1. М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2007. – 576 с.

SUMMARY

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PRODUCTS OF THE INTERACTION OF 1,3-OXAZINE-6-ONES WITH GUANIDINE HYDROCHLORIDE

Ovsyannikova L.N., 4rd year post-graduate student, Voronkova E.A., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

For the first time studied the reaction of 4-hydroxy-5-methyl-2-(phenyl)-6H-1,3-oxazin-6-ones with guanidine hydrochloride.

***Keywords**:* 1,3-oxazine, 1,3,5-triazine, guanidine hydrochloride.

REFERENCES

1. Sachs V.E., The Study of Azoles and azines. 61. About interaction of malonyl dichloride with aromatic amides. / V.E. Sachs, I.P. Yakovlev, B.A. Ivin // Chemistry of heterocyclic compounds. – 1987. – No.3. – pp. 382-385.

2. Lalaev B.J., Interaction of metiltiokarbamat with non-substituted malonil chloride. Influence of the conditions on reaction direction. / B.J. Lalaev, I.P. Yakovlev, V.E. Sachs // Journal of General Chemistry. – 2006. – Vol.76. – No.1. – pp.135-136.

3. Lalaev B.J., Synthesis of 5-alkyl(aryl)-2-alkylsulfanyl(alkoxy)-4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazine-6-ones. / B.J. Lalaev, I.P. Yakovlev, V.E. Sachs // Journal of General Chemistry. – 2005. –Vol.75. –No. 3. – p. 46.

4. Ovsyannikova L.N. Properties of the reaction 2,5-substituted-4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with guanidine hydrochloride. / L.N. Ovsyannikova, Le Ngoc An, B.U. Lalaev, V.N. Kuklin // V Jubilee Scientific Conference of students and graduate students with international participation "Young Pharmacy – the potential of the future": conference proceedings. – St. Petersburg, SPCPA April 20-21 2015. pp. 122-123.

5. XII State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Part 1. Moscow.: Publishing House "Scientific Center for Expertise of Medical Products", 2007. – 576 p.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИКОМПЛЕКСНОГО НОСИТЕЛЯ НА ОСНОВЕ EUDRAGIT RL/L100

Порфирьева Н.Н., студ. 5 курса

Руководители: **Мустафин Р.И.,** канд. фармац. наук, доц.; **Ситенков А.Ю**., ассистент

Казанский государственный медицинский университет,

420012, Казань, ул. Бутлерова д. 49, Российская Федерация

E-mail: natassshha@mail.ru

Разработаны подходы к получению поликомплексного носителя на основе метакриловых сополимеров Eudragit® RL/L100 для конструирования пероральных систем с контролируемой доставкой лекарственных веществ в заданный отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ключевые слова: *интерполиэлектролитные комплексы, поликомплексный носитель.*

В настоящее время одним из перспективных путей повышения эффективности фармакотерапии становится создание препаратов с контролируемым высвобождением. Применение систем с контролируемой доставкой позволяет получить длительный терапевтический эффект при снижении кратности приема, избежать колебаний концентрации лекарственных веществ (ЛВ) в крови, снизить их токсичность и вероятность возникновения побочных эффектов. Кроме того, применение такого рода систем дает возможность уменьшить суточную дозу ЛВ, что делает лечение более экономичным. При этом одной из частных задач становится поиск полимерных носителей, регулирующих длительность действия ЛВ и отвечающих медико-фармацевтическим требованиям.

В этой связи, особенно интересным является направленный синтез новых поликомплексных носителей в ряду интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК), представляющих собой продукты взаимодействия химически комплементарных макромолекул – полианионов и поликатионов.

Широкое применение поликомплексные носители нашли в технологии пероральных лекарственных форм – матричных таблеток [1-3]. Так, в последнее время, активно ведутся исследования по созданию пероральных систем доставки в область толстого отдела кишечника с использованием в качестве моделей нестероидных противовоспалительных средств [2-3].

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны полиэлектролит (ПЭ) поликатионного характера – Eudragit® RL (RL) предназначенный в основном для использования в системах с замедленным высвобождением ЛВ, а также полианионный сополимер Eudragit® L100 (L100), рекомендованный для обеспечения локализации высвобождения ЛВ в кишечнике. Предположительно, между данными сополимерами возможно протекание реакции с образованием ИПЭК, стабилизированного ионными связями.

Гравиметрия

Нами были синтезированы ИПЭК при различном составе реакционной среды растворов, исследуемых ПЭ. Гравиметрический анализ осадков полученных ИПЭК показал, что наибольший выход наблюдается при мольных соотношениях Eudragit®RL к Eudragit®L100 в соотношении 3:1.

ИК-спектроскопия

Следующим этапом наших исследований стало изучение структурных особенностей ИПЭК, синтезированных при соотношении 3:1, методом ИК-спектроскопии (FTIR iS5, Thermo Scientific, США).

ИК-спектры полученного ИПЭК характеризуются наличием полос при 1560 $см^{-1}$, интенсивность которых возрастает по мере приближения к точке стехиометрии, что говорит об образовании межмолекулярных ионных связей между ионизированными карбоксильными группами L100 и четвертичными аммониевыми группами RL, и согласуется с данными литературы [2-3].

Оценка химической однородности и совместимости компонентов ИПЭК (методом дифференциальной сканирующей калориметрии)

Для оценки химической однородности и совместимости компонентов ИПЭК нами был использован метод дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (Discovery DSC, TA Instruments, США). Появление единственной температуры стеклования (Tc) при 164,5°C в случае синтезированных образцов ИПЭК свидетельствует о совместимости компонентов в составе поликомплексов, что является следствием интерполиэлектролитного взаимодействия и доказывает структурную однородность без макромолекулярных включений доменов индивидуальных ПЭ.

Изучение кинетики набухания исследуемого носителя

В условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ, кинетика набухания поликомплексов характеризуется pH-чувствительностью (рис. 1). Таблетированные матрицы ИПЭК RL/ L100 не распадаются и не растворяются. Причем устойчивость матрицы сохраняется после эксперимента в среде с pH 7,4 даже после 24 часов при температуре 37 °C.

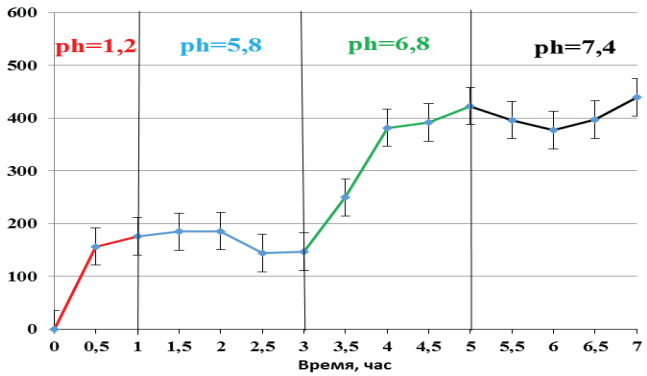


Рис. 1. Характер набухания поликомплексной матрицы в средах, имитирующих продвижение по ЖКТ

Оценка кинетики высвобождения индометацина из матриц ИПЭК

Как известно, пероральная система доставки в условиях живого организма подвергается воздействию сред с различным значением pH (от 1,2 до 7,5), что и оказывает влияние на скорость высвобождения ЛВ в различных отделах ЖКТ. Поэтому мы попытались проанализировать наш носитель, изучив высвобождение модельного ЛВ – индометацина из поликомплексных матриц, в средах, имитирующих ЖКТ методом «вращающаяся корзинка» (DT 828, Erweka, Германия), на протяжении 7 часов эксперимента (рис. 2).

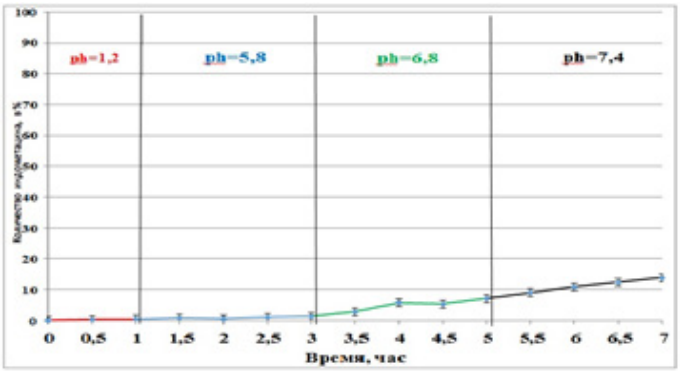


Рис. 2. Профиль высвобождения индометацина из поликомплексных матриц

Согласно проведённым физико-химическим исследованиям, синтезированный нами ИПЭК на основе полимеров Eudragit® RL и Eudragit® L100, оказался устойчивым в диапазоне значений pH, соответствующих физиологическим средам ЖКТ и может быть рекомендован к дальнейшему изучению с целью оценки потенциального использования в технологии получения систем контролируемой доставки ЛВ.

Исследования поддержаны грантом Российского научного фонда № 14-15-01059.

Выводы

1. На основании результатов гравиметрического анализа стехиометрическим является соотношения RL/L100 3:1 по молям.

2. Поликомплексный носитель характеризуется химической однородностью и имеет единственную температуру стеклования при 164,5°C.

3. Совместимость компонентов ИПЭК обусловлена образованием кооперативной системы ионных межмакромолекулярных связей между карбоксилсодержащими группами L100 и четвертичными аммониевыми группами RL (появление характеристической полосы при 1560 $см^{-1}$).

4. Набухание поликомплексного носителя на основе RL/L100 характеризуется pH-чувствительностью, с сохранением целостности матриц даже после 24 часов при 37 °C в среде с pH=7,4.

5. Согласно данным по высвобождению индометацина, полученный нами ИПЭК может быть перспективен при использовании его в качестве носителя при создании пероральных систем доставки ЛВ в область кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова М.Н. Биофармацевтические аспекты создания пролонгированной пероральной лекарственной формы алпизарина/ М.Н. Анурова, Н.Б. Демина., В.А. Кеменова и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – №1. – С. 51-55.

2. Мустафин Р.И. Интерполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® как новое направление в создании пероральных систем доставки и лекарственных форм с модифицированным высвобождением/ Р.И. Мустафин // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т.45, №5. – С. 28-39.

3. Мустафин Р.И. Роль межмакромолекулярных взаимодействий полимеров фармацевтического назначения в функционировании пероральных систем доставки лекарств / Р.И. Мустафин // Российский хим. журнал. – 2012. – Т. LVI, №3-4. – С. 97-101.

SUMMARY

PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACIUTICAL EVALUATION OF POLYCOMPLEX CARRIER BASED ON EUDRAGIT RL/L100

Porfirieva N.N., 5th year student
Kazan State Medical University,
49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russian Federation

The main trends of polycomplex carrier preparing based on methacrylic copolymers Eudragit® RL/L100 for constructing oral controlled drug delivery systems on specific gastro-intestinal region are developed.

Keywords: *interpolyelectrolyte complexes, polycomplex carrier.*

REFERENCES

1. Anurova M.N., Demina N.B., Kemenova V.A. et al. Biopharmaceutical aspects of prolonged oral dosage form alpizarin // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2008. – №1. – P. 51-55.

2. Mustafin R.I. Interpolymer combinations of chemically complementary grades of Eudragit® copolymers: a new direction in the design of peroral solid dosage forms of drug delivery systems with controlled release (review) // Pharm. Chem. J. – 2011. – Vol. 45, №5. – P. 285–295.

3. Moustafine R.I. Role of macromolecular interactions of pharmaceutically acceptable polymers in functioning oral drug delivery systems // Russ. J. General Chem. – 2014. – Vol. 84, №2. – P. 364–36

СИНТЕЗ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАТИОННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА

Раик С.В., студ. 3 курса
Руководители: **Пошина Д.Н.**, вед. инж., **Скорик Ю.А.**, д-р. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: raiksv@gmail.com

Получены катионные производные хитозана – N-[(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний]хитозан хлорид и (N,N-диэтиламиноэтил)хитозан – с целью увеличения плотности положительного заряда и повышения растворимости полимера в физиологических условиях. Строение полученных полимеров установлено методом ^{1}H ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: *хитозан, катионные полимеры, (2,3-эпоксипропил)триметиламмоний хлорид, N-(2-хлорэтил)диэтиламин.*

Разработка невирусных систем доставки нуклеиновых кислот (НК) является актуальной задачей. Многообещающим направлением является создание векторов на основе малотоксичных полимеров природного происхождения. Ярким примером может служить хитозан, дезацетилированное производное хитина, обладающий биосовместимостью, биодеградируемостью под воздействием микробиоты человека, содержащий катионные аминогруппы, способные к комплексообразованию с фосфатными группами НК. Однако существует ряд ограничений по использованию данного полимера, связанных нерастворимостью при физиологическом значении pH и с недостаточной плотностью заряда для обеспечения эффективного связывания НК и агрегативной устойчивости получаемого полиплекса в крови.

Для преодоления этих ограничений хитозан подвергается различным химическим модификациям. Для повышения растворимости полимера вводят различные гидрофильные группы, в частности, наличие кватернизованного атома азота придает полимеру растворимость во всем диапазоне pH. Для кватернизации используют прямое метилирование аминогруппы хитозана, которое ведется в довольно жестких условиях, приводящих к изменению характеристик исходного полимера (степени ацетилирования, степени полимеризации). Помимо этого зачастую происходит замещение не только по аминогруппам, но и по гидроксильным группам, что снижает растворимость полимера за счет образования менее гидрофильных метоксигрупп. Описанные в литературе методы селективной кватернизации технологически сложны, многостадийны и длительны [1]. Более мягким методом является введение заместителя, уже содержащего замещенный атом азота. Нами был выбран ряд соединений, реагирующих с аминогруппой хитозана по механизму нуклеофильного замещения (рис. 1).

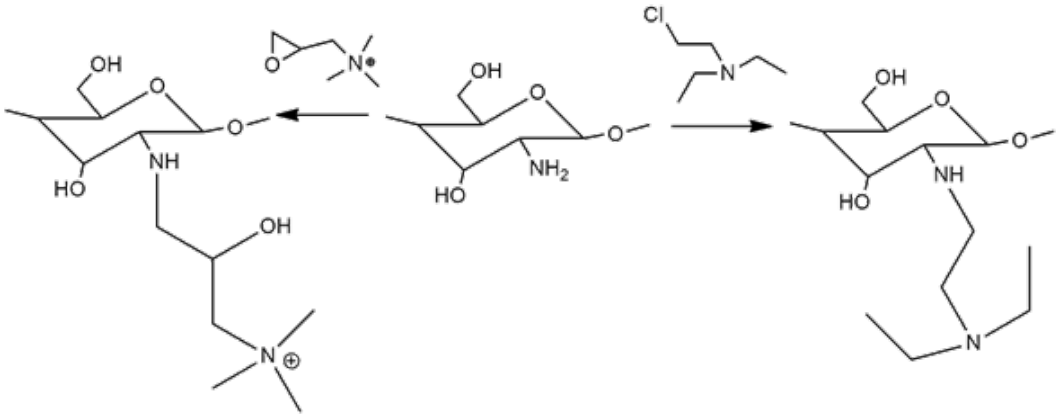


Рис. 1. Взаимодействие хитозана с (2,3-эпоксипропил)триметиламмоний хлоридом и N-(2-хлорэтил)диэтиламином

Реакция хитозана с (2,3-эпоксипропил)триметиламмоний хлоридом (ЭПТА) в гетерогенных условиях, в результате которой получен N-[(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний]хитозан хлорид (ГПТМА-хитозан), описана в литературе [2]. Несмотря на то, что такой подход более удобен технологически, так как

исключает стадию растворения полимера, предполагает менее вязкую реакционную массу и позволяет получить более высокозамещенный продукт, однако при невысокой степени замещения (СЗ) заместители оказываются распределенными неравномерно, что снижает растворимость и ограничивает применение для биомедицинских целей. Описанные методики алкилирования с получением (N,N-диэтиламиноэтил) хитозана (ДЭАЭ-хитозана) предполагают синтез в щелочной среде с контролем pH, что является неудобным, так как требуется постоянное присутствие оператора или наличие специального оборудования.

Основной целью работы была разработка технологически удобных условий проведения реакций, приведенных на рис. 1, в гомогенных условиях, позволяющих получить катионные производные хитозана для их дальнейшего использования в качестве генно-терапевтических векторов.

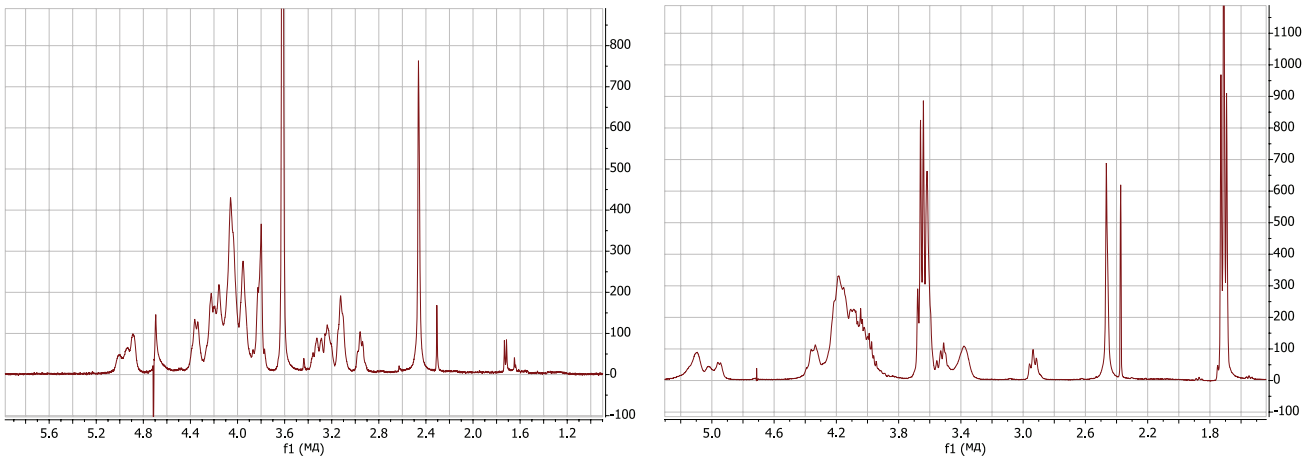
Экспериментальная часть

В качестве модифицируемого полимера использовали низкомолекулярный хитозан (ЗАО «Биопрогресс»). Влажность воздушно-сухого образца (8,0 %) определяли гравиметрически после высушивания до постоянной массы при 105 °С. Степень ацетилирования (25 %) определяли методами кондуктометрического и потенциометрического титрования и из данных ^{1}H ЯМР спектроскопии. Характеристическую вязкость определяли с помощью вискозиметра Уббелоде, среднюю молекулярную массу ($3{,}7\times10^4$) рассчитывали из уравнения Марка-Куна-Хаувинка [5]:

$$[\eta] = 3{,}41\times10^{-3}\times M^{1{,}02}$$

ГПТМА-хитозан получали в гомогенных и гетерогенных условиях в различных средах. Реакцию вели при температуре 65 °С, варьировали отношение реагентов, продолжительность реакции. ДЭАЭ-хитозан получали в гомогенных условиях. К нагретому до 65 °С раствору хитозана в ацетатном буферном растворе добавляли 5-кратный избыток гидрохлорида N-(2-хлорэтил)диэтиламина и 10 эквивалентов ацетата натрия, реакцию вели 5 часов. Полимеры из реакционной массы выделяли осаждением ацетоном, образцы очищали диализом против дистиллированной воды, сушили лиофильно.

СЗ и региоселективность присоединения определяли из спектров ^{1}H ЯМР. На спектре ГПТМА-хитозана (рис. 2а) сигнал при 3,6 м.д. соответствует метильным группам при кватернизованном атоме азота, а сигналы при 3,8 м.д. и в области 3,0-3,4 м.д. – метиленовым группам заместителя. На спектре ДЭАЭ-хитозана появляются сигналы при 1,7 м.д. (метильные группы заместителя) и 3,6 м.д. (метиленовые группы).



а б

Рис. 2. ^{1}H ЯМР спектры ГПТМА-хитозана (а) и ДЭАЭ-хитозана (б)

СЗ ГПТМА-хитозана (таблица 1) увеличивается с повышением pH реакционной смеси, что связано с частичным депротонированием аминогрупп хитозана и увеличением их нуклеофильности. Высокая СЗ в гетерогенных условиях, по-видимому, связана с большей концентрацией ЭПТА и функциональных групп.

ГПТМА-хитозан со СЗ выше 14 % растворим в кислой и нейтральной средах, а при СЗ выше 30 % также и в щелочной среде. СЗ ДЭАЭ-хитозана составила 47 %, продукт растворялся в кислой и слабощелочной среде.

Таблица 1.

Условия проведения реакций хитозана с ЭПТА

Условия синтеза	Среда	Хитозан : ЭПТА, мономоль/моль	Время реакции, ч	СЗ, %
гомогенные	0,1 М HCl	1:5	1	9
		1:5	5	14
	Ацетатный буфер	1:2	2	7
		1:4	4	21
		1:4	5	30
гетерогенные	H_2O	1:4	5	60
		1:6	10	100

Выводы

Проведено сравнение гетерогенного и гомогенного методов получения ГПТМА-хитозана. Установлено влияние pH среды, соотношения реагентов и времени реакции на степень замещения. Разработан способ получения ДЭАЭ-хитозана в гомогенных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Verheul R. J. Synthesis, characterization and in vitro biological properties of O-methyl free N,N,N-trimethylated chitosan/ R. J. Verheul, M. Amidi, van der Wal S., van Riet E., W. Jiskoot, W. E. Hennink // Biomaterials, 2008; 29: 3642-3649.

2. Lim S. H. Synthesis and antimicrobial activity of a water-soluble chitosan derivative with a fiber-reactive group/ S. H. Lim, S. M. Hudson// Carbohydrate Research. – 2004; 339(2): 313-319.

3. Погодина Н. В. Конформационные характеристики молекул хитозана по данным диффузионно-седиментационного анализа и вискозиметрии/ Н. В. Погодина, Г. М. Павлов, С. В. Бушин, А. Б. Мельников, Е. Б. Лысенко, Л. А. Нудьга, В. Н. Маршева, Г. Н. Марченко, В. Н. Цветков// Высокомолекулярные соединения А. – 1986. Т 28. – С. 232-238.

SUMMARY

SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF CATIONIC CHITOSAN DERIVATIVES

Raik S.V., 3rd year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Two cationic chitosan derivatives, N-[(2-hydroxy)propyl-3-trimethylammonium]chitosan chloride and (N,N-diethylaminoethyl)chitosan, have been synthesized with the aim of increasing positive charge density of chitosan and its solubility in physiological conditions. The structure of obtained polymers was confirmed by ^{1}H NMR spectroscopy.

Keywords: Chitosan, cationic polymers, (2,3-epoxypropyl)trimethylammonium chloride, 2-(diethylamino) ethyl chloride.

REFERENCES

1. Verheul R. J., Amidi M., van der Wal S., van Riet E., Jiskoot, W., Hennink, W. E. Synthesis , characterization and in vitro biological properties of O-methyl free N,N,N-trimethylated chitosan. Biomaterials, 2008; 29: 3642–3649.

2. Lim S. H., Hudson S. M. Synthesis and antimicrobial activity of a water-soluble chitosan derivative with a fiber-reactive group. Carbohydrate Research, 2004; 339(2): 313–319.

3. Pogodina N.V., Pavlova G.M., Bushin S.V., Melnikov A.B., Lysenko E.B., Nudga L.A., Marsheva V.N., Marchenko G.N., Tsvetkov V.N. Conformational characteristics of chitosan molecules according to diffusion-sedimentation and viscometry data. Polymer Science A, 1986; 28: 251-259.

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА КАТАЛИЗАТОРА НА РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИИ АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АКРИЛАМИДОМ В ДИОКСАНЕ

Тарадейко Т.И., асп. 2 года обучения.
Галашева С.Н., студ. 4 курса
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д.фарм.н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tania91@bk.ru

Исследовано влияние количества катализатора (водного раствора тетраметиламмоний гидроксида) на результаты реакции альгиновой кислоты с акриламидом в диоксане, определено число аминокарбонилэтильных и карбоксиэтильных групп, приходящееся на моносахаридный фрагмент, в продуктах реакции.

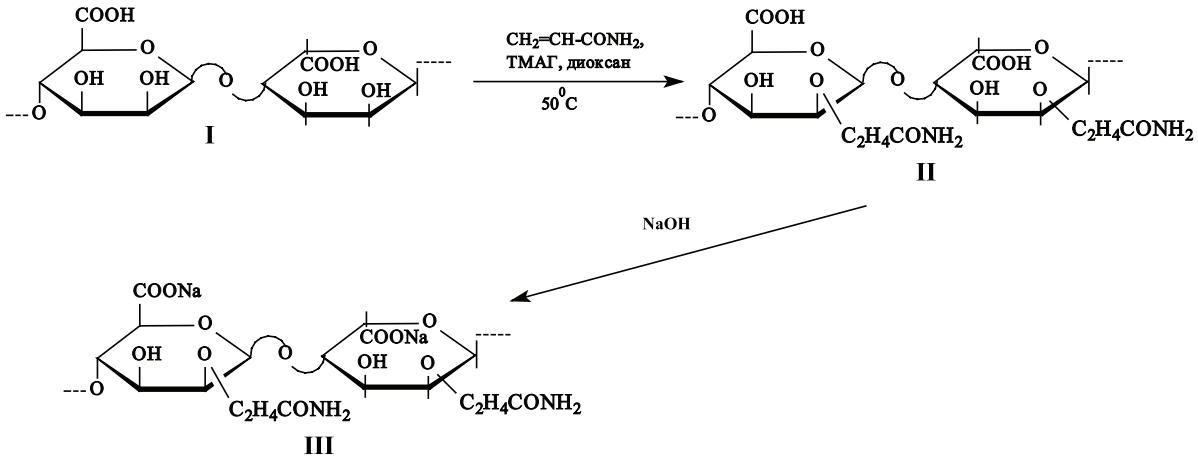
Ключевые слова: *альгиновая кислота, аминокарбонилэтилирование, аминокарбонилэтилальгиновая кислота.*

Введение

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 [2-4], однако процессы карбоксиэтилирования данного полисахарида не изучались. Поэтому синтез и исследование химических свойств карбоксиэтилированной альгиновой кислоты и ее производных имеют теоретическое и практическое значение.

Экспериментальная часть

Химическую модификацию альгиновой кислоты осуществляли по схеме:



I II III

Алкилирование полисахаридов акриламидом в водной щелочи сопровождается гидролизом аминокарбонилэтильных групп с образованием карбоксиэтильных групп. Чтобы избежать гидролиза амидных

групп, реакцию альгиновой кислоты с акриламидом проводили в среде диоксана в присутствии четвертичных аммонийных оснований.

В колбу загружали диоксан, термостатировали при 40 ºС и добавляли альгиновую кислоту. Смесь перемешивали до получения однородной суспензии и сливали 20 % раствор тетраметиламмония гидроксида в воде (ТМАГ). Полисахарид при этом частично осаждался, поэтому добавляли расчетное количество воды и смесь гомогенизировали в течение 10-15 минут. После этого загружали акриламид и реакционную массу выдерживали 4 часа. По завершению выдержки, к реакционной массе добавляли щелочь и этанол. Осадок растворяли в воде, и раствор пропускали через колонку с катионитом для очистки продукта от тетраметиламмония гидроксида и получения Н-формы аминокарбонилэтилальгиновой кислоты (II, в дальнейшем АКЭАК-Н). Полученный раствор упаривали на роторном испарителе досуха, осадок растирали и сушили в вакууме.

Для получения натриевой соли аминокарбонилэтилальгиновой кислоты (III, в дальнейшем АКЭАК-Na) продукт реакции АКЭАК-Н растворяли в водной щелочи и осаждали спиртом.

В ИК спектрах образцов АКЭАК-Na были обнаружены полосы поглощения при 1660-1670 и 1618-1620 $см^{-1}$, характерные для ν (C=O) «амид I» и ν (COO^-) альгиновой кислоты, соответственно. В ИК спектрах образцов АКЭАК-Н наблюдаются полоса поглощения при 1746 $см^{-1}$, характерная для валентных колебаний ν (C=O) карбоксильной группы, а также при 1670 и 1580 $см^{-1}$, характерные для ν (C=O) «амид I» и δ (N-H) «амид II». Интенсивность полос поглощения карбоксилат-иона карбоксиэтильной группы при 1580 $см^{-1}$ в спектрах АКЭАК-Na незначительная или она вообще не обнаруживается, что свидетельствует о малых количествах её в синтезированных образцах.

Полученные образцы характеризовали степенью аминокарбонилэтилирования ($С_{АКЭ}$), степенью карбоксиэтилирования ($С_{КЭ}$), а также определяли общую степень замещения ($С_{общ} = С_{АКЭ} + С_{КЭ}$). Количество карбоксильных групп определяли объемным кондуктометрическим титрованием. Число амидных групп в полимере рассчитывали по содержанию в полисахаридных образцах азота, которое определяли методом с реактивом Несслера, а также по результатам спектрофотометрического метода, основанного на гидроксамовой реакции.

Для определения влияния количества катализатора на результаты реакции альгиновой кислоты с акриламидом изменяли содержание тетраметиламмоний гидроксида в реакционной массе от 0,5 до 3,0 моль на моль моносахаридного фрагмента альгиновой кислоты. Результаты представлены в табл.1.

Как и ожидалось, концентрация катализатора в реакционной массе сильно влияет на характеристику полученных образцов. Так при содержании ТМАГ меньше 1 моль на моль моносахаридного фрагмента алкилирование альгиновой кислоты акриламидом практически не идет, так как карбоксильные группы уроновых кислот образуют с ним соль и выводят из химического процесса. При увеличении количества катализатора до 1,4 моль число амидных групп в полимере возрастает до 0,95 моль на моносахаридный фрагмент, однако при дальнейшем повышении концентрации катализатора их число падает до 0,3 моль на моносахаридное звено, что связано с уменьшением скорости алкилирования, т.к. при этом $С_{КЭ}$ не увеличивается, а уменьшается. Объяснить это можно, видимо тем, что скорость рассматриваемой реакции сильно зависит от состояния реакционной среды, интенсивности перемешивания и некоторых других факторов. Добавление большего количества катализатора приводит к расслоению реакционной массы и загустеванию водно-полисахаридной массы, интенсивность перемешивания которой резко снижается. Это приводит к уменьшению доступа акриламида к гидроксильным группам полисахарида, и процесс алкилирования замедляется.

Таблица 1.

Влияние количества тетраметиламмоний гидроксида на характеристику продуктов реакции альгиновой кислоты с акриламидом (3 моль акриламида на моль моносахаридного фрагмента 40 ºС, 4 ч)

Количество ТМАГ* моль/моль	Характеристика образцов натриевой соли АКЭАК		
	$С_{АКЭ}$, моль/моль	$С_{КЭ}$, моль/моль	$С_{общ} = С_{АКЭ} + С_{КЭ}$, моль/моль
0,5	0,05	0	0,05
1	0,6	0,03	0,63

Количество ТМАГ* моль/моль	Характеристика образцов натриевой соли АКЭАК		
	$C_{АКЭ}$, моль/моль	$C_{КЭ}$, моль/моль	$C_{общ} = C_{АКЭ} + C_{КЭ}$, моль/моль
1,4	0,95	0,07	1,02
1,8	0,73	0,04	0,77
2,2	0,5	0	0,5
3,0	0,3	0,02	0,35

**в молях на моносахаридный фрагмент альгиновой кислоты*

Вывод

Таким образом, наиболее высокие результаты алкилирования альгиновой кислоты акриламидом в диоксане достигаются при использовании около 1,5 моль катализатора на моносахаридный фрагмент. При этом получаются образцы аминокарбонилэтилальгиновой кислоты со $C_{АКЭ}$ до 0,95 моль на моносахаридный фрагмент, гидролиз амидных групп до карбоновой кислоты не превышает 7 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов, А. М. Целительные свойства морских водорослей / А.М. Титов. – СПб.: Издательский дом «Нева», 2004. – 128 с.

2. Серебренникова, Е.С. Карбоксиметилальгиновая кислота и её реакции со спиртами / Е.С. Серебренникова, Е.О. Коломина, А.А. Иозеп// Бутлеровские сообщения – 2012. – Т30. – №6. – С. 57-62.

3. Серебренникова, Е.С. Сульфатирование альгиновой кислоты хлорсульфоновой кислотой в среде формамида и 1,2-дихлорэтана./ Е.С. Серебренникова, А.А. Иозеп// Ж. общей химии. – 2012. – Т.82. – №2. – С. 340-342.

4. Серебренникова, Е. С. Сульфатирование альгиновой кислоты раствором серного ангидрида в 1,2-дихлорэтане/ Е.С. Серебренникова, А.А. Иозеп// Химическая промышленность. – 2011. – Т. 88, №6. – С. 277-280.

SUMMARY

INFLUENCE OF THE AMOUNT OF CATALYST TO RESULTS OF THE REACTION OF ALGINIC ACID WITH ACRYLAMIDE IN DIOXANE

Taradeyko T.I. , post-graduate of the 2 year of studying
Galasheva S.N , student of the 4th year of studying
Saint-Petersburg Chemical – Pharmaceutical Academy
St. Petersburg , Russian Federation

The effect of the amount of catalyst (aqueous solution of tetramethylammonium hydroxide) on the results of the reaction of alginic acid with acrylamide in dioxane was investigated, the quantities of aminocarbonilethyl and carboxyethyl groups in polysaccharide were determined.

Keywords: alginic acid, aminocarbonylethylation, aminocarbonylethylalginic acid.

REFERENCES

1. Titov , A.M. The therapeutic properties of seaweed / A.M. Titov. – SPb.: Publishing house «Neva», 2004. –128 p.

2. Serebrennikova, E.S. Carboxymetilalginic acid and its reaction with alcohols./ E. S. Serebrennikova, E.O. Kolomina, A.A. Iozep// Butlerovskie soobsenia – 2012. – T30. – №6. – P. 57-62.

3. Serebrennikova, E.S. Sulphation of alginic acid with chlorosulfonic acid in formamide, and 1,2 – dichloroethane. / E.S. Serebrennikova , A.A. Iozep // J. of General Chemistry . 2012. T.82 . №2. S.340-342.

4. Serebrennikova, E.S. Sulfation alginic acid solution of sulfuric anhydride in 1,2-dichloroethane. / E.S. Serebrennikova, A.A.Iozep // Chemical industry – 2011- T.88 , №6. S. 277-280.

ОСОБЕННОСТИ КАТАЛИЗА РЕАКЦИИ АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АКРИЛАМИДОМ В ВОДЕ

Тарадейко Т.И., асп. 2 года обучения;
Седёлкина Т.М., магистр, 1 год обучения; Сидорова М.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д.фарм.н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tania91@bk.ru

Исследовано влияние щелочного катализатора на результаты реакции альгиновой кислоты с акриламидом в воде, определено количество введенных в полисахарид аминокарбонилэтильных и карбоксиэтильных групп.

***Ключевые слова**: альгиновая кислота, аминокарбонил- и карбоксиэтилирование, карбоксиэтилальгиновая кислота.*

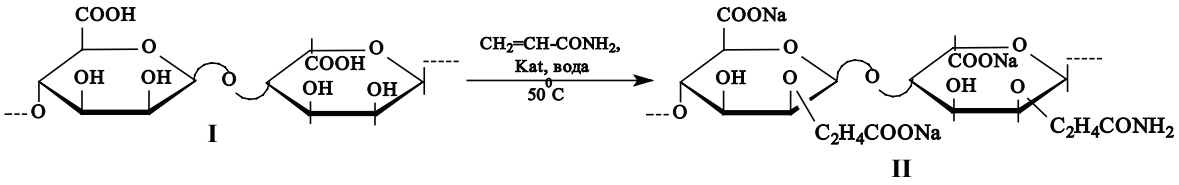
Введение

Благодаря своим ценным свойствам и широкому спектру биологической активности альгиновая кислота нашла широкое применение в разных отраслях промышленности, в том числе в медицине и фармации [1]. В этой связи химическая модификация альгиновой кислоты с целью создания лекарственных средств с низкой токсичностью и пролонгированным действием является перспективным направлением химии полисахаридов.

Сведения о карбоксиэтилпроизводных альгиновой кислоты в литературе отсутствуют. Поэтому исследования по синтезу карбоксиэтилированной альгиновой кислоты и ее производных, актуальны, имеют теоретическое и практическое значение.

Экспериментальная часть

Алкилирование альгиновой кислоты осуществляли по схеме:



I II

Альгиновую кислоту (I) алкилировали избытком акриламида в воде в присутствии щелочного катализатора (щелочи, гидрокарбоната натрия или карбоната калия) при 40 ° С 4 часа. После окончания выдержки реакционную массу подкисляли уксусной кислотой и продукт реакции (II) осаждали этанолом.

В ИК спектрах полученных образцов модифицированной альгиновой кислоты (II, в дальнейшем АКЭКЭАК) в натриевой форме наблюдаются полосы поглощения при 1580 и 1618-1620 $см^{-1}$, что соответствует ν (COO^-) карбоксиэтильной группы и альгиновой кислоты, соответственно, а также полосы поглощения при 1660-1670 $см^{-1}$, характерные для ν (C=O) «амид I».

Число амидных групп в полисахаридных образцах рассчитывали по массовой доле азота [2] и по результатам спектрофотометрического метода, основанного на гидроксамовой реакции [3]. Количество карбоксильных групп определяли объемным и кондуктометрическим титрованием.

АКЭКЭАК характеризовали по степени аминокарбонилэтилирования $C_{акэ}$ (число амидных групп, приходящихся на моносахаридное звено), степени карбоксиэтилирования $C_{кэ}$ (число карбоксиэтильных групп, приходящихся на моносахаридное звено), а также определяли общую степень замещения $C_з = C_{акэ}+C_{кэ}$. Относительная погрешность в определении степеней замещения ($C_{кэ}$ и $C_{акэ}$) не превышает 5 %.

Алкилирование полисахаридов акриламидом в воде предполагает использование в качестве катализатора щёлочь [3]. Для изучения влияния количества катализатора на результаты реакции изменяли концентрацию щелочи от 1 % до 11 %. Повышение количества щелочи в реакционной массе до 4-5 % (рис. 1), как и в

случае алкилирования декстрана [3], увеличивает число амидных и карбоксиэтильных групп в полисахариде. При этом возрастает и общая степень замещения. Однако дальнейшее увеличение концентрации щёлочи приводит к резкому уменьшению амидных групп в альгиновой кислоте, уменьшается и общая степень замещения. Это можно объяснить тем, что основная реакция алкилирования сопровождается побочной реакцией гидролиза амидных групп до карбоксильных, а также тем, что реакция акриламида со спиртами обратимая. Повышение концентрации щелочи с 5 до 11 % увеличивает скорость как побочной, так и обратной реакции – отщепления акриламида от полисахарида (то же наблюдается и при повышении температуры реакции и при щелочном гидролизе амидов [3]). Так же, как и в случае алкилирования декстрана, при концентрации щелочи примерно 6 % скорость основной и побочной реакции становятся одинаковыми.

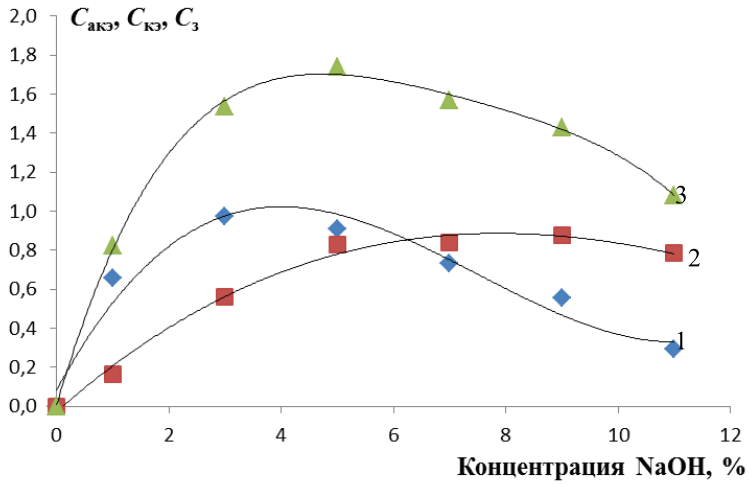


Рис. 1. Влияние концентрации водной щелочи в реакции альгиновой кислоты с акриламидом на степень аминокарбонилэтилирования $C_{акэ}$ (1), карбоксиэтилирования $C_{кэ}$ (2) и замещения $C_{з}$ (3) (10 моль акриламида на моль моносахаридного фрагмента, 4 часа, 40 °С)

С целью повышения выхода целевого продукта – аминокарбонилэтилальгиновой кислоты – в качестве катализатора реакции алкилирования альгиновой кислоты акриламидом нами использовались гидрокарбонат натрия и карбонат калия. Результаты приведены в таблице 1.

Как оказалось, чистый гидрокарбонат натрия не создает необходимую щелочность среды, и реакция альгиновой кислоты с акриламидом не идет. Однако если при этом использовать 6 н. NaOH для создания и поддержания pH среды 11-12 образуются образцы с общей степенью замещения до 0,55. Поташ инициирует реакцию без добавления щёлочи, но полученные образцы имеют малую общую степень замещения – 0,27. К сожалению, при использовании в качестве катализаторов соды и поташа не удается подавить или хотя бы замедлить побочную реакцию гидролиза амидных групп. Максимальное количество амидных групп в данных условиях образуется при использовании 3 % раствора гидроксида натрия и достигает 0,98 моль на моносахаридный фрагмент, при $C_{кэ}$ 0,56 (доля побочного продукта ~36%).

Таблица 1.

Характеристика образцов АКЭКЭАК, полученных алкилированием альгиновой кислоты акриламидом в воде (10-моль акриламида на моль моносахаридного фрагмента, 40° С, 4 ч, концентрация соды и поташа 7%)

Катализатор	Характеристика образцов АКЭКЭАК			
	$C_{акэ}$	$C_{кэ}$	$C_{з}$	доля побочного продукта, %
$NaHCO_3$*	0,35	0,2	0,55	36
K_2CO_3	0,16	0,11	0,27	41
3% NaOH	0,98	0,56	1,54	36

**pH реакционной массы на уровне 11-12 поддерживали 6 н. щелочью*

Вывод

Таким образом, щелочной катализ алкилирования альгиновой кислоты акриламидом в воде приводит к введению в полисахарид аминокарбонилэтильных (основная реакция) и карбоксиэтильных (побочная реакция) группы, соотношение которых зависит от концентрации используемого в реакции щелочного катализатора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов, А.М. Целительные свойства морских водорослей / А.М. Титов. – СПб.: Издательский дом «Нева», 2004. –128 с.

2. Сиггиа С. Количественный органический анализ по функциональным группам/ С. Сиггиа, Г. Ханна Дж. – М.: Химия. 1983. 672 с.

3. Бессонова, Н. К. Разработка карбоксиэтильной схемы химической модификации полисахаридов с целью создания новых лекарственных веществ. Дисс… канд. хим. наук:15.00.02/ Н. К. Бессонова; СПХФИ. – СПб., 1995. – 206 с.

SUMMARY

FEATURES OF CATALYSIS OF REACTION OF ALGINIC ACID WITH ACRILAMIDE IN WATER SOLUTION

Taradeyko T.I., post-graduate of the 2 year of studying
Sedelkina T.M., master of the 1th year of studying; Sidorova M.V., student of the 4th year of studying
Saint-Petersburg Chemical – Pharmaceutical Academy
St. Petersburg , Russian Federation

The effect on the results of an alkaline catalyst reaction of alginic acid with acrylamide in water was investigated, the number entered into the polysaccharide aminocarbonylethyl and carboxyethyl groups were determined

Keywords: alginic acid, aminocarboxy- and carboxyethylation, carboxyethylalginic acid.

REFERENCES

1. Titov, A.M. The therapeutic properties of seaweed / A.M. Titov. – SPb.: Publishing house “Neva”, 2004. – 128 p.

2. Siggia S. Hanna HG . Quantitative analysis of the organic functional groups. M . : Chemistry . 1983. 672 p.

3. Bessonova, N. K. Development of carboxyethyl scheme of chemical modification of polysaccharides to create new drugs.. Diss… Ph.D.:15.00.02/N. K. Bessonova; SPCPI. – SPb., 1995. – 206 p.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДРАЗОНОВ

Сенина А.С., аспирантка 2 года обучения
Руководитель: **Москвин А.В.,** докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anna.senina@pharminnotech.com

Осуществлен синтез производных амидразонов. Изучена их антимикробная активность. Для прогнозирования биологической активности были использованы компьютерные программы: PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) с целью прогнозирования их фармакологического действия, PASS Targets для изучения взаимодействия производных амидразона с белками-мишенями.

Ключевые слова: *амидразоны, биологическая активность, PASS, PASS–Targets.*

С помощью компьютерных программ **PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)** и специализированной программы **PASS – PASS-Targets,** была произведена оценка предполагаемой биологической активности производных амидразонов (**схема**).

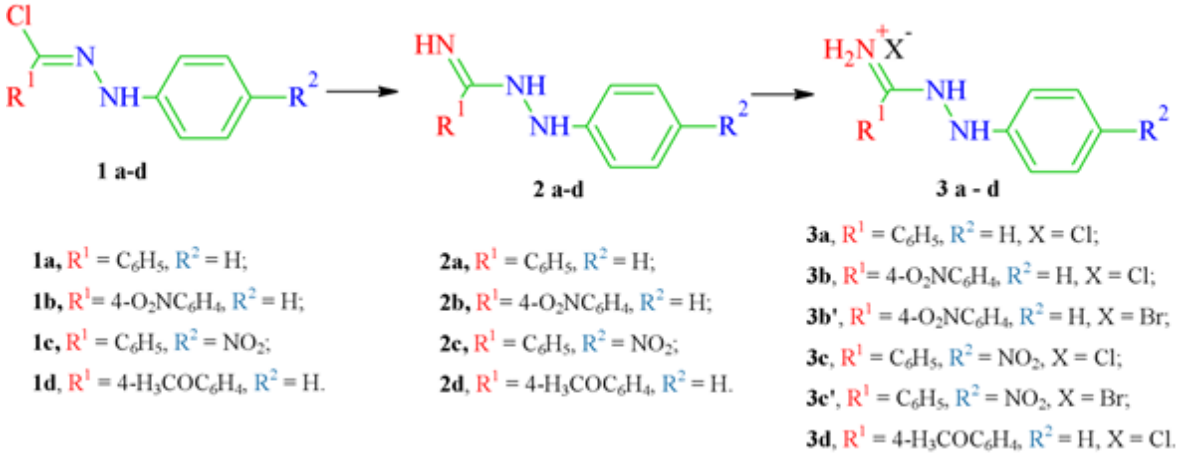
PASS (PredictionofActivitySpectraforSubstances) Refined 2014 –компьютерная программа, позволяющая выполнять прогноз спектров биологической активности химических соединений на основе анализа взаимосвязей «структура–активность» в обучающей выборке [1].

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 [3].

Программы **PASS** и **PASS-Targets** показали, что соединения **3a-d** могутобладать противовоспалительной, антипротозойной, анальгезирующей, антибактериальной и противогрибковой активностью.

Синтезировано шесть соединений ряда амидразонов **3** (**Схема**). Их чистота и структура были определены с помощью современных физико-химических методов анализа (ТСХ, масс-спектрометрии, элементного анализа, спектрометрии^{1}Н ЯМР и ИК спектроскопии). В качестве исходных соединений, для получения замещенных амидразонов, использовали достаточно доступные соединения гидразоноилхлориды **1** [5].

Схема



Антибактериальную и противогрибковую активности полученных соединений изучали методом двукратных серийных разведений образца в мясном 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, *Aspergillus niger*ATCC 9642.

При исследовании антимикробной активности в отношении *E. coli* и *Bac. cereus* было установлено, что гидрохлориды амидразонов **3** оказались фактически неактивными в отношении данных бактериальных культур. 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 молекулы нитрогруппу (МИКц 4 и 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 (метоксигруппой) – соединение **3d** – бактерицидная активность значительно понижалась (МИКц 62,5 мкг/мл).

Некоторые из полученных соединений обладают выраженным противогрибковым действием в отношении *C. albicans*: **3a** (МИКст = 8 мкг/мл, 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 этих соединений были ниже, чем у препарата сравнения флуканазола (МИКц = 32 мкг/мл). На основании результатов, полученных при изучении противомикробного действия амидразонов, были отобраны два наиболее активных соединения **3a,b,** которые были использованы для изучения их активности в отношении мицилиального гриба *Asp. niger*. Соединение **3a** оказалось не активным в отношении данной культуры, **3b**с минимальной ингибирующей концентрацией 16 мкг/мл [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Filimonov D.A. Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening / D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Ed. by A. Varnek and A. Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. P. 182-216.

2. Zvarych V.I. Computerized prediction, synthesis, andantimicrobial activity of new aminoacid derivatives of 2-chloro-n-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide/ V.I. Zvarych, M.V. Stasevych, O.V. Stan'ko, E.Z. Komarovskaya-Porokhnyavets, V.V. Poroikov, A.V. Rudik, A.A.Lagunin, M.V. Vovk, V.P. Novikov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **48** (9), 2014. pp. 584-588.

3. 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).

4. Pogodin P.V. Computer Prediction of Low Molecular Organic Compounds Interaction with Protein-Targets/ P.V. Pogodin, A.A. Lagunin, S.M. Ivanov, V.I. Konova, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov// *Medico-biological problems,* Bulletinof Russian state medical University. – 2013. – vol. 4. – pp. 69-74.

5. Сенина А.С. Синтез, строение и биологическая активность некоторых амидразонов / А.А. Евдокимов, А.В. Москвин, И.А. Фридман, И.П. Яковлев, С.В. Гурина// Англо- русскоязычный научный химический журнал «Бутлеровские сообщения». –2014. – Т.39. – №8. – С.87-90.

6. Senina A.S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Amidrazone Derivatives/ A.S. Senina, A.A. Evdokimov, A.V. Moskvin, E.V. Fedorova // Journal of Advanced Chemical Sciences. Vol. 2, Issue 1. – 2016. – pp.183-187.

SUMMARY

BIOLOGICAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF AMIDARZONES

Senina A.S., PhD student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Carried out the synthesis of derivatives of amidrazones. Studied their antimicrobial activity. To predict the biological activity were used computer program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) to predict their pharmacological action and PASS Targets to study the interaction of derivatives of amidrazones with protein targets.

Keywords: amidrazones, biological activity, PASS, PASS – Targets.

REFERENCES

1. Filimonov D.A. Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening / D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Ed. by A. Varnek and A. Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. P. 182-216.

2. Zvarych V.I. Computerized prediction, synthesis, andantimicrobial activity of new aminoacid derivatives of 2-chloro-n-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide/ V.I. Zvarych, M.V. Stasevych, O.V. Stan'ko, E.Z. Komarovskaya-Porokhnyavets, V.V. Poroikov, A.V. Rudik, A.A.Lagunin, M.V. Vovk, V.P. Novikov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **48** (9), 2014. pp. 584-588.

3. 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).

4. Pogodin P.V. Computer Prediction of Low Molecular Organic Compounds Interaction with Protein-Targets/ P.V. Pogodin, A.A. Lagunin, S.M. Ivanov, V.I. Konova, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov// *Medico-biological problems,* Bulletinof Russian state medical University. – 2013. – vol. 4. – pp. 69-74.

5. Senina, A. S. Synthesis, structure and biological activity of some of amidrazones / A. A. Evdokimov, A. V. Moskvin, A. I. Fridman, I. P. Yakovlev, V. S. Gurina // English – Russian scientific chemical journal «Butlerov communications». – 2014. – Vol. 39. – №. 8. – pp. 87-90.

6. Senina A.S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Amidrazone Derivatives/ A.S. Senina, A.A. Evdokimov, A.V. Moskvin, E.V. Fedorova // Journal of Advanced Chemical Sciences. Vol. 2, Issue 1. – 2016. – pp.183-187.

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ОКСАЗИНОВ

Силаева Д.С., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Москвин А.В.**, докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* daria.silaeva@pharminnotech.com

Разработан метод синтеза 5-бутил-4-гидрокси-2-(5-нитрофуран-2-ил)-6*H*-1,3-оксазин-6-она, получены продукты его взаимодействия с диазометаном и этанолом. Исследованы антибактериальная и антифунгальная активности полученных веществ.

Ключевые слова: *1,3-оксазин, антибактериальная активность, противогрибковая активность.*

В настоящее время актуальным является поиск и создание новых лекарственных средств, эффективных в отношении широкого спектра микроорганизмов, возбудителей инфекционных заболеваний. Это обусловлено увеличением резистентности многих патогенных микроорганизмов к известным и широко используемым антимикробным лекарственным субстанциям.

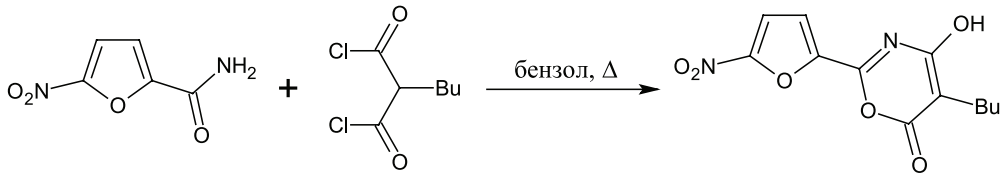
Одним из возможных направлений такого поиска являются исследования в области химии 1,3-оксазинов, которые привлекают внимание исследователей в связи с широким использованием этого класса соединений в органическом синтезе. 1,3-Оксазиновый фрагмент входит в структуру многих противомикробных, противовоспалительных, противосудорожных препаратов.

1,3-Оксазины обладают широкими синтетическими возможностями, доступностью и высокой реакционной способностью, являются перспективными полупродуктами для получения новых гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологической активности (противомикробной, противовоспалительной, противосудорожной).

Целью научно-исследовательской работы является разработка методов (методик) синтеза ряда 1,3-оксазинов и их производных и изучение их биологической активности (антимикробной, противогрибковой и др.).

В рамках работы был осуществлен синтез 1,3-оксазинов и их производных, установлено их строение и свойства. В качестве исходного соединения использовали 5-бутил-4-гидрокси-1,3-оксазин-6-он с 5-нитрофурильным заместителем в положении 2 оксазинового цикла. Общий метод получения 2,5-дизамещенных-4-гидрокси-1,3-оксазин-6-онов состоит во взаимодействии соответствующего амидакарбоновой кислоты и монозамещенного малонилхлорида в инертном растворителе (бензол, дихлорэтан, ТГФ) [1]. В настоящей работе путем взаимодействия 5-нитрофуран-2-карбоксамида (I) с бутилмалонилхлоридом (II) в бензоле был получен 5-бутил-4-гидрокси-2-(5-нитрофуран-2-ил)-1,3-оксазин-6-он (III), согласно схеме 1.

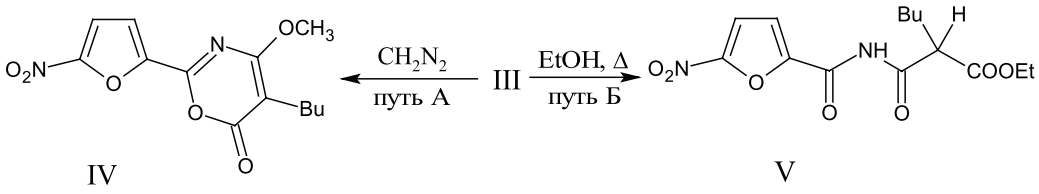
Схема 1.



I II III

Далее оксазин (III) подвергли двум видам химической модификации – с сохранением и с размыканием оксазинового цикла. Первая осуществлялась путем метилирования молекулы по гидроксильной группе диазометаном в эфире (Схема 2, путь А), в результате получен 4-метоксиоксазин (IV). Размыкание цикла проводилось действием этанола при нагревании с получением эфира малонамовой кислоты (V) (рис. 2, путь Б).

Схема 2.



Полученные соединения (III-V) были исследованы на антибактериальную и противогрибковую активность. Минимальные подавляющие концентрации определяли методом серийных разведений в жидкой питательной среде – мясопептонном бульоне (МПБ) для бактерий и в среде Сабуро для грибов с последующим высевом на агаризованные среды. Исследуемые соединения нерастворимы в воде, поэтому в качестве растворителя использовали 50 % водный раствор ДМСО. В качестве тест-микроорганизмов были выбраны грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*, а также дрожжи *Candida albicans*. Известные активные против указанных микроорганизмов препараты, такие как фуразидин, нитрофурал, нитрофурантоин, фуразолидон, нифуроксазид, по литературным данным имеют минимальную ингибирующую концентрацию от 2–20 мкг/мл. Полученные для синтезированных в настоящей работе веществ (III-V)минимальные подавляющие концентрации (МПК) представлены в таблице.

Результаты изучения антибактериальной и антифунгальной активностисоединений (III-V)

Соединение	Тест-культуры		
	St. aureus	E. coli	C. albicans
	МПК, мкг/мл	МПК, мкг/мл	МПК, мкг/мл
III	4,0	8,0	62,5
IV	16,0	62,5	125,0
V	16,0	62,5	32,0

Установлено, что изученные вещества обладают как антибактериальной, так и антифунгальной активностью, однако оксазин (III) наиболее активен в отношении бактерий. При модификации 1,3-оксазинового цикла (соединения (IV-V)) резко снижается активность в отношении *E. coli*, в то время как противогрибковая активность для соединения (V) значительно возрастает.

Экспериментальная часть

5-Нитрофуран-2-карбоксамид (I), бутилмалонилдихлорид (II) и раствор диазометана в эфире получали по известным методикам. Спектры ЯМР ^{1}H растворов веществ в ДМСО-d_6 записывали на спектрометре Bruker AM-400 (400 МГц). Чистоту соединений и окончание реакций определяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (этилацетат, детектирование в УФ свете).

5-Бутил-4-гидрокси-2-(5-нитрофуран-2-ил)-1,3-оксазин-6-он (III). Смесь1.56 г (10 ммоль) амида (I) и 2.15 г (11 ммоль) бутилмалонихлорида (II) и 20 мл безводного бензола кипятили 6 ч. Выпавший осадок оксазина (III) отфильтровывали, промывали бензолом, сушили на воздухе. Выход 2.40 г (86%). Спектр ПМР (δ, м.д.): 0.88 (т, 3H), 1.30 (м, 2H), 1.43 (м, 2H), 2.30 (т, 2H) (Bu); 7.65 (д, 1H, Fu), 7.86 (д, 1H, Fu); 12.93 (ш.с., 1H, OH).

5-Бутил-4-метокси-2-(5-нитрофуран-2-ил)-1,3-оксазин-6-он (IV). К 1.40 г (5 ммоль) оксазина (III) прибавляли при перемешивании и 0 °С раствор 0.63 г (5 ммоль) диазометана в 25 мл эфира. По окончании смешивания компонентов(1-2 ч) образовывался осадок, который отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 1.40 г (94 %). Спектр ПМР (δ, м.д.): 0.88 (т, 3H), 1.31 (м, 2H), 1.41 (м, 2H), 2.25 (т, 2H) (Bu);4.07 (с., 3H, OMe), 7.64 (д, 1H, Fu), 7.87 (д, 1H, Fu).

Этил-2-[(5-фуран-2-оил)карбамоил]гексаноат (V). Раствор 1.40 г (5 ммоль) оксазина (III) нагревали в 10 мл этанола при 50-60 °С до исчезновения пятна исходного реагента по данным ТСХ. При охлаждении до 5 °С образовывался осадок, который отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 1.44 г (88%).

Спектр ПМР (δ, м.д.): 0.87 (т, 3H), 1.18 (т, 3H, OEt), 1.31 (м, 4H), 1.83 (м, 2H), 4.11 (м, 3H, CH+OEt), 7.80 (м, 2H, Fu), 11.59 (с, 1H, NH).

Исследование антимикробной активности соединений (III-V). В ряд пробирок наливали по 1 мл МПБ или среды Сабуро соответственно для бактерий и грибов. В первую из ряда пробирку вносили 1 мл раствора исследуемого соединения и проводили последовательные разведения в ряду пробирок, а затемв каждую пробирку вносили по 0,1 мл микробной взвеси (10^5 клеток/мл), пробирки культивировали при 37 °С для бактерий и при 24 °С для грибов 24 ч. Из пробирки, в которой не наблюдалось помутнения среды, делали высев в чашки Петри. Чашки культивировали при 37 °С для бактерий и при 24 °С для грибов 24 ч. Отмечали отсутствие роста исследуемых культур в средах при определенных концентрациях действующего вещества.

Выводы

1. Разработан метод получения нового 5-бутил-4-гидрокси-1,3-оксазин-6-она с 5-нитрофурильным заместителем в положении 2 1,3-оксазинового цикла, а также продуктов его взаимодействия с диазометаном и этанолом.

2. Установлено, что исследуемые вещества обладают выраженной антибактериальной и антифунгальной активностью, которая зависит как от нитрофурильного, так и от оксазинового фрагмента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров, А.В. Синтез, строение, свойства и биологическая активность 4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-онов с непредельным радикалом в положении 2 гетероцикла: дис. … канд. хим. наук : 15.00.02 / Комаров Андрей Валерьевич ; СПбГХФА. – СПб., 2004. – 138 л.

2. Лалаев, Б.Ю. Синтез, строение, свойства и биологическая активность 2-алкилсульфанил- и 2-алкокси-4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-онов: дис. … канд. хим. наук : 15.00.02 / Лалаев Борис Юрьевич ; СПбГХФА. – СПб., 2005. – 115 л.

SUMMARY

SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 1,3-OXAZINES

Silaeva D.S., 1st year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The method of synthesis of 5-butyl-4-hydroxy-2-(5-nitrofuran-2-yl)-6*H*-1,3-oxazin-6-one worked out. The products of its interaction with diazomethane and ethanol obtained. Investigated antibacterial and antifungal activity of the resulting compounds.

Keywords: 1,3-oxazine, 5-nitrofuran, antibacterial activity, antifungal activity.

СИНТЕЗ НОВЫХ N-(ФЕНИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ – ПОЕТНЦИАЛЬНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Соколов А.А., асп. 4 года обучения,
Бузина В.А., магистрант 1 года, Калина С.А., магистрант 1 года,
Пирогова С.А., магистрант 1 года, Башкирова А.А., магистрант 1 года
Руководитель: **Бегунов Р.С.**, к.х.н, доцент.
Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова,
150000, Ярославль, ул. Советская, 14, Российская Федерация

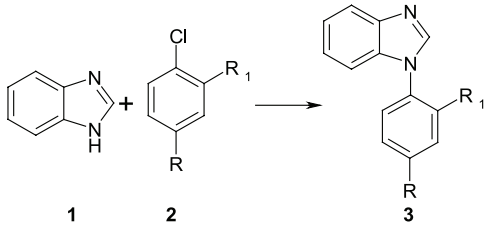
E-mail*:* morose@mail.ru

Синтезирован ряд новых N-фенилзамещенных производных бензимидазола и исследована их антибактериальная активность на тест-культуре *E. coli.* Для сравнения использовали сульфамидный антибиотик – сульфадимезин. Все замещенные бензимидазолы проявили антимикробные свойства, незначительно уступающие используемому фармацевтическому препарату.

Ключевые слова: *N-замещенные бензимидазолы, восстановление, антибактериальная активность, E.coli.*

Замещённые бензимидазолы проявляют высокую биологическую активность: бактериальную, противораковую, противовирусную [1]. При этом малоизученными остаются N-арилзамещенные бензимидазолы, что обусловлено сложностью методов их получения. Поэтому целью работы стал синтез прототипов новых биологически активных бензимидазолов, содержащих N-арильный заместитель при атоме азота (схема 1) и исследование их антибактериальных свойств:

Схема 1



где R= NO_2, CF_3, CN, $COOCH_3$, $COOC_2H_5$, Cl, R_1= CF_3, CN, $COOCH_3$, $COOC_2H_5$, Cl, NO_2

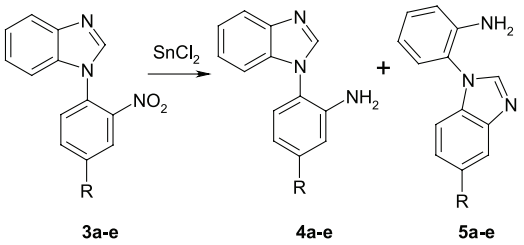
N-фенилзамещенные бензимидазолы (**3**) получали в ходе реакции S_NAr между бензимидазолом (**1**) и замещенными галогенаренами (**2**). В качестве депротонирующего агента использовался карбонат калия. Диметилформамид выступал в роли растворителя. Процесс проводили в течение 6 часов.

Для расширения структурного разнообразия полученных производных бензимидазола была осуществлена их функционализация в условиях реакции восстановления. В качестве доноров электронов использовались $SnCl_2$ и $TiCl_3$. Реакцию проводили в кислой водно-спиртовой среде при температуре 45-50°С. Как оказалось, при использовании $SnCl_2$ происходило образование двух продуктов, которые были выделены в индивидуальном виде (схема 2).

Таким образом, в дальнейшем для синтеза аминопроизводных N-фенилзамещенных бензимидазолов (N-ФБИ) использовался хлорид титана (III).

В результате исследований было получено 22 соединения, ранее неописанных в литературе.

Схема 2



где **4, 5, 6 a)** R = CF_3, **b)** R = CN, **c)** R = $COOCH_3$, **d)** R = $COOC_2H_5$, **e)** R = Cl

Установление антимикробной активности производили на примере четырех модельных соединений: **3a**, **3b**, **4a** и **4b**.

Экспериментальным путем было установлено, что все исследуемые соединения обладают антибактериальным действием (см. рис.).

При этом **3a** проявляло большее антибактериальное действие, чем **3b**. Известно, что биологическая активность зависит от вида транспорта соединения к месту назначения и от способности связываться с мишенями [2].

Большую роль в этих процесса играет коэффициент липофильности. Значения данного показателя составляют 4,03 ± 1,13 и 2,58 ± 1,09 для соединений **4a** и **4b**, соответственно. Высокая липофильность **4a** позволяет соединению растворяться в клеточной стенке *E. coli*, что обуславливает его более выраженную бактериостатическую активность.

Сравнение антибактериального действия нитро- и аминопроизводных бензимидазола показало, что обе группы соединений в равной степени способны ингибировать рост *E. coli*.

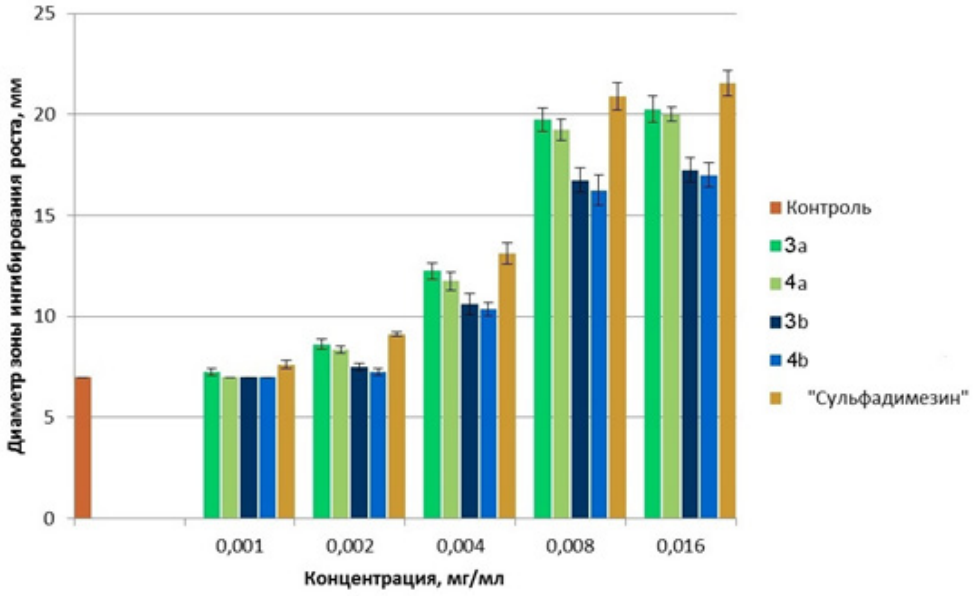


Рис. Сравнение бактериостатического действия N-ФБИ и «Сульфадимезина»

Различия между средними значениями диаметров задержки роста бактерии под действием соединения **4a** и сульфадимезина во всех исследуемых концентрациях не являлись достоверными. Данный факт свидетельствует о том, что интенсивность действия 1-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]бензимидазола незначительно ниже фармацевтического препарата, взятого для сравнения.

Экспериментальная часть

Методика синтеза N-(2-нитроарил)бензимидазолов

В раствор 1 г бензимидазола в 10 мл ДМФА при перемешивании внесли 1,76 г K_2CO_3 и 1,92 г 2-нитро-4-R-хлорбензола. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 6 часов. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду. Выпавший осадок отделяли фильтрацией под вакуумом и сушили при 70 °С. Перекристаллизацию проводили в изопропиловом спирте.

Методика восстановления N-(2-нитроарил)бензимидазолов

К раствору 2.0 г N-(2-нитроарил)бензимидазола в изопропиловом спирте добавляли трехкратный избыток $TiCl_3$ в 10 %-ой HCl. Реакционную массу перемешивали в течение 60 мин при температуре 40-45 °С. После чего реакционную массу нейтрализовали до pH=7, затем экстрагировали продукт хлороформом (Σ=200-250 мл). После отделения органического слоя хлороформ отгоняли, получая продукты.

Оценка бактериостатического действия N-фенилзамещенных производных бензимидазола

В качестве тест-объектов для исследования биологической активности была использована культура *Escherichia coli*. В качестве питательной среды выступал мясо-пептонный агар (МПА). Раствор стерилизовали автоклавированием. Расплавленную среду разливали по чашкам Петри по 20-30 мл в каждую. После застывания МПА, на него засевали газоном стандартную суспензию микроорганизма *Escherichia coli* концентрацией $1{,}5\times10^8$ КОЕ/мл.

В качестве эталона для сравнения был взят препарат из класса сульфаниламида «Сульфадимезин». Выбранные соединения N-ФБИ растворяли в ДМСО в различных концентрациях. Диски из фильтровальной бумаги диаметром 7 мм выдерживали в растворах соединений в течение 3 минут.

Подготовленные диски помещали на питательную среду, засеянную микроорганизмами. На каждой чашке Петри размещали 4 диска на равном расстоянии друг от друга. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение суток. Эксперимент производился в трех повторностях.

После окончания инкубации определяли диаметр зон задержки роста с точностью до 1 мм. В качестве контроля на среду с микроорганизмами помещали диски, смоченные растворителем (ДМСО).

Выводы

По результатам работы был сделан вывод, что N-фенилзамещенные бензимидазолы обладают антибактериальным действием. Выявлено, что отличия средних значений диаметров зон ингибирования роста *E.coli* у модельных соединений и фармакологического препарата «Сульфадимезина» не являются достоверными. Поэтому N-ФБИ являются перспективными кандидатами для структурных модификаций с целью создания новых антибактериальных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition. – Merck Inc. : Whitehouse Station/Rahway, New Jersey, 2006. – 2564 pp. – ISBN 978 0 911910 00 1.

2. Агабейли, Р.А. Сравнительная оценка генетической активности сапонинов из лекарственных растений / Р.А. Агабейли, Р.А. Кулиев, А. И. Керимова // Журнал фундаментальных и прикладных исследований. – 2007. – №1. – 52-57 с.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект № 178 в рамках базовой части государственного задания на НИР ЯрГУ)

SUMMARY

SYNTHESIS OF NEW N-(PHENYL)SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES – POTENTIAL ANTIMICROBAL AGENTS

Sokolov A. A., postgraduate student, Buzhina V. A., 5th year student, Kalina S. A., 5th year student, Pirogova S. A., 5th year student, Bashkirova A.A., 5th year student

P.G. Demidov Yaroslavl State University;

14, Sovetskaya St., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

New N-phenyl-substituted benzimidazole derivatives were synthesized and their antibacterial activity in cultures of *E. coli* was investigated. Biological activity was compared with Sulfonamide drug – sulfadimezin. All substituted benzimidazoles demonstrated antimicrobial properties slightly inferior to that used pharmaceutical.

Keywords: N-substituted benzimidazoles, reduction, antibacterial activity, *E. coli*.

REFERENCES

1. The Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition. – Merck Inc. : Whitehouse Station/Rahway, New Jersey, 2006. – 2564 pp. – ISBN 978 0 911910 00 1.

2. Agabeyli, R.A. Comparative assessment of the genetically activity of the saponins isolated from medical plants / R. A. Agabeyli, R.A. Guliyev, A.I. Kerimova // Zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2007. – №1. – pp. 52-57.

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМЕРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТКАХ

Филиппова Н.И., аспирант 2 года обучения; Тарадейко Т.И., аспирант 2 года обучения

Руководитель: **Вайнштейн В. А**., докт. фарм. наук., проф.

Руководитель: **Иозеп А. А.**, докт. фарм. наук., проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: natalia.philippova@pharminnotech.com

Полимеры, используемые в матричных таблетках, могут быть водорастворимыми, гелеобразующими и набухающими, а также природными (хитозан, пектин, альгинаты), синтетическими и полусинтетически-

ми (производные целлюлозы и карбомеры). Высвобождение лекарственного вещества из матричных таблеток контролируется посредством образования вязкого гидратного слоя вокруг лекарственной формы, действующего как барьер для высвобождения на пути проникновения воды в таблетку.

Ключевые слова: *полимеры, матричные системы, альгинаты, эфиры целлюлозы, карбомеры.*

С 1950 г. гидрофильные матричные системы широко используются в контролируемом высвобождении. Гидрофильная матричная система обычно состоит из одного или более активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), гидрофильного полимера и других вспомогательных веществ, моделирующих скорость высвобождения АФИ и характеристики таблеток.

Основной функциональной характеристикой таких матриц является способность гелеобразования. Водорастворимые лекарственные вещества высвобождаются в основном посредством диффузии растворенной молекулы вещества через слой геля, тогда как водонерастворимые лекарства высвобождаются преимущественно при помощи механизма эрозии [1].

Альгинаты. Альгинаты – одни из наиболее изученных и широко применяемых природных полисахаридов в лекарственных формах (ЛФ) с контролируемым высвобождением. Для промышленного получения альгиновой кислоты (см. рис. 1) используют морские водоросли, главным образом родов ламинария (Laminaria) и макроцистис (Macrocystis) [2].

Благодаря способности альгинатов набухать в воде и образовывать вязкие гелеподобные растворы их используют как разрыхлители в составе таблеток, что позволяет уменьшить время распадаемости и улучшить всасываемость лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте [3].

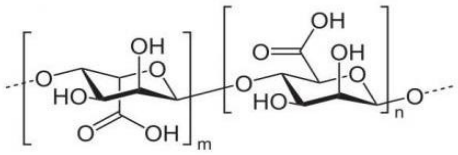


Рис. 1. Фрагмент молекулы альгиновой кислоты

Химическая модификация альгиновой кислоты является перспективным направлением в разработке лекарственных средств с низкой токсичностью и пролонгированным действием, а также одним из путей преодоления возникающей резистентности микроорганизмов к действию существующих лекарственных препаратов.

Для придания новых ценных свойств полимеру был изучен ряд методов химической модификации альгиновой кислоты: сульфатированием и карбоксиметилированием альгиновой кислоты (см. рис. 2).

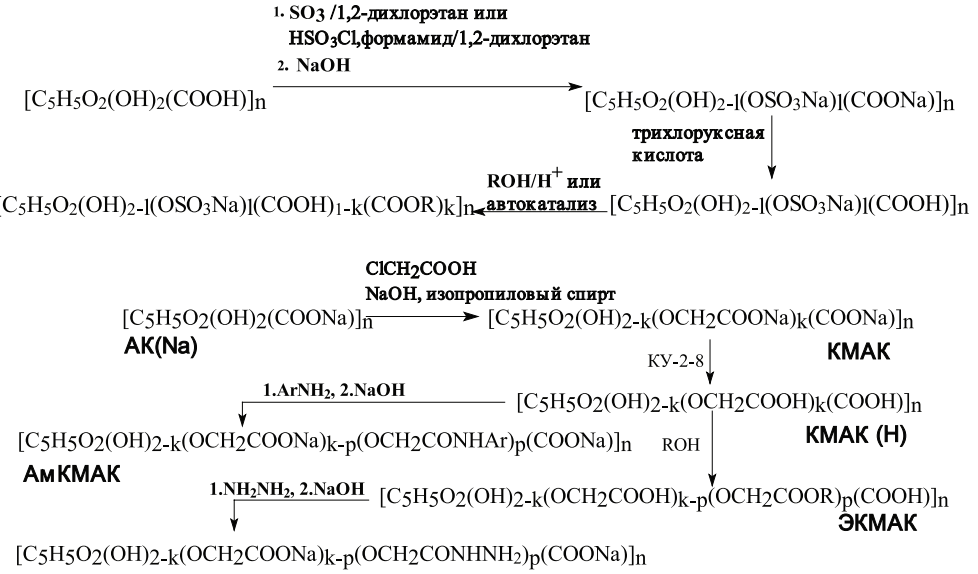
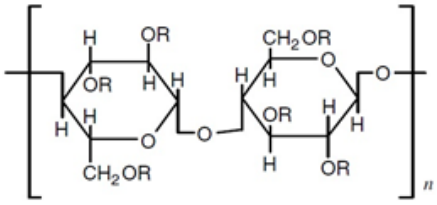


Рис. 2. Схема получения сульфатированной альгиновой кислоты и некоторых её эфиров (вверху) и карбоксиметильная схема модификации альгиновой кислоты (внизу)

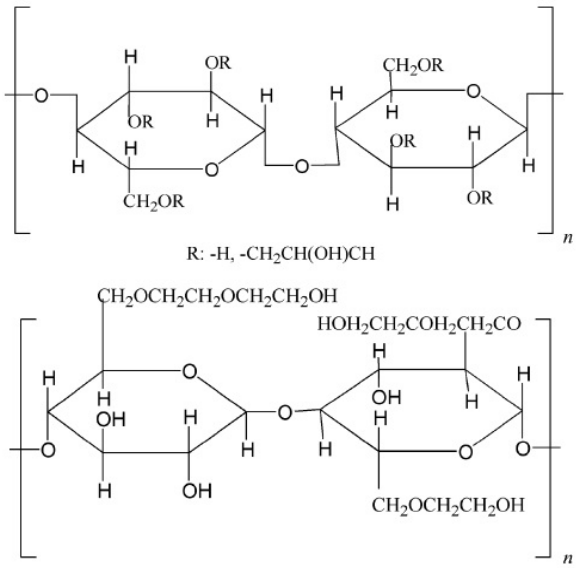
Эфиры целлюлозы. Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) (см. рис. 3) относится к растворимым эфирам метилцеллюлозы. ГПМЦ используется как загуститель, связующее, плёнкообразователь и основа для гидрофильных матриц с контролируемым высвобождением [4].



R: -H,-CH_3,-$(CH_2CH(CH_3)O)_x$-H, or-$(CH_2CH(CH_3)O)_x$-CH_3

Рис. 3. Химическая структура ГПМЦ

Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) и гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) (см. рис. 4), также используются в ЛФ с контролируемым высвобождением. При нормальной температуре они растворимы в воде и в большинстве органических растворителей. Вязкость растворов ГПЦ и ГЭЦ контролируется степенью полимеризации целлюлозной основы.



R: -H, -$CH_2CH(OH)CH$

Рис. 4. Химическая структура ГПЦ (вверху) и ГЭЦ (внизу)

Карбомеры. Карбомеры – поперечносшитые акриловые полимеры, имеющие высокую молекулярную массу. Они обладают кислотно-основными свойствами и хорошей адгезией к слизистой, особенно при низком pH, при котором находятся в протонированном состоянии.

Карбомеры быстро впитывают воду, гидратируются и набухают. Это происходит из-за того, что величина pKa таких полимеров 6,0 – 6,5, карбоксильная часть полимера ионизируется, в результате отталкивания между отрицательными зарядами при набухании полимера.

В фосфатном буфере с pH=7,2 карбоксильные группы карбомеров сильно диссоциированы. Отталкивание между негативно заряженными карбоксильными группами является причиной развертывания и расширения молекулы и в результате приводит к формированию геля.

В таблетках карбомеры выступают в качестве связующих и контролирующих высвобождение вспомогательных веществ. Карбомерные матрицы существенно отличаются от ГПМЦ – матриц тем, что они подвергаются pH-зависимому гелеобразованию и набуханию, при контакте с желудочно-кишечной средой [5].

Полиэтиленоксид. Полиэтиленоксид (ПЭО) – неионизированный гомополимер этиленоксида, выражается формулой $(CH_2CH_2O)_n$, где n – число групп этиленоксида.

Он относится к полимерам, показывающим pH-независимое набухание. ПЭО с высоким молекулярным весом в основном используются для замедления высвобождения в гидрофильных матричных системах [6].

Заключение

Современные возможности органического синтеза и биотехнологии позволяют получить широкий спектр оригинальных полимерных материалов, которые позволяют создавать ЛФ с регулируемым высвобождением, обладающие улучшенными характеристиками. Для разработки таких ЛФ важным также является определение молекулярных свойств полимера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wen Hong Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to Practice / Hong Wen, Kinam Park. – Canada: John Wiley & Sons Inc., 2010. – 364 p.

2. Усов А.И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения / А.И. Усов. – Успехи химии. – 1999. – Т. 68. – Вып. 11. – С. 1051-1052.

3. Титов А.М. Целительные свойства морских водорослей / А.М. Титов. – СПб. : Издательский дом «Нева», 2004. – 128 с.

4. Barba A.A. Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix systems for drug delivery / A.A. Barba [et al.] // Carbohydr.Polym. – 2009. – №78. – p. 469-474.

5. Reza M.S. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery / M.S. Reza, M.A. Quadir, S.S. Haider // J. Pharm. Pharm. Sci. – 2006. – № 6. – p. 282-291.

6. Aimetti A.A. Poly(ethylene glycol) hydrogels formed by thiol-ene photopolymerization for enzyme-responsive protein delivery / A.A. Aimetti, A.J. Machen, K.S. Anseth // Biomaterials. – 2009. – № 30. – p. 6048-6054.

SUMMARY

FEATURES OF POLYMERS USED IN THE MATRIX TABLETS

Filippova N.I. 2nd year postgraduate student

Taradeiko T.I. 2nd year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy

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

Polymers used in the matrix tablets can be water-soluble, gelling and swelling, as well as natural (chitosan, pectin, alginates), synthetic and semi-synthetic (cellulose derivatives and carbomers). Drug release from hydrophilic matrix tablets is controlled by the formation of a hydrated viscous layer around the dosage form, which acts as a barrier to drug release, by opposing penetration of water into tablet.

Keywords: polymers, matrix systems, alginates, cellulose ethers, carbomers.

REFERENCES

1. Wen Hong Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to Practice / Hong Wen, Kinam Park. – Canada: John Wiley & Sons Inc., 2010. – 364 p.

2. Usov A.I. Alginic acid and alginates: analysis methods of determining the composition and structure determination / A.I. Usov. – Russian Chemical Reviews. – 1999. – Vol. 68. – Iss. 11. – p. 1051–1052.

3. Titov A.M. The healing properties of algae / A.M. Titov. – St. Petersburg: Publishing house «Neva», 2004. – 128 p.

4. Barba A.A. Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix systems for drug delivery / A.A. Barba [et al.] // Carbohydr. Polym. – 2009. – № 78. – p. 469-474.

5. Reza M.S. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery / M.S. Reza, M.A. Quadir, S.S. Haider // J. Pharm. Pharm. Sci. – 2006. – № 6. – p. 282-291.

6. Aimetti A.A. Poly(ethylene glycol) hydrogels formed by thiol-ene photopolymerization for enzyme-responsive protein delivery / A.A. Aimetti, A.J. Machen, K.S. Anseth // Biomaterials. – 2009. – № 30. – p. 6048-6054.

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛ-2-(2-ОКСО-2*H*-ХРОМЕН-3-ИЛ)-6*H*-1,3-ОКСАЗИН-6-ОНА

Филиппова П.В., студ. 3 курса ФПТЛ; Чернов Н.М., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Яковлев И.П.**, докт. хим. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* sleepyowl95@gmail.com

Разработан синтез 4-гидрокси-5-метил-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с кумариновым заместителем, а также изучено их взаимодействие с нуклеофильными агентами. Предсказана биологическая активность полученных соединений.

Ключевые слова: *кумарин, 1,3-оксазин, биологическая активность.*

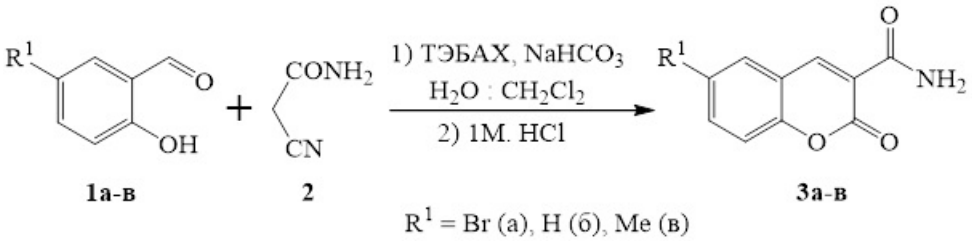
Производные кумарина – это крупная группа биологически активных веществ растительного и синтетического происхождения, обладающих широким спектром действия. Так, важнейшая группа непрямых антикоагулянтов является производными 4-гидроксикумарина. В настоящее время среди кумаринов обнаружены соединения, обладающие противотуберкулезным [1], противоопухолевым [2] и многими другими [3] биологическими эффектами.

С другой стороны, 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-оны являются соединениями, которые при взаимодействии с нуклеофильными агентами приводят к различным ациклическим (производные малонамовых кислот) и гетероциклическим (азолы, азины) системам. В представленной работе приведены результаты исследования методов получения и реакционной способности 1,3-оксазинов, содержащих кумариновый фрагмент, с целью получения новых биологически активных соединений.

Обсуждение результатов

Для синтеза целевых 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов удобно применять реакцию соответствующих амидов карбоновых кислот с малонилхлоридами [4]. Необходимые для реакции кумарин-3-карбоксамиды **3а-в** получали по модифицированной литературной методике [5] (схема 1).

*Схема 1. Получение кумарин-3-карбоксамидов **3а-в***



1а-в **2** **3а-в**

R^1 = Br (а), H (б), Me (в)

Взаимодействие полученных кумарин-3-карбоксамидов **3а-в** с метилмалонилхлоридом **4** проводили в среде апротонных растворителей (тетрахлорметан, бензол, дихлорэтан, ацетонитрил) при температуре их кипения (схема 2). Оптимальным растворителем для данного процесса следует признать ацетонитрил, в котором реакция завершается за 2-3 часа, выход целевых 1,3-оксазинов **5а-в** составил 76-84%.

1,3-Оксазины **5а-в** обладают аномально низкой устойчивостью по отношению к воде. Так, при хранении продуктов **5а-в** на воздухе наблюдалось их превращение в кислоты **6а-в** в течение 10-12 суток под действием атмосферной влаги. Оксазины **5а-в** так же легко (при комнатной температуре) взаимодействуют и с этанолом (схема 3), образуя эфиры замещенных малонамовых кислот **7а-в**, выделенные с выходами 87-94%.

В ходе дальнейших исследований также было установлено, что при взаимодействии 1,3-оксазинов **5а-в** с гидразином или фенилгидразином в уксусной кислоте преимущественным местом атаки последних становится положение 2 оксазинового цикла соединений **5а-в** с образованием в конечном итоге кумаринил-1,2,4-триазолов **8а-в** и **9а-в** с выходами 72-89 % (схема 4).

*Схема 2. Получение 4-гидрокси-5-метил-2-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-6Н-1,3-оксазин-6-онов **5а-в***

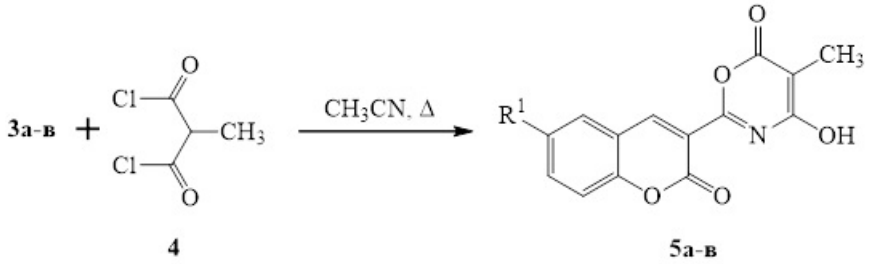


*Схема 3. Взаимодействие 4-гидрокси-5-метил-2-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-6Н-1,3-оксазин-6-онов **5а-в** с О-нуклефильными агентами*

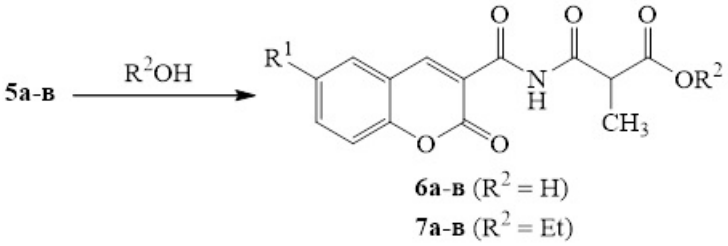
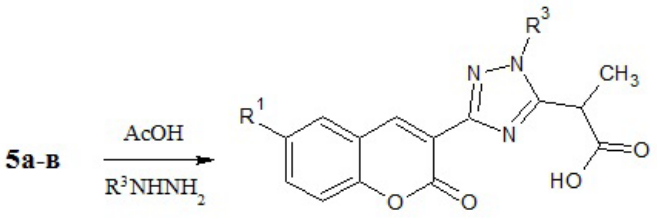


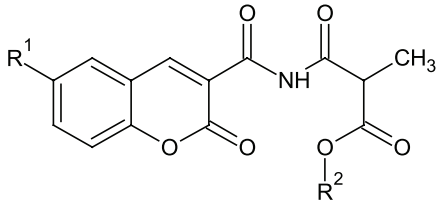
*Схема 4. Взаимодействие 4-гидрокси-5-метил-2-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-6Н-1,3-оксазин-6-онов **5а-в** с бинуклеофильными агентами*

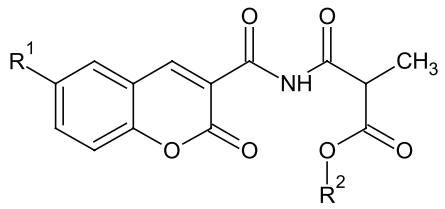
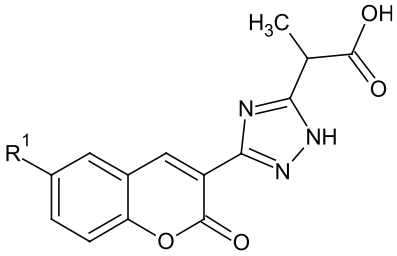
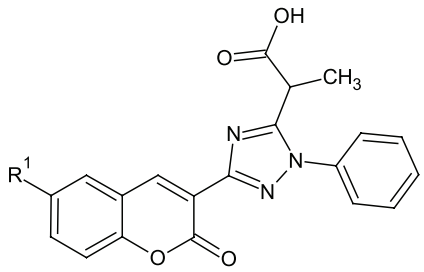


Для предсказания возможных видов биологической активности синтезированных соединений была использована программа PASS (таблица 1). Из данной таблице видно, что полученный ряд соединений потенциально обладает широким спектром биологического действия.

Таблица 1.

Биологическая активность синтезированных производных 4-гидрокси-5-метил-2-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-6Н-1,3-оксазин-6-она

Группа веществ	Вероятность	Биологическая активность
 R^1 = H, Me R^2 = H, Et	0,710-0,820	Ингибиторы метилентетрагидрофолатредуктазы
	0,690-0,800	Лечение фобических расстройств

Группа веществ	Вероятность	Биологическая активность
 R^1=Br R^2 = H, Et	0,510-0,550	Противоуремическое действие
 R^1 = H, Me, Br	0,680-0,750	Ингибиторы гистидинкиназы
	0,640-0,800	Противоуремическое действие
	0,760-0,800	Ингибиторы экспрессии HIF1A
 R^1 = H, Me, Br	0,710-0,780	Противовоспалительное действие
	0,670-0,800	Ингибиторы экспрессии HIF1A

Вывод

Таким образом, нами впервые синтезирован ряд 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов, содержащих кумариновый заместитель в положении 2 цикла. Показано, что взаимодействие этих оксазинов с нуклеофильными агентами приводит к неизвестным ранее производным кумарина с фрагментами малонамовой кислоты и 1,2,4-триазола. Исходя из результатов, полученных с помощью программы PASS, можно предположить, что полученные соединения обладают противомикробной и противовоспалительной активностью.

Литература

1. Keri R.S., Sasidhar B.S., Nagaraja B.M., Santos M.A. Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents // Eur. J. Med.

Chem. 2015. Vol. 100. P. 257.

2. Emami S., Dadashpour S. Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 102. P. 611.

3. Jayashree B.S., Nigam S., Pai A., Chowdary P.V.R. Overview on the recently developed coumarinyl heterocycles as useful therapeutic agents // Arab. J. Chem. 2014. Vol. 7. N 6. P. 885.

4. Чернов Н.М., Яковлев И.П., Захс В.Э., Семакова Т.Л., Ксенофонтова Г.В. Взаимодействие 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с гуанидином – путь к новым производным 1,3,5-триазина // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 11. С. 1837.

5. Brufola G., Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F. Simple and efficient one-pot preparation of 3-substituted coumarins in water // Heterocycles. 1996. Vol. 43. N 6. P. 1257.

SUMMARY

SEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS AMONG DERIVATIVES OF 4-HYDROXY-5-METHYL-2-(2-OXO-2H-CHROMEN-3-YL)-6H-1,3-OXAZIN-6-ONES

Philippova P.V., 3rd year student
Chernov N.M., 3rd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the series of experiments we have developed the synthesis of 4-hydroxy-5-methyl-2-(2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)-6*H*-oxazin-6-ones. It was also studied their interaction with nucleophilic agents and predicted their biological activity.

***Keywords**:* coumarin, 1,3-oxazine, biological activity.

REFERENCES

1. Keri R.S., Sasidhar B.S., Nagaraja B.M., Santos M.A. Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 100. P. 257.

2. Emami S., Dadashpour S. Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 102. P. 611.

3. Jayashree B.S., Nigam S., Pai A., Chowdary P.V.R. Overview on the recently developed coumarinyl heterocycles as useful therapeutic agents // Arab. J. Chem. 2014. Vol. 7. N 6. P. 885.

4. Chernov N.M., Yakovlev I.P., Zakhs V.E., Semakova T.L., Ksenofontova G.V. Reaction of 4-Hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with Guanidine. Synthesis of New 1,3,5-Triazine Derivatives // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 11. P. 2578.

5. Brufola G., Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F. Simple and efficient one-pot preparation of 3-substituted coumarins in water // Heterocycles. 1996. Vol. 43. N 6. P. 1257.

РЕАКЦИИ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИ-4-ОКСОПИРИМИДИН-5-КАРБАЛЬДЕГИДОВ С НЕКОТОРЫМИ N-НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Юраков А.М., студент 4 курса
Руководители: ассистент **Потапова А.Э.,** доц. **Щеголев А.Е.**
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14

E-mail: yurakoff.andrei@yandex.ru

Изучены реакции 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегидов с некоторыми N-нуклеофильными реагентами и описаны свойства полученных соединений.

Ключевые слова: *6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегид, бензгидразид, семикарбозид, тиосемикарбозид.*

Производные пиримидина являются весьма значимым и интересным направлением в химии лекарственных и биологически активных соединений. Одной из причин заинтересованности в изучении новых производных данного ряда соединений является их высокое биологическое сродство к организму человека, что обусловлено большим количеством производных пиримидина природного происхождения, таких как: цитозин, тимин, урацил, витамин В1, коферменты. Наиболее известными примерами таких лекарственных средств являются фторурацил, зидовудин, пентоксил, диоксиметилтетрагидропиримидин, тегафур, фторофур, производные барбитуровой кислоты.

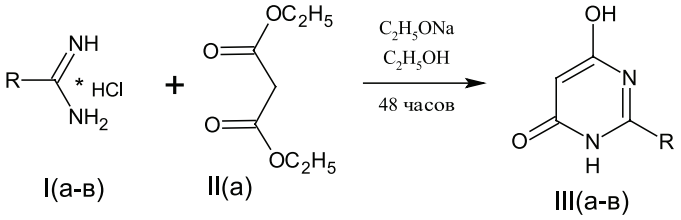
Поэтому разработка эффективных методов получения производных 2-замещенных 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегидов, изучение их строения, свойств и биологической активности является актуальным.

Целью исследования стало получение новых биологически активных соединений путём взаимодействия 2-замещённых 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегидов с N-нуклеофильными реагентами.

Экспериментальная часть

Предварительно была проведена реакция формилирования для гидроксипиримидинов, заранее полученных реакцией конденсации гидрохлоридов амидинов с малоновым эфиром по типу [3+3] (Схема 1.). Формилирование вели по известному методу Вильсмайера–Хаака [1], в оптимизированных условиях, а именно: среде безводного бензола при температуре 60^0 С с выдержкой в течении 45 минут (Схема 2). Получившийся продукт выделяли и перекристаллизовывали из спирта. Конечный продукт представляет собой кристаллическое вещество желто-оранжевого цвета. Выход в реакции составляет 76-84%.

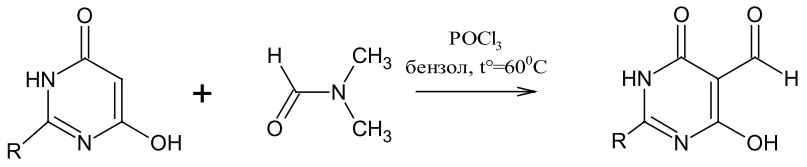
Схема 1. *Синтез 2-замещённых 6-гидрокси-4-оксопиримидинов*



I(а-в) II(а) III(а-в)

R=CH_3(а),Ph(б),H(в)

Схема 2. *Формилирование 2-замещённых 6-гидрокси-4-оксопиримидинов по методу Вильсмайера-Хаака*



III(а-в) IV(а-в)

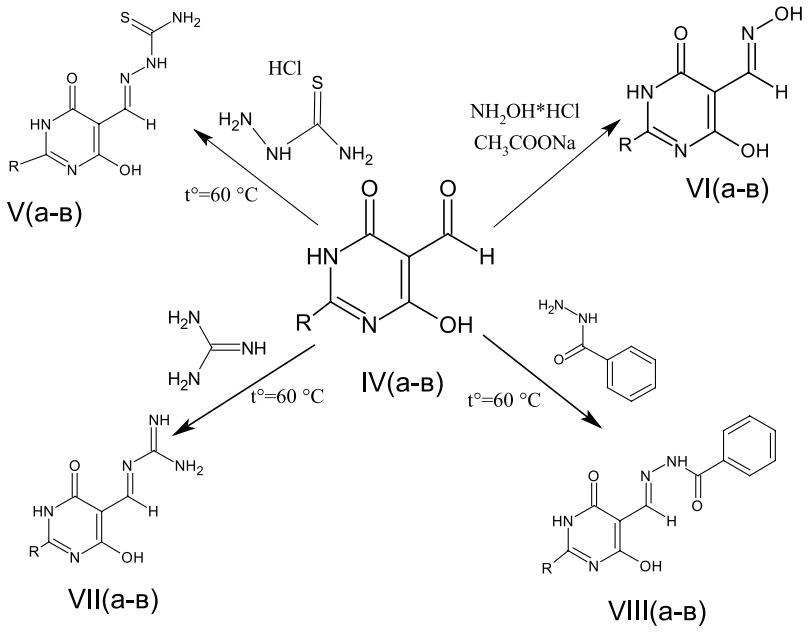
R=CH_3(а),Ph(б),H(в)

После получения ряда 2-замещенных 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегидов проводили реакции с нуклеофильными реагентами (Схема 3). Была проведена работа по подбору оптимальных условий для ведения реакций данного ряда соединений с N–нуклеофильными реагентами, в результате чего было установлено, что реакцию с гидроксиламином целесообразнее проводить в среде метанола при температуре 60^0 С с добавлением в качестве катализатора небольшого количества ацетата натрия с выдержкой в 45 минут. Реакция с семикарбазидом идёт с наибольшим выходом в тех же условиях, но с добавлением в качестве катализатора небольшого количества соляной кислоты с выдержкой 45 минут. Реакция с гуанидином и бензгидразидом проводилась в среде метанола при 60^0 С с выдержкой в течение 50 минут.

Очистку конечных продуктов проводили перекристаллизацией из метанола.

Для ряда полученных соединений нами был проведен первичный скрининг их биологической активности в программе PASS, который показал, что продукты взаимодействия исходных пиримидинов с гидроксиламином и гуанидином могут с большой вероятностью проявлять противовирусную и противоопухолевую активность. Соединения пиримидинов с семикарбазидом и бензгидразидом могут проявлять противовирусную, противоопухолевую и антибактериальную активность.

Схема 3. *Реакции 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегидов с N-нуклеофильными реагентами*



Исходя из полученных данных можем заключить, что синтез и изучение соединений производных 2-замещенных 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегидов с N-нуклеофильными реагентами является перспективным направлением, так как данные соединения могут обладать широким спектром биологической активности.

Заключение

Получен ряд 2-замещенных6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегидов. Подобраны оптимальные условия реакции 2-замещенных 6-гидрокси-4-оксопиримидин-5-карбальдегидов с рядом N-нуклеофилов, доказано строение полученных соединений. Проведен первичный скрининг биологической активности полученных производных пиримидинов, показана высокая вероятность антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой активностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марков, В. И. Синтез и формилирование замещённых 2-спмропиримидин-4онов и родственных им соединений/ В. И. Марков, О. К. Фарат, С.А. Варениченко, Е.В. Великая, Р.И. Зубатюк, О.В. Шишкин. Химия гетероциклических соединений – 2013 г. – №8 – С. 1244-1252.

SUMMARY

THE REACTION OF 2-SUBSTITUTED 6-HYDROXY-4-OXOPYRIMIDINE-5-CARBALDEHYDES WITH SOME N-NUCLEOPHILIC REAGENTS.

Yurakov A. M., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Petersburg, 197379, Russian Federation

The study of reactions of 6-hydroxy-4-oxopyrimidine-5-carbaldehydes with some N-nucleophilic reagents and the description of the properties of the obtained compounds.

Keywords: 6-hydroxy-4-oxopyrimidine-5-carbaldehyde, benzhydrazide, semicarbazide, thiosemicarbazide.

REFERENCES

1. Markov V. I. Synthesis and formylation of substituted 2-spiroperidol-4онов and related compounds/ V. I. Markov, O. K. Farat, S. A. Varenichenko, E. V. Velikaia R. I. Zubatyuk, O. V. Shishkin. Chemistry of heterocyclic compounds, 2013. – №8 – P. 1244-1252.

Новости GMP

Приглашаем к сотрудничеству!

FEDA s.r.o.
г. Прага, Чешская Республика

тел. +420 603271178
info@gmpnews.ru



Новости и события

- о строительстве и модернизации фармпроизводств
- о современных фармацевтических предприятиях
- об эффективных и безопасных лекарствах
- о переходе на стандарты GMP



www.gmpnews.ru

СЕКЦИЯ 3. ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В БИОТЕХНОЛОГИИ

РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ГРИБА-ПРОДУЦЕНТА A. NIGER С ЦЕЛЬЮ УВЕЛИЧЕНИЯ СИНТЕЗА ЦЕЛЕВОГО ПРОДУКТА ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ

Алексеев К.В., аспирант 4-го года обучения
Руководитель: **Комов В.П.**, проф., д.б.н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14

E-mail: kamil.alexeev@pharminnotech.com

На основе полученных в ходе исследования данных разработаны стратегии генетической модификации гриба-продуцента лимонной кислоты *A. niger* штамма Л–4 (ВКПМ F–171) с целью увеличения его продуктивности по критерию биосинтеза целевого продукта.

Ключевые слова: *цитратсинтаза, Aspergillus niger, генная инженерия, биотехнология, лимонная кислота.*

Цитратсинтаза (ЦС) – ключевой фермент цикла лимонной кислоты, именно она катализирует реакцию синтеза цитрата, и было бы логичным предположить, что увеличение количества фермента в митохондриях клеток приведет к желаемому результату – сверхсинтезу цитрата. Однако оказалось, что это не так [1], ряд исследований показал, что в процессе биосинтеза цитрата имеется три основных контрольных этапа: 1) поглощение гексоз и/или их фосфорилирование, 2) цитрата из митохондрий, 3) элиминация цитрата из клеток через цитоплазматическую мембрану.

С точки зрения модификации и улучшения штамма, данная информация играет решающую роль, так как амплификация генов, кодирующих белки, задействованные в этих этапах, должна привести к увеличению выхода лимонной кислоты. Помимо этого, имеется еще один подход к генной модификации, а именно элиминация систем контроля по принципу обратной связи в процессе углеродного метаболизма, что позволит избежать ингибирования некоторых важных ферментов (гексокиназы, к примеру) обмена глюкозы в ходе ферментации лимонной кислоты [2].

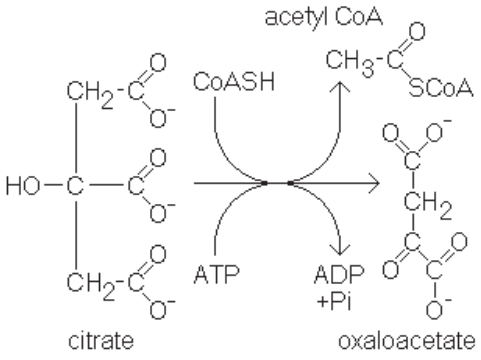


Рис. 1. Реакция, катализируемая ферментом цитратлиазой

Однако подходы к улучшению штамма-продуцента на этом не исчерпываются. В клетках имеется также фермент, цитратлиаза, ответственная за распад лимонной кислоты. Реакция, катализируемая этим энзимом, представлена на рис. 1. Предполагается, что некоторая часть цитрата, выходящего из митохондрий, подвергается распаду под воздействием данного фермента, это наводит на мысль, что ингибирование данного фермента приведет к увеличению выхода лимонной кислоты. Это может быть достигнуто посредством внедрения в клетки гриба микроРНК, специфичных к мРНК транскриптам цитратлиазы, что позволит заблокировать трансляцию, т.е. синтез белков цитратлиазы, а это в свою очередь приведет к уменьшению распада цитрата.

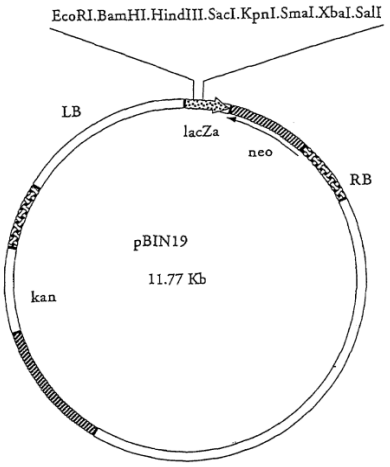


Рис. 2. Пример внедряемой генетической конструкции – плазмида pBIN19

Амплификационные подходы, направленные на введение генов из других видов или увеличение копий генов, кодирующих ферменты углеродного обмена (гексо- и глюкокиназ) [2]; транслоказ, ответственных за выброс цитрата из митохондрий в цитозоль и далее во внеклеточное пространство. Это возможно реализовать посредством введения в клетки гриба-продуцента генетических конструкций. Поставленную задачу можно решить с помощью классической методики введения плазмидных конструкций в протопласты, полученные из клеток гриба, обработанных специальными реагентами, удаляющими плотную клеточную стенку. Однако данный подход является сложным в методическом плане и трудоемким, к тому же получение лабильных протопластов и длительный процесс регенерации клеточной стенки ведет к чрезвычайно низкому выходу жизнеспособных трансформантов. Поэтому для решения задачи по введению генетических конструкций в клетки гриба, при обработке литературных данных, нами была обнаружена инновационная методика трансформации с использованием *Agrobacterium tumefaciens* (Agrobacterium-mediated transformation method – AMTM). *Agrobacterium tumefaciens* изначально использовалась для трансформации клеток растений, однако недавно было обнаружено, что данный вид бактерий способен переносить генные конструкции в клетки дрожжей и мицелиальных грибов, в т.ч. *A. niger* [3]. Пример такой генетической конструкции, внедряемой в клетки гриба *A. niger* посредством *Agrobacterium tumefaciens,* показан на примере плазмиды pBIN19 (рис. 2). Главными преимуществами данной методики являются отсутствие необходимости в получении протопластов клеток, внедрение как правило одной копии плазмиды в геном гриба, а также облегченный скрининг трансформантов с помощью антибиотических маркеров.

Таким образом, были обозначены основные стратегии генной модификации гриба-продуцента *A. niger* с целью повышения его продуктивности по критерию лимонной кислоты, а также разработаны методические подходы к решению задач, направленных на реализацию данного концепта.

Заключение

Все полученные в ходе исследований данные в конечном счете позволят реализовать одно из направлений обозначенных выше стратегий генной модификации гриба-продуцента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ruijter G.J.G., Panneman H., Xu D.B., Visser J. Properties of *Aspergillus niger* citrate synthase and effects of citA overexpression on citric acid production. // *FEMS Microbiol Lett*. – 2000; Vol. 184: 35-40.

2. Panneman H., Ruijter G.J., van den Broeck H.C., Visser J. Cloning and biochemical characterisation of *Aspergillus niger* hexokinase – the enzyme is strongly inhibited by physiological concentrations of trehalose 6-phosphate. // *Eur J Biochem*. – 1998; Vol. 258 (1): 223-232.

3. Park S. Improved Transformation of the Filamentous Fungus *Aspergillus niger* Using Agrobacterium tumefaciens. // *Korean J Mycol*. – 2001; Vol. 29(3): 132-134.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE STRATEGY FOR GENETIC MODIFICATION OF FUNGUS-PRODUCER A. NIGER TO INCREASE THE SYNTHESIS OF THE TARGET PRODUCT, CITRIC ACID

Alekseev K.V., 4th year post-graduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Based on the data obtained in the study the strategies for the genetic modification of the *A. niger* fungus-producer of citric acid strain L–4 (VKPM F–171) were developed in order to increase its productivity by the criterion of the target product biosynthesis.

Keywords: citrate synthase, Aspergillus niger, genetic engineering biotechnology, citric acid.

REFERENCES

1. Ruijter G.J.G., Panneman H., Xu D.B., Visser J. Properties of *Aspergillus niger* citrate synthase and effects of citA overexpression on citric acid production. // *FEMS Microbiol Lett*. – 2000; Vol. 184: 35-40.

2. Panneman H., Ruijter G.J., van den Broeck H.C., Visser J. Cloning and biochemical characterisation of *Aspergillus niger* hexokinase – the enzyme is strongly inhibited by physiological concentrations of trehalose 6-phosphate. // *Eur J Biochem*. – 1998; Vol. 258 (1): 223-232.

3. Park S. Improved Transformation of the Filamentous Fungus *Aspergillus niger* Using Agrobacterium tumefaciens. // *Korean J Mycol*. – 2001; Vol. 29(3): 132-134.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ДЕФЕНСИНА КРЫСЫ RNP-1 ИЗ ЛЕЙКОЦИТОВ КРЫСЫ, ПОЛУЧЕНИЕ К НИМ ПОЛУКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Андреева Е.А.[1], студ. 4 года обучения

Руководители: **Янкелевич И.А.**[1,2] к.б.н., с.н.с.;

Кокряков В.Н.[2], д.б.н., проф.

[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

[2]ФБГНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

E-mail: Katya.Andreeva@pharminnotech.com

Разрабатывается способ выделения и очистки индивидуальной фракции антимикробного пептида крысы RatNP-1, с последующим получением к нему поликлональных антител.

Ключевые слова: *дефенсины, антимикробные пептиды.*

Дефенсины (от англ. defense – защита, оборона) – низкомолекулярные катионные амфипатические белки, богатые основными аминокислотами и шестью остатками цистеина, были открыты во второй половине XX века в результате поиска эндогенных антимикробных соединений лейкоцитов, обеспечивающих завершенность процесса фагоцитоза [1].

В микромолярных концентрациях дефенсины обладают широким спектром антибиотического действия на бактерии, грибы, простейшие, а также оболочечные вирусы. В более высоких миллимолярных концентрациях рассматриваемые соединения обычно проявляют цитотоксическую активность в отношении собственных нормальных и трансформированных клеток [2].

Дефенсины в низких концентрациях могут выполнять и другие функциональные свойства: влияние на дегрануляцию тучных клеток, связывание эндотоксина, модуляция активности ионных каналов и синтеза цитокинов, хемотаксическая, опсонизирующая и кортикостатическая активности, и т.д. [3]. В частности, было доказано, что введение экзогенного дефенсина RatNP-3 снижает индуцированное стрессом повышение концентрации кортикостерона в крови крыс через 30 минут после аппликации стресса [4].

Данная работа входит в блок исследований, посвященных изучению физиологических функций дефенсинов крыс. Особый интерес вызывает дефенсин крысы RatNP-1, показавший кортикостатическую активность как in vivo, так и in vitro [4, 5].

Экспериментальная часть

Целью данной работы является выделение в высокоочищенном виде дефенсина крысы RatNP-1 в количестве не менее 1 мг.

Дефенсин предполагается использовать для иммунизации кроликов с последующим выделением из гипериммунной сыворотки поликлональных антител (АТ) к дефенсину RatNP-1.

Получение АТ к дефенсину RatNP-1 имеет приоритетное значение для дальнейших исследований физиологических свойств дефенсинов, в частности АТ могут быть использованы для разработки иммуноферментной тест-системы (ИФА) по детекции дефенсина RatNP-1 в биологических жидкостях экспериментальных животных.

Для выделения дефенсинов была применена модификация стандартной схемы, используемой в отделе общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ» для выделения катионных пептидов.

На первом этапе данной работы из экссудатных лейкоцитов крыс была произведена экстракция пептидов 10 % уксусной кислотой (УК). После проведения трех последовательных экстракций было получено четыре экстракта: Э «0» (буфер, в котором хранились лейкоциты крыс), Э «1», Э «2», Э «3». Спектр белковых и пептидных молекул в полученных экстрактах оценивали методом электрофореза в кислой буферной среде (рис. 1).

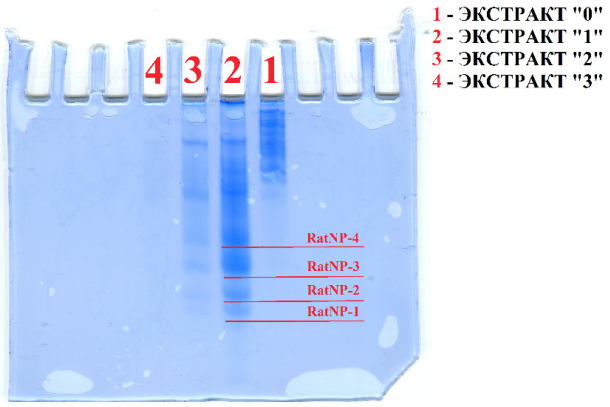


Рис. 1. Электрофореграмма экстрактов «0», «1», «2» и «3» из нейтрофильных гранулоцитов крыс

Из электрофореграммы видно, что основная часть дефенсинов извлекалась из клеток во время первой и второй экстракции (дорожка 2 и 3), на дорожках также наблюдаются полосы других белков и пептидов (балластные вещества). Экстракт «3» практически не содержит дефенсинов, поэтому выделение фракции дефенсинов из него не целесообразно.

Чтобы избавиться от балластных веществ с большой молекулярной массой, Э «1» и «2» подвергали утрафильтрации (УФ) через фильтр с номинально отсекаемой молекулярной массой 10 кДа (рис. 2).

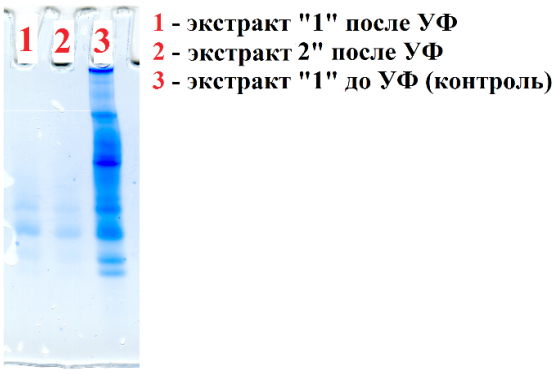


Рис. 2. Электрофореграмма ультрафильтратов экстрактов «1» и «2», прошедших УФ через мембрану YM-10

Из электрофореграммы видно, что в ходе УФ полученных экстрактов произошло отделение фракции дефенсинов от более крупных белковых молекул.

Следующий этап выделения и очистки пептидов осуществляется методом препаративного электрофореза, после которого концентрацию пептидов в полученных пробах оценивали спектрофотометрически при длине волны 280 нм. Степень разделения пептидов будет оценена на последующих этапах выделения.

Выводы

Получена тотальная фракция дефенсинов крысы.

Начата работа по разделению дефенсинов методом препаративного электрофореза.

Запланирована доочистка дефенсина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с последующей иммунизацией очищенным пептидом кроликов и выделением из гипериммунных сывороток очищенных АТ.

Получение очищенной фракции кортикостатического дефенсина RatNP-1 и антител к нему является приоритетной задачей, без выполнения которой невозможно установление физиологической роли дефенсинов в организме и механизмов реализации их активности.

ЛИТЕРАТУРА

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

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

3. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal / Yang D. [et al.]// Trends in Immunol. – 2002. – Vol. 23, № 6. – P. 291-296.

4. Янкелевич И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: дис. ... канд.биол. наук : 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина . – СПб.2014. – 147 с.

5. Rat Corticostatin R4: synthesis, disulfide bridge assignment, and in vivo activity / L.A. Cervini [et al.] // Peptides. – 1995. – Vol. 16, No. 5. – P. 837-842.

SUMMARY

SEPARATION AND PURIFICATION OF RAT DEFENSIN RATNP-1 FROM RAT LEUKOCYTES, OBTAINING HERETO POLYCLONAL ANTIBODIES

Andreeva E., student of 4 year of training

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,

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

We develop the method of separation and purification the individual fraction of rat antimicrobial peptide RatNP-1 and subsequent obtaining hereto polyclonal antibodies.

Keywords: defensins, antimicrobial peptides.

REFERENCES

1. Kokryakov V.N., Aleshina G.M., Shamova O.V., Orlov D.S., Andreeva Yu.V. Modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of the immunity / Kokryakov V. [et al.]// Med. Acad. Journ. – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 149-160.

2. Effects of antimicrobial peptides of neutrophils on tumor and normal cells in culture. / Shamova O. [et al.]// Tsitologiia. – 2007. – Vol. 49(12). – P. 1000-1010.

3. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal / Yang D. [et al.]// Trends in Immunol. – 2002. – Vol. 23, № 6. – P. 291-296.

4. Yankelevich I. Antimicrobial peptides as endogenous immunomodulators under stress conditions: dissertation for the degree of candidate of biological sciences: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. – St. Petersburg.2014. – P. 147.

5. Rat Corticostatin R4: synthesis, disulfide bridge assignment, and in vivo activity / L.A. Cervini [et al.] // Peptides. – 1995. – Vol. 16, No. 5. – P. 837-842.

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА НА БИОСИНТЕЗ ИМБРИЦИНА

Андреенко А.А., студ. 4 курса ФПТЛ
Руководитель: **Яковлева Е.П.,** д. биол. н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: nas.andreenko@Yandex.ru

Изучена продолжительность выращивания вегетативного посевного материала продуцента имбрицина *Streptomyces imbricatus* для стадии ферментации. Для определения готовности посевного материала для передачи на стадию ферментации оценена возможность использования ферментативной (дегидрогеназной) активности мицелия. Показано, что этот критерий является чувствительным и оперативным.

Ключевые слова: *продуцент, антибиотик имбрицин, вегетативный посевной материал, биомасса, дегидрогеназная активность.*

Любой биотехнологический процесс начинается со стадии получения (выращивания) посевного материала.

Выращивание посевного материала – одна из важнейших стадий в технологическом цикле культивирования микроорганизмов. Его состояние оказывает существенное влияние на рост и развитие продуцента, а также на последующий процесс синтеза целевых продуктов. Возможность получения высоких показателей в процессе биосинтеза зависит не только от наследственных особенностей микроорганизма, но и от условий его выращивания, состава посевной среды, возраста посевной культуры, её количества при передаче на стадию ферментации и т.д. [1]. Эти показатели, как правило, индивидуальны для каждого продуцента БАВ. Так, например, от возраста посевной культуры зависит биосинтез пенициллина, грамицидина С, тетрациклина, эритромицина, но практически не зависит образование окситетрациклина [2].

Задачей настоящего исследования явилось изучение влияния возраста посевного материала продуцента имбрицина на процесс ферментации.

Экспериментальная часть

Исследования проводили с культурой актиномицета *Streptomyces imbricatus* штамм ЛИА 0112/90 из коллекции кафедры биотехнологии. Культивирование продуцента проводили в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл, содержащих 50 мл посевной среды на лабораторной качалке при 220 мин$^{-1}$ и температуре 27± °С.

Состав посевной среды, г/л: соевая мука – 10,0; глюкоза – 10,0; NaCl – 5,0; $CaCO_3$ – 1,0; pH до стерилизации – естественный.

Оценку дегидрогеназной активности мицелия продуцента имбрицина определяли следующим образом: к 5 мл вегетативного посевного материала приливали 1 мл 0,01 % водного раствора метиленового синего. Смесь перемешивали и время обесцвечивания красителя определяли по секундомеру для посевного материала различного возраста [3].

Количество биомассы в вегетативном посевном материале оценивали весовым методом – с помощью термогравиметрического инфракрасного Влагомера МА-15 фирмы «Sartorius». Сущность термогравиметрического метода заключается в определении потери массы вещества при его нагревании инфракрасными лучами. В этом процессе проба взвешивается до и после нагрева и затем рассчитывается разность между двумя значениями веса. Таким образом, с помощью этого прибора можно определить как содержание влаги в пробе так и вес абсолютно сухой биомассы.

Контроль за развитием вегетативного посевного материала является одним из наиболее важных на любом биотехнологическом предприятии, т.к. от его качественных характеристик зависят технологические показатели на следующей ключевой стадии ферментации.

При этом контролируются следующие показатели:

- микроскопическое строение гиф, структура клетки, характерные для конкретного продуцента БАВ;
- количество накопившейся биомассы в посевном материале;
- уровень pH в пробе вегетативного посевного материала;
- «стерильность» – отсутствие посторонней микрофлоры,

В связи с этим на первом этапе исследований изучали динамику накопления биомассы в вегетативном посевном материале продуцента имбрицина, продолжительность выращивания которого изменяли от 20 до 72 часов. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количество биомассы и дегидрогеназная активность вегетативного посевного материала разного возраста у продуцента имбрицина *Streptomeces imbricatus*

Время выращивания посевного материала, час	Масса сухого мицелия, мг/100 мл	Время обесцвечивания метиленового синего, мин.
20	110,0 ± 15,3	38
30	190,0 ± 12,8	20
40	380,0 ± 11,7	8
48	520,0 ± 10,5	3
54	517,0 ± 9,2	9
60	490,0 ± 11,6	17
72	310,0 ± 15,5	32

Как следует из представленных данных, количество биомассы в вегетативной культуре постепенно возрастает и достигает максимального значения к 48-50 часам, затем рост замедляется и сохраняется на одном уровне до 60 часов, незначительно снижаясь только к 72 часам культивирования.

Качество посевного материала определяется не только его интенсивным развитием и накоплением достаточного количества мицелия, но и важно чтобы он передавался на стадию ферментации в физиологически активном состоянии. Возникает необходимость найти объективный критерий, позволяющий быстро оценивать качество посевного материла на всех стадиях его развития. Таким критерием, как считают некоторые исследователи, является окислительно--восстановительная (дегидрогеназная) активность культуры, которая характеризует интенсивность дыхания и ферментативную активность мицелия микроорганизма [3]. Она определяется по времени обесцвечивания вегетативным мицелием красителя метиленового синего. Такой критерий оценки качества посевного материала является наиболее чувствительным, оперативным и достаточно точным.

Проведены эксперименты по оценке дегидрогеназной активности вегетативного мицелия *Streptomyces imbricatus*, выращенного на посевной питательной среде. Определение ферментативной активности проводили в динамике роста вегетативной культуры, отбирая пробы через определенные промежутки времени. Данные представлены в таблице.

Из данных, представленных в таблице видно, что наибольшей ферментативной активностью обладает вегетативный мицелий 48-часового возраста, у него время обесцвечивания раствора метиленового синего было наименьшим и составляло 3 минуты. Более молодой (20-30 часов) и старый мицелий (60-72 часа) обладал и более низкой физиологической активностью, о чем свидетельствуют высокие значения времени обесцвечивания красители – от 20 до 35 минут. Данные по ферментативной активности вегетативного посевного материала разного возраста согласуются с результатами экспериментов по количеству биомассы, которая накапливается в нем в зависимости от продолжительности глубинного культивирования. Действительно, 48-часовой вегетативный мицелий, обладающий наибольшей дегидрогеназной активностью, образовывал к этому времени и максимальное количество биомассы. Эти два показателя – накопление достаточного количества мицелия в посевном материале и его дегидрогеназная активность могут характеризовать его готовность к передаче на следующую стадию – стадию ферментации.

Вывод

Качественный посевной материал продуцента имбрицина *Streptomyces imbricatus,* готовый к передаче на стадию ферментации, получают при выращивании актиномицета в течение 48 часов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: / Н.С.Егоров. – М.: Изд-во МГУ; Наука, 2014. – 528 с.

2. Лурье, Л.М. Уточнение условий выращивания посевного материала в процессе биосинтеза пенициллина. Лурье Л.М., Левитов М.М // Проблемы антибиотиков. – 2010, Т.16,. № 3, – с. 36-45.

3. Лосев В.В. Окислительно-восстановительная активность мицелия как критерий оценки качества инокулята при биосинтезе гентамицина Лосев В.В., Котленска П.В., Цонева Д.П., Лазникова Т.Н. // Антибиотики и химиотерапия. – 2003, № 5, с. 563-568.

SUMMARY

EFFECT OF THE QUALITY OF INOCULUM CULTIVATION ON BIOSYNTHESIS OF ANTIBIOTIC IMBRICIN

AndreenkoA.A. – 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmacentical Academy

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

The time of organism growth on imbricin biosynthesis by *Streptomyces imbricatus* was studied. For detection readiness vegetable inoculum on biosynthetic process was estimated the possibility using enzyme activity (degidrogenase). It was shown that this criteria is very operative and sensitive.

Keywords: producentis, antibiotic imbricin, vegetable inoculum, mycelium, degidrogenase activity.

REFERENCES

1. Egorov N.S. Foundation study by antibiotic: Egorov N.S. – M.: publish. MGU; Sience, 2014. – 528 p.

2. Lurie L.M. Condition of organism growth vegetable inoculum on biosynthetic process by penicillin. Lurie L.M., Levitov M.M. // Problem by antibiotic – 2010, T.16. № 3. – p. 36-45.

3. Losev B.B. Ensyme oxydise activity mycelium as criteria estimate for quality vegetable inoculum for biosynthesis by gentamicin. Losev B.B., Kotlenska P.B., Tsoneva D.P., Lasnicova T.N. // Antibiotics and himoterapia. – 2003, № 5, p. 563-568.

МИКРОФЛЮИДНЫЕ СИСТЕМЫ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДУКЦИИ И ИНГИБИРОВАНИЯ АНГИОГЕНЕЗА

Артеменко М.Р., студ. 6 курса

Руководитель: **Трашков А.П.**, канд. мед. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, Российская Федерация

E-mail: shadow_ii@list.ru

Развитие классических моделей *in vivo* и *in vitro* для исследования ангиогенеза, начавшись в прошлом столетии, интенсивно продолжается и в настоящее время. Использование литографических технологий позволяет реализовать новые подходы к созданию моделей *in vitro*, примером могут служить микрофлюидные системы и системы типа «орган-на-чипе».

Ключевые слова: *ангиогенез, микрофлюидные системы, орган-на-чипе.*

Первые наблюдения ангиогенеза *in vitro* были произведены более 30 лет назад. При длительном наблюдении линии капиллярных эндотелиоцитов исследователи обнаружили спонтанную организацию клеток культуры в капилляроподобные структуры. С практической точки зрения в идеальной модели *in vitro* должны последовательно и максимально адекватно протекать этапы развития сосуда от прорастания из эндотелиальной стенки к окончательному формообразованию, созреванию и установлению стабильных связей с системой функционирующих сосудов. Существующие модели способны адекватно описать не более одного из этапов ангиогенеза. Используя гелевую матрицу (Матригель (Matrigel), коллаген, фибрин), для создания трёхмерной структуры канальцев, можно с высокой точностью воссоздать условия, в которых происходит формирование канальцев в организме животного или человека. Наиболее часто используется

модель-сэндвич, состоящая из чередующихся слоёв эндотелиальных клеток и слоёв матрицы. Модели *in vitro* часто используются для получения количественных характеристик интенсивности ангиогенеза. В процессе ангиогенеза эндотелиальные клетки стимулируют деградацию базальной мембраны и мигрируют в периваскулярную строму по градиенту факторов-индукторов ангиогенеза. Трансфильтрационные исследования на модифицированной камере Бойдена [3] часто используются для количественной оценки миграционной активности эндотелиальных клеток. В ряде работ исследуется влияние различных комбинаций ангиогенных и антиангиогенных факторов на формирование сосудистого русла в условиях перфузируемой сети кровеносных сосудов [4].

Естественным продолжением использования трёхмерных моделей *in vitro* для исследования ангиогенеза является использование микрофлюидных систем, изготовленных методом лазерной или электронной литографии. В настоящее время подобные системы широко применяются для моделирования физиологических и биохимических процессов в различных органах и тканях человека, а также при исследовании поведения различных клеточных линий, формирующих в микрофлюидной системе различные органы или ткани, в контексте их взаимодействия, максимально приближенного к физиологическим условиям.

Примером использования устройств с трёхмерной структурой капиллярного русла для исследования ангиогенеза может служить трёхмерная модель метаболически активной стромы размером около 1 мм^3 [6]. Использование подобных методов позволяет выращивать из клеточной культуры тканеподобную структуру с заданной морфологией. К недостаткам подхода можно отнести невозможность его использования для исследования процессов тубулогенеза (образования капиллярного русла).

Экспериментальная часть

Нами разработан чип для исследования комбинированного влияния ангиогенных и антиангиогенных факторов на образование микрососудистого русла. Дизайн системы был разработан на основании анализа результатов применения подобных чипов в исследованиях ангиогенеза [1][2][5]. Камера для клеток (синий цвет) (см. рис. 1), в которой обеспечиваются необходимые условия для обеспечения необходимых параметров среды за счёт проточной системы, отделена от смесительной камеры (зелёный цвет) камерой (красный цвет), заполняемой гелем (Матригель). В смесительную камеру входят семь каналов, в каждый из которых подаётся тот или иной фактор. Концентрация смеси факторов в смесительной камере задаётся напором в каждом из приточных каналов или близостью участка подачи фактора в системе. Наблюдение за образованием микроциркуляторного русла производится с использованием микроскопа и камеры, снимающей изображение с периодичностью в несколько минут. Температурный режим и параметры газовой смеси обеспечиваются за счёт системы термостатирования и CO_2 инкубатора, совмещённого с микроскопом.

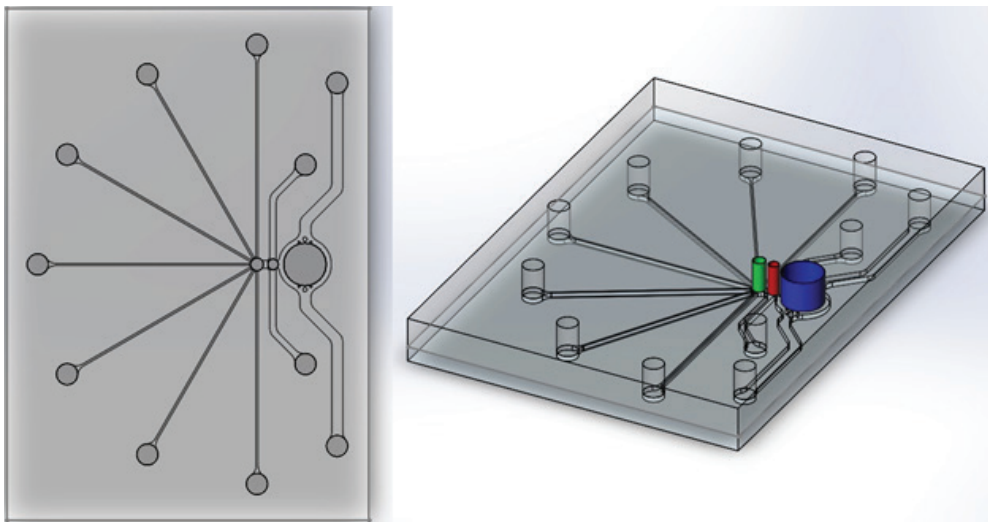


Рис. 1. Микрофлюидная система для исследования активности сочетанного воздействия индукторов и ингибиторов ангиогенеза

Выводы

Разработанная микрофлюидная система сочетает в себе все положительные стороны моделей *in vivo* (возможность исследования влияния различных факторов и их комбинаций, воздействующих на процесс ангиогенеза; учитывание влияния сосудистого микроокружения) и *in vitro* (минимизация использования лабораторных животных, относительная дешевизна метода). Микрофлюидные системы открывают большие возможности для доклинических исследований лекарственных средств, в частности, обладающих активностью в отношении эндотелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baker B.M. et al. Microfluidics embedded within extracellular matrix to define vascular architectures and pattern diffusive gradients. // Lab Chip. 2013. Т. 13. № 16. С. 3246-52.

2. Bischel L.L. et al. Tubeless microfluidic angiogenesis assay with three-dimensional endothelial-lined microvessels. // Biomaterials. 2013. Т. 34. № 5. С. 1471-7.

3. Boyden S. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. // J. Exp. Med. 1962. Т. 115. С. 453-466.

4. Duinen V. van et al. Microfluidic 3D cell culture: from tools to tissue models // Curr. Opin. Biotechnol. 2015. Т. 35. С. 118-126.

5. Kim C. et al. A quantitative microfluidic angiogenesis screen for studying anti-angiogenic therapeutic drugs. // Lab Chip. 2015. Т. 15. № 1. С. 301-10.

6. Moya M.L. et al. In Vitro Perfused Human Capillary Networks // Tissue Eng. Part C Methods. 2013. Т. 19. № 9. С. 730-737.

SUMMARY

MICROFLUIDIC SYSTEMS IN STUDIES OF THE EFFECTIVENESS OF ANGIOGENESIS INDUCTION AND INHIBITION

Artemenko M.R., 6th year student

St. Petersburg state pediatric medical university;

2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation

The development of traditional models for *in vivo* and *in vitro* angiogenesis investigation began in the last century and continues intensively at the present time. Using of lithographic technologies allows creating the new *in vitro* models, such as microfluidic system and systems of «organ-on-chip» type.

Keywords: angiogenesis, microfluidic systems, organ-on-chip.

REFERENCES

1. Baker B.M. et al. Microfluidics embedded within extracellular matrix to define vascular architectures and pattern diffusive gradients. // Lab Chip. 2013. Т. 13. № 16. С. 3246-52.

2. Bischel L.L. et al. Tubeless microfluidic angiogenesis assay with three-dimensional endothelial-lined microvessels. // Biomaterials. 2013. Т. 34. № 5. С. 1471-7.

3. Boyden S. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. // J. Exp. Med. 1962. Т. 115. С. 453-466.

4. Duinen V. van et al. Microfluidic 3D cell culture: from tools to tissue models // Curr. Opin. Biotechnol. 2015. Т. 35. С. 118-126.

5. Kim C. et al. A quantitative microfluidic angiogenesis screen for studying anti-angiogenic therapeutic drugs. // Lab Chip. 2015. Т. 15. № 1. С. 301-10.

6. Moya M.L. et al. In Vitro Perfused Human Capillary Networks // Tissue Eng. Part C Methods. 2013. Т. 19. № 9. С. 730-737.

ИССЛЕДОВАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛИГАНДОВ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ПОВЕРХНОСТНОГО ПЛАЗМОННОГО РЕЗОНАНСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОКСИДА ГРАФЕНА

Афтеньева О.А., студентка 4 курса, Стебунов Ю.В., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Арсенин А.В.**, к.ф.-м.н., вед. научн. сотр.
Московский физико-технический институт (государственный университет),
лаборатория нанооптики и плазмоники
141707, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д.9, Российская Федерация

***E-mail**:* afteneva@phystech.edu

Разработаны высокочувствительные биологические сенсоры на основе оксида графена, предназначенные для исследования межмолекулярных взаимодействий с участием низкомолекулярных лигандов. Использование нового углеродного материала в качестве связующего слоя биосенсорного чипа позволило достичь увеличения чувствительности более чем в 10 раз по сравнению с коммерческими чипами на основе карбоксиметилированного декстрана.

Ключевые слова: *биосенсор, поверхностный плазмонный резонанс, оксид графена, аптамеры, аденозин.*

Безмаркерные биосенсоры на основе спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса (ППР) находят широко применение в фармакологических исследованиях биологических препаратов [1-2]. Данный метод позволяет получать константы скоростей биомолекулярных реакций, проходящих на детектирующей поверхности, что, в свою очередь, при исследовании прохождения реакций лиганда (кандидата в лекарственное средство) с различными мишенями позволяет получить данные об его фармакокинетических и фармакодинамических свойствах. Однако, применение безмаркерных биосенсоров в фармакологии ограниченно исследованием высокомолекулярных лигандов по причине недостаточной чувствительности метода. Увеличить чувствительность биодетектирования можно за счет более эффективной иммобилизации исследуемых молекул-мишеней. На данный момент используется два типа связующих слоев для детектирующих поверхностей: первый тип основан на самособирающихся слоях тиоловых молекул, а второй – на слоях гидрогелей [3]. Также продемонстрировано, что использование в качестве связующего слоя оксида графена позволяет повысить чувствительность биодетектирования при исследовании молекул различного размера [4].

Экспериментальная часть

В данной работе безмаркерные оптические биосенсоры были использованы для исследований межмолекулярных взаимодействий с участием низкомолекулярных лигандов. Для этого на поверхность сенсорного чипа были иммобилизованы аптамеры, короткие цепочки олигонуклеотидов, способные специфично взаимодействовать с аденозином, молекулярная масса которого 267 г/моль [5]. В проведенных экспериментах были использованы два типа чипов для биосенсора на основе ППР: коммерческие сенсорные чипы на основе связующего слоя из карбоксиметилированного декстрана толщиной 150 нм и сенсорные чипы на основе связующего слоя из оксида графена. Использование оксида графена позволило более чем в 10 раз увеличить количество адсорбированных на поверхность молекул аптамера по сравнению с коммерческими сенсорами. Чипы на основе оксида графена были созданы распылением водного раствора оксида графена концентрацией 5 мг/мл на поверхность золотой пленки толщиной 32 нм, находящейся на подложке из боросиликатного стекла. Далее производилась активация карбоксильных групп связующих слоев промыванием сенсорных чипов в проточной ячейке раствором 0.4 M 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и 0.1 M N-гидроксисукцинимида в 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоте при pH 6.0. На рисунке 1(A) приведено изменение сигнала, соответствующее активации карбоксильных групп и пропорциональное их количеству в рассмотренных связующих слоях. В связующем слое на основе оксида графена количество активированных карбоксильных групп в 14 раз выше, чем в связующем слое на основе карбоксиметилированного декстрана. Далее на поверхность сенсорных чипов были иммобилизованы молекулы аптамера, специфично связывающегося с аденозином и имеющего следующую последовательность аминокислот: 5’- /5AmMC6T/AC CTG GGG GAG TAT TGC GGA GGA AGG T -3’. На поверхность обоих типов сенсорных чипов аптамеры были

иммобилизованы промыванием сенсорного чипа в проточной ячейке биосенсора раствором аптамера с концентрацией 100 нМ в ацетатном буфере. Также на поверхность чипа на основе оксида графена аптамеры осаждались высушиванием капли раствора олигонуклеотидов. Для этого на предварительно активированный чип наносилось 10 мкл водного раствора аптамера концентрацией 0.3 мг/мл. Затем чип был помещен в вакуумный эксикатор до полного высыхания капли, после чего промыт деионизированной водой. Оставшиеся карбоксильные группы были деактивированы раствором этаноламина концентрацией 1 М. Для определения количества адсорбированных молекул аптамеров созданные сенсорные чипы промывались в проточной ячейке раствором олигонуклеотида, который является комплементарным к используемому аптамеру, концентрацией 100 нМ в фосфатном буфере. Результаты адсорбции представлены на рисунке 1(Б). Таким образом изменение сигнала биосенсора, соответствующее адсорбции комплементарного олигонуклеотида на сенсорные чипы на основе оксида графена, на которые аптамеры были предварительно адсорбированы двумя способами: в проточной ячейке и высушиванием капли с раствором аптамера, составили, соответственно: 2000 RU и 3900 RU. Адсорбция комплементарного олигонуклеотида на сенсорный чип на основе оксида графена и без аптамера составила 200 RU. Адсорбция комплементарного олигонуклеотида на коммерческий сенсорный чип на основе карбоксиметилированного декстрана не привела к заметному изменению сигнала биосенсора.

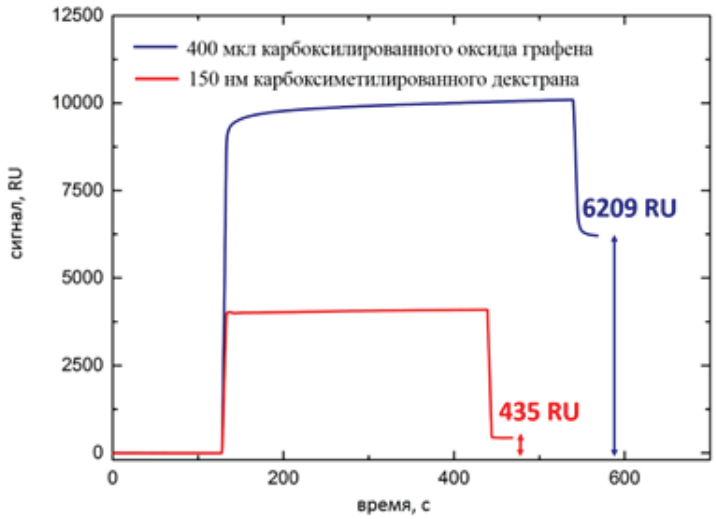


Рис. 1А. Активация карбоксильных групп на чипах с карбоксиметилированным декстраном и карбоксилированным оксидом графена

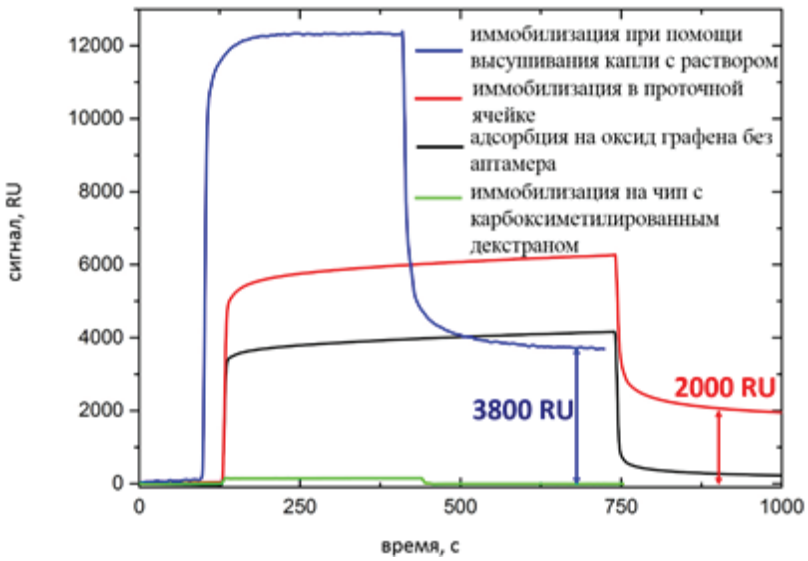


Рис. 1Б. Иммобилизация комплементарного аптамера на чипы с различными связующими покрытиями

Выводы

В работе были рассмотрены сенсорные чипы для безмаркерных оптических биосенсоров на основе связующего слоя из оксида графена, предназначенные для исследования межмолекулярных реакций с участием низкомолекулярных лигандов. Было показано, что количество карбоксильных групп, которые были использованы для иммобилизации молекул-мишеней, в сенсорных чипах на основе оксида графена в 14 раз больше, чем в сенсорных чипах на основе карбоксиметилированного декстрана. Количество молекул аптамера, иммобилизованных на поверхность сенсорного чипа на основе оксида графена при иммобилизации в проточной ячейке биосенсора и при высушивании капли раствора аптамеров в эксикаторе привело к изменениям сигнала биосенсора равным, соответственно, 2000 RU и 3900 RU. Адсорбция комплементарных к используемому аптамеру олигонуклеотидов на коммерческий биосенсорный чип на основе карбоксиметилированного декстрана не обнаружена.

ЛИТЕРАТУРА

1. FDA Guidance for Industry. Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. 2009.

2. FDA Guidance for Industry Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. 2012.

3. Schasfoort, R.B.M. and Tudos, A.J. Handbook of Surface Plasmon Resonance, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.

4. Stebunov Y.V. [et al.] Highly sensitive and selective sensor chips with graphene-oxide linking layer. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2015; 7(39): 21727-21734.

5. Nucleic Acid and Peptide Aptamers/ ed. by Günter Mayer – Springer Protocols: Methods in Molecular Biology V535. – New York: Humana Press, 2009. – 405 p.

SUMMARY

INVESTIGATION OF LOW MOLECULAR WEIGHT LIGANDS USING THE SPECTROSCOPY OF SURFACE PLASMON RESONANCE

Stebunov Y.V., 2nd year postgraduate student, Aftenieva O.A., 4th year student

Moscow institute of physics and technology (state university);

9, Institutskiy lane, Dolgoprudny, 141700, Russian Federation

Highly sensitive biosensors based on graphene oxide was developed for studying of intermolecular interactions involving small ligands. The usage of the new carbon material as a linking layer allowed to increase the sensitivity by more than 10 times in comparison with commercial chips based on carboxymethylated dextran.

Key words: biosensor, surface plasmon resonance, graphene oxide, aptamers, adenosine.

REFERENCES

1. FDA Guidance for Industry. Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. 2009.

2. FDA Guidance for Industry Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. 2012.

3. Schasfoort, R.B.M. and Tudos, A.J. Handbook of Surface Plasmon Resonance, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.

4. Stebunov Y.V. [et al.] Highly sensitive and selective sensor chips with graphene-oxide linking layer. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2015; 7(39): 21727-21734.

5. Nucleic Acid and Peptide Aptamers/ ed. by Günter Mayer – Springer Protocols: Methods in Molecular Biology V535. – New York: Humana Press, 2009. – 405 p.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СКРИНИНГ НОВЫХ ПРОДУЦЕНТОВ ПРИРОДНЫХ АНТИМИКОТИКОВ СРЕДИ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ГРИБОВ ПОРЯДКА *HYPOCREALES*

Баранова А.А.[1], асп. 1 года обучения, Ваапова С.Р.[2], студ. 4 курса, Трошина В.А.[2], студ. 4 курса
Руководители: **Садыкова В.С.**, в.н.с., д.б.н; **Коршун В.А.**, д.х.н.
[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе» РАН
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1, Российская Федерация
[2] ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

E-mail: anna916184@yandex.ru

Исследован спектр биологической активности и продуктивности на разных средах для микромицетов – продуцентов новых антимикотиков порядка *Hypocreales* родов *Acremonium, Emericellopsis* и *Trichoderma.* Отобран штамм *T. citrinoviride* ВКПМ F-1228, продуцирующий комплекс антибиотиков широкого спектра действия в отношении грибов и бактерий.

Ключевые слова: *Биологическая активность, антимикотики, пептаиболы.*

Снижение защитного статуса иммунной системы у пациентов, часто необоснованное использование антибиотиков, нередко довольно токсичных, развитие у возбудителей инфекций к ним резистентности, ухудшение экологической обстановки приводит к серьезным проблемам при лечении многих болезней существующими лекарственными препаратами. Поэтому необходимо постоянное совершенствование и разработка новых лекарственных средств, которые были бы более успешны в доставке, специфичности и эффективности действия, и одновременно менее токсичны и преодолевающие резистентность микробных возбудителей к антибиотикам.

Новые физиологически активные соединения обнаружены среди метаболитов штаммов родов *Acremonium, Emericellopsis*, *Cordyceps*, *Trichoderma* и ряда других, среди которых установлены продуценты новых мембранно-активных соединений – пептаиболов (триховиринов, трихорзинов, сузуказилинов), которые позволяют преодолеть антибиотикорезистентность возбудителей [Ajesh et al., 2009].

Экспериментальная часть

С целью поиска новых антимикотиков был проведен первичный скрининг 74 изолятов (из которых 48 относились к роду *Trichoderma, 16 – Acremonium* и 10 принадлежали к роду *Emericellopsis)*, выделенных из различных экстремальных экониш (зона арктической тундры, Сибирь, мангровые леса Вьетнама). Отобрано 6 штаммов рода *Trichoderma,* активных в отношении условно-патогенных грибов*: T.asperellum*, *T.gamsii*, *T.citrinoviride*, *T.harzianum*, *T.viride*, *T.konigii*, обладающих высокой фунгицидной активностью (зона подавления роста 25-30 мм) к патогенным грибам.

В дальнейшем для активных штаммов проводили подбор способов культивирования на средах: мальтакс-10, Сабуро и отходах крахмало-паточного цеха ЗАО «Завод премиксов № 1».

Подбор условий культивирования для увеличения синтеза антибиотических веществ показал, что максимальной активностью экстракты культуральной жидкости обладают при комбинированном способе культивирования штаммов, который можно рекомендовать для наращивания продуцента с целью выделения антибиотических веществ. Штаммы экскретировали антибиотические вещества в культуральную жидкость, этанольные экстракты из мицелия были неактивны, в таблице 1 представлены результаты антибиотической активности наиболее активных штаммов.

Таблица 1

Антибиотическая активность штаммов рода *Trichoderma*

Штаммы тест-микроорганизмов	Зоны подавления роста, мм в отношении штаммов							
	Мальтакс – 10 глубинное		Мальтакс – 10 комбинированное		Среда Сабуро		Отходы	
	346	*T. citrinoviride*	346	*T. citrinoviride*	346	*T. citrinoviride*	346	*T. citrinoviride*
B. coagulans 429	24,1±3,2	24±1,8	12,5±1	15±1,7	0	0	0	0

Штаммы тест-микроорганизмов	Зоны подавления роста, мм в отношении штаммов							
	Мальтакс – 10 глубинное		Мальтакс – 10 комбинированное		Среда Сабуро		Отходы	
	346	*T. citrinoviride*	346	*T. citrinoviride*	346	*T. citrinoviride*	346	*T. citrinoviride*
B. subtillis ATCC 6633	21,1±6,7	24±0,4	18,3±4,8	31±1,5	30±0,5	15±1,3	20±1,7	20±0,3
A. niger INA 00760	23,3±4,4	6±0,1	25±0,4	14±0,8	15±0,4	13±0,4	11±0,6	0
A.fisheri 3K	0	17±1,2	7,3±1,7	8±0,4	0	6±0,2	0	0
A.ustus 6K	0	7±0,6	8±1,3	9±0,2	0	15±1,3	0	0
A.nidulans 8K	0	0	0	0	0	0	0	0
A.terreus 4K	6±0,1	7±0,5	8,6±0,8	8±0,7	0	11±0,6	0	0
A.fumigatus 5K	7,6±0,4	18±1,3	6,3±0,3	12±0,4	0	17±1,2	0	0
A.flavus 7K	7,6±0,4	6±0,6	7,33±1,7	11±0,6	0	10±0,2	0	0

При поверхностном культивировании на остатках отходов крахмало-паточного цеха ЗАО «Завод премиксов № 1» наблюдалась активность, схожая с активностью микромицетов, выращенных на среде Сабуро.

Среди исследованных культур наибольший интерес представлял штамм *Trichoderma citrinoviride*, подавляющий рост резистентного золотистого стафилококка, вызывающего наиболее опасные «госпитальные» инфекции. Экстракты культуральной жидкости этого штамма проявляли максимальную фунгицидную активностью в отношении патогенных видов *Candida tropicales* INA 00763 и *Aspergillus niger* INA 00760 и по технологическим свойствам (росту в комбинированных условиях культивирования) лучше остальных подходят для дальнейшего исследования и получения антибиотических веществ [Schuster A. et al. 2010].

Дальнейшее разделение наиболее активной фракции штамма *T. citrinoviride* методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) позволило получить профиль, состоящий из 12 индивидуальных соединений, которые были отобраны для анализа [T. Neuhof et al. 2007].

Ниже на рис. 1 представлен спектр после обращеннофазной высоко-эффективной жидкостной хроматографии и анализ фракции штамма *T. citrinoviride.* Для пяти фракций был составлен антимикробный список действия и посчитан коэффициент активности каждой активной фракции, данные приведены далее в таблице 2.

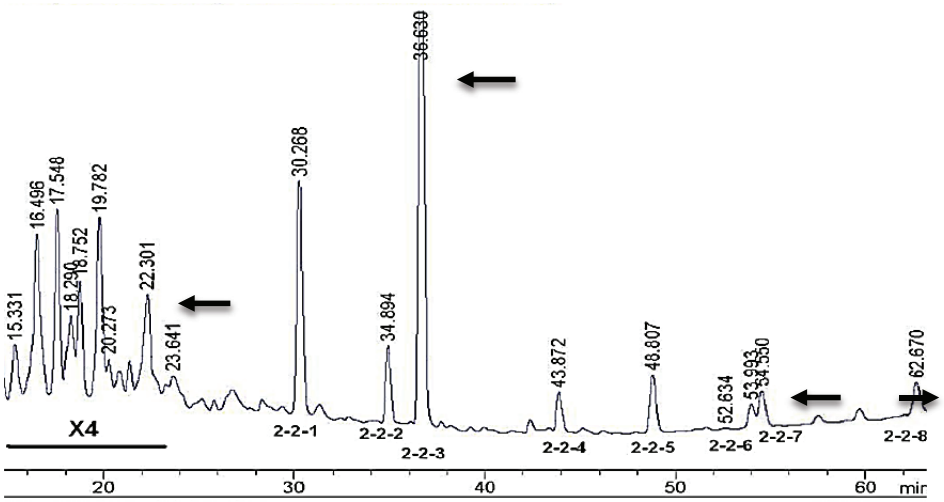


Рис. 1. ОФ-ВЭЖХ-анализ фракции штамма *Trichoderma citrinoviride*

Сравнение их молекулярных масс (1109-1750 Да) с данными базы пептаиболов (https://peptaibioticsdatabase.boku.ac.at/www/index.html) и базы природных соединений Берди указывает на гомологию этих веществ с пептаиболами. Проведена полупрепаративная высокоэффективная жидкостная хроматография с целью накопления чистого вещества активных восьми индивидуальных пиков. Было выделены индивидуальные соединения в коли-

честве ≈ 9-15 мкг/л, 13-15, 10 мкг/л и 16-17 мкг/л, у которых обнаружена активность в отношении условно-патогенных бактерий и микромицетов, а также патогенных клинических аспергиллов, выделенных из больных людей.

Таблица 2

Физико-химические и биологические свойства индивидуальных антибиотиков, продуцируемых штаммом *Trichoderma citrinoviride.*

Физико-химические свойства	**Компонент 2-2-x4**	**Компонент 2-2-3**	**Компонент 2-2-6**	**Компонент 2-2-7**	**Компонент 2-2-8**
Антимикробный спектр действия	Бактерии: *B.coagulans* *B.subtilis* Грибы: *A.fumigatus* *C.albicans* *A. niger*	Бактерии: *B.coagulans* *B.subtilis* Грибы: *A.fumigatus* *A.nidulans* *C.albicans* *A. niger*	Бактерии: *B.coagulans* *B.subtilis* Грибы: *A.fumigatus* *A. niger*	Бактерии: *B.coagulans* *B.subtilis* Грибы: *A.fumigatus* *C.albicans* *A. niger*	Бактерии: *B.coagulans* *B.subtilis* Грибы: *A.fumigatus* *A. Niger*
Коэф. активности	7,66	9,5	6,83	6,66	7,5
Молекулярная масса вещества	1109	1569	1675	1720	1800

Выводы

1. В результате исследования антибиотической активности был отобран штамм *T.citrinoviride* в отношении грамположительных бактерий *S.aureus*, *B. coagulans* 429, а также патогенных видов *C. tropicales* INA 00763 и *A.niger* INA 00760, вызывающих наиболее опасные «госпитальные» инфекции.

2. Разработана схема выделения и очистки антибиотиков с антигрибной и антибактериальной активностью из экстрактов культуральной жидкости, образуемых *T.citrinoviride*, изучены их физико-химические и биологические свойства, позволяющие предположить, что активные вещества пептидной природы. Сравнение их биологической активности, спектров ВЭЖХ и УФ, а также молекулярных масс с данными базы пептаиболов указывает на гомологию этих веществ с пептаиболами.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Ajesh Peptide antibiotics: An alternative and effective antimicrobial strategy to circumvent fungal infections / K. Ajesh, K. Sreejith // Peptides. – 2009. – Vol.30. – P. 999-1006.

2. Schuster A. Biology and biotechnology of Trichoderma / A. Schuster, M. Schmoll // Appl Microbiol Biotechnol. – 2010. – Vol.87. – P. 787-799.

3. T. Neuhof Intact-cell MALDI-TOF mass spectrometry analysis of peptaibol formation by the genus Trichoderma/Hypocrea: can molecular phylogeny of species predict peptaibol structures?/ T. Neuhof, R. Dieckmann, I. Druzhinina, C.P. Kubicek., H. von Döhren.// Microbiology. – 2007. – Vol. 153. – P. 3417-3437.

SUMMARY

BIOLOGICAL ACTIVITY AND THE SCREENING OF NEW PODUCENTS OF ANTIMYCOTICS FROM MICROMYCETES OF ORDER HYPOCREALES

Baranova A.A.[1], 1 year post-graduate, Vaapova S.R.[2], 4th year student, Troshina V.A.[2], 4th year student

[1]GINA Federeal State Budgetary Scientific Institution «Gause Institute of New Antibiotics»

11/1 Bol`shaya Pirogovskaya St., Moscow, 119021, Russlan Federation

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation

The spectrum of biological activity and productivity in various environments for micromycetes – producers of new antifungals order *Hypocreales* genera *Acremonium, Emericellopsis* and *Trichoderma* was investigated. The strain *T. citrinoviride* VKPM F-1228 complex producing broad-spectrum antibiotics against fungi and bacteria was selected.

Keywords: Biological activity, antimycotics, peptaibols.

ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТА ДЛЯ МАСШТАБИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ФЕРМЕНТАЦИИ *STREPTOMYCES LAVENDULAE*

Барановский А.Е., студ. 4 курса; Дроздов М.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Булдакова Т.В.**, асс.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия.
197376. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: r4aran@gmail.com

Для определения первичных параметров процесса биосинтеза для масштабировании процесса были проведены пробные опыты на лабораторном биореакторе Biostat® A plus. На основании полученных данных был произведен дизайн эксперимента с использованием программы Modde 11 pro.

Ключевые слова: *дизайн эксперимента, Biostat A, холестеролоксидаза, Streptomyces lavendulae.*

Введение

Холестеролоксидаза – мономерный ФАД-содержащий фермент, принадлежащей к семейству оксидоредуктаз. Холестеролоксидаза катализирует реакцию окисления 3β-гидрокси-стероидов и последующую изомеризацию полупродукта реакции 5-холестен-3-она до 4-холестен-3-она. Впервые холестеролоксидаза была выделена из бактерии Rhodococcus erythropolis. В дальнейшем было найдено множество бактерий, но наиболее высокий выход этого фермента был обнаружен у актиномицетов [1].

Метод анализа с использованием холестеролоксидазы прост и высокочувствителен, и с тех пор как Флегг Х. и Ричмонд В. впервые показали возможность использования холестеролоксидазы для анализа холестерина в сыворотке крови, этот фермент стал самым широко используемым в клинических лабораториях за исключением глюкозооксидазы [2]. В настоящее время в нашей стране холестеролоксидаза, использующаяся для производства диагностических систем, закупается за рубежом. Поэтому разработка современной отечественной технологии производства фермента холестеролоксидазы весьма актуальна.

В СПХФА ведется работа с продуцентом *Streptomyces lavendulae*, культивирование которого проводится в 750 мл колбах на качалочной платформе. В настоящий момент стоит задача переноса ферментации из качалочных колб в лабораторный биореактор большего объема Biostat® A plus. Эта задача является достаточно сложной, так как при этом необходимо учесть множество факторов. Как известно, на выход целевого продукта влияют помимо состава питательной среды, значение pH, температура, процессы перемешивания и аэрация. Особое внимание при этом уделяется процессам перемешивания и аэрации, поскольку именно эти параметры сильно различаются в зависимости от объема, конструкции и технического оснащения реактора. В нашем случае это различие особенно сильно, поскольку качалочные колбы имеют ограниченный объем воздуха для аэрации, отведение углекислого газа и подача воздуха не производится. Также частота оборотов качалочной платформы остается неизменной на протяжении всего процесса. Биореактор же, в свою очередь, имеет устройство для отведения углекислого газа, барботер, через который осуществляется регулируемая подача воздуха, и мешалку, чьи обороты можно также регулировать. Таким образом многофакторность экспериментов и большое различие в условиях культивирования между качалочными колбами и реактором влечет за собой необходимость планирования экспериментов не только на основе опыта и собственных умозаключений, но и с использованием математических методов планирования, которые позволят уменьшить количество опытов без негативного результата на объем и достоверность получаемой информации.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлся продуцент холестеролоксидазы *Streptomyces lavendulae* из коллекции культур кафедры биотехнологии СПХФА. Процесс ферментации осуществлялся в качалочных колбах объёмом 750 мл и в лабораторном биореакторе Biostat® A plus с объёмом питательной среды 150 мл и 1,5 литра соответственно.

Для определения первичных параметров процесса биосинтеза, от которых можно было бы отталкиваться при масштабировании, были проведены пробные опыты на биореакторе. В результате было обнаружено существенное увеличение pH к концу ферментации, которое составило 6.98, при начальном уровне pH в 5.42.

Затем эксперименты были спланированы в программе MODDE Pro 11 с использованием Д-оптимального подхода. Такой подход был выбран по причине того, что стандартный факторный подход требовал слишком большого количества экспериментов. В качестве факторов использованы pH, аэрация и перемешивание. Для каждого из них установили 3 уровня, значения которых представлены в табл. 1. В качестве ответа принята активность фермента [3].

Таблица 1

Уровни исследуемых факторов

Фактор	Уровни		
	-1	0	1
pH	5.5	6.0	6.5
Аэрация ($\frac{об./об.}{мин}$)	0,16	0,18	0,2
Перемешивание ($^{об.}/_{мин.}$)	300	330	350

Выбранная для проведения данных экспериментов температура в 28 °C является оптимальной для роста микроорганизма. Выбранный диапазон значений pH обусловлен проделанными ранее опытами, в ходе которых была проведена ферментация данного микроорганизма в качалочных колбах при нейтральном значении pH. После проверки активности было установлено, что большая часть фермента переходит в нативный раствор, а не остаётся в клетках (66 % и 33 % соответственно), что затрудняет дальнейшее выделение и очистку фермента. Диапазон значений скоростей перемешивания был выбран на основе данных исследовательских работ Ram Niwas et al. [4] и пробных экспериментов на биореакторе Biostat® A plus. Значение объема подаваемого кислорода было получено с помощью расчета потребления кислорода при росте культуры в качалочных колбах.

В результате математической обработки введенных в программу данных был получен оптимальный набор опытов (рис. 1), которые необходимо провести для сбора информации о влиянии обозначенных факторов на активность фермента холестеролоксидазы.

Worksheet

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Exp No	Exp Name	Run Order	Incl/Excl	pH	Agitation speed	Airation	Activity
2	1	N1	2	Incl	-1	-1	-1	
3	2	N2	9	Incl	1	-1	-1	
4	3	N3	4	Incl	-1	1	-1	
5	4	N4	3	Incl	1	1	-1	
6	5	N5	5	Incl	-1	-1	1	
7	6	N6	7	Incl	1	-1	1	
8	7	N7	6	Incl	-1	1	1	
9	8	N8	11	Incl	0	1	1	
10	9	N9	1	Incl	0	0	0	
11	10	N10	8	Excl	0	0	0	
12	11	N11	10	Excl	0	0	0	

Рис. 1. План экспериментов по масштабированию процесса

Выводы

С помощью компьютерных методов дизайна эксперимента удалось значительно снизить количество необходимых экспериментов с 27 до 9, что значительно ускорит перенос процесса на лабораторный биореактор Biostat® A plus и позволит проводить дальнейшие исследования по увеличению выхода фермента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lata Kumari. Cholesterol Oxidase and Its Applications / Lata Kumari, Shamsher S. Kanwar //Advances in Microbiology, 2012, 2, P. 49–65.

2. Cholesterol oxidase: sources, physical properties and analytical applications / MacLachlan J, Wotherspoon ATL, Ansell RO, Brooks CJW //J Steroid Biochem Mol Biol 2000, 72, P. 169–195.

3. Булдакова Т.В. Основы применения дизайна эксперимента для постановки опытов в области биотехнологии / Т.В. Булдакова, А. Е. Барановский, М. А. Дроздов, В. А. Бугрова // Сборник статей международной исследовательской организации «Cognitio» по материалам III международной научно-исследовательской конференции: «Актуальные проблемы науки XXI века». – Международная исследовательская организаия «Cognitio», 2015. – С.10-13.

4. Ram Niwas, Vineeta Singh, Rajbir Singh, Divya Tripathi, C.K.M. Tripathi. Production, purification and characterization of cholesterol oxidase from a newly isolated *Streptomyces* sp. //World J Microbiol Biotechnol, DOI 10.1007/s11274-013-1371-8.

SUMMARY

DESIGN OF EXPERIMENT FOR SCALING-UP THE PROCESS OF FERMENTATION OF STREPTOMYCES LAVENDULAE

Baranovskii A. E., 4th year student, Drozdov M. A., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Transferring of cholesterol oxidase fermentation from flasks to laboratory bioreactor Biostat® A plus is a part of scale process in developing of the technology. It's necessary to pay attention to many factors such as pH, temperature, aeration, stirring. Therefore using of DoE is needed.

REFERENCES

1. Lata Kumari. Cholesterol Oxidase and Its Applications / Lata Kumari, Shamsher S. Kanwar //Advances in Microbiology, 2012, 2, P. 49–65.

2. Cholesterol oxidase: sources, physical properties and analytical applications / MacLachlan J, Wotherspoon ATL, Ansell RO, Brooks CJW //J Steroid Biochem Mol Biol 2000, 72, P. 169–195.

3. Buldakova T. V. The bases of application of DoE (Design of experiments) for conducting tests in biotechnology / T. V. Buldakova, A. E. Baranovskiy, M. A. Drozdov, V. A. Bugrova // Digest of articles of international research organization «Cognitio» on materials of III international scientific research conference: «Actual science problems of XXI century». – International research organization «Cognitio»., 2015. – P.10–13.

4. Ram Niwas, Vineeta Singh, Rajbir Singh, Divya Tripathi, C.K.M. Tripathi. Production, purification and characterization of cholesterol oxidase from a newly isolated *Streptomyces* sp. //World J Microbiol Biotechnol, DOI 10.1007/s11274-013-1371-8.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ, КАРИОТИПИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ, ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ

Баринова И.Ш., студ. 3 курса

Руководитель: **Косякова Г.П.**, канд. биолог. наук.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: ibarinova95@mail.ru

Проведенные нами исследования касались проблем токсической безопасности компонентов пневмококковой вакцины. Мы попытались изучить канцерогенную, мутагенную и экологическую безопасность

после интраназального введения вакцины на популяциях клеток белых крыс линии «Wistar». Изучили клеточное соотношение форменных элементов периферической крови (формулу белой крови) у крыс, подвергавшихся интраназальному введению вакцины, и крыс контрольной группы.

Ключевые слова: *микроядра, ядрышкообразующие районы хромосом, форменных элементов, периферическая кровь, пневмококковая вакцина.*

Экспериментальная часть

Под микроскопом определяли популяции клеток после введения вакцины. 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.

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 крыс кровь забирали из шейной артерии после декапитации. Полученные мазки высушивали, фиксировали 96º этиловым спиртом, после этого окрашивали по Романовскому-Гимза. Просмотр препаратов проводили с использованием зеленого светофильтра на микроскопе «OlympusVanox-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 этого на влажные предметные стекла набавляли каплю 50 % раствора азотнокислого серебра и две капли 2,5 % раствора желатина 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. Для процесса серебрения необходима достаточная влажность более 90 % и температура не меньше 35 ºС. Через 25 минут покровные стекла удаляли, слой коллоидного раствора серебра тщательно 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 неповрежденные клетки как с ядрами правильной округлой формы, так и с ядрами нерегулярной формы. В дальнейшем проводился расчет показателя индекс ядрышковых организаторов (ЯОР) посредством отношения суммы найденных в клетках ЯОР к количеству анализированных клеток.

При введении вакцины нами изучалась лейкоцитарная формула периферической крови крыс породы «Wistar». Поэтому ряд проведенных нами исследований касался проблем токсической безопасности компонентов вакцины. Кроме того, выявляли частоту клеток с элементами деструкции. В задачи входило определение процентного содержания или частот встречаемости клеток различных ростков кроветворения. Для статистической обработки результатов мы использовали стандартные значения критерия Стьюдента.

В ходе работы были определены нормальные показатели белой крови контрольных крыс, а также изменения, произошедшие у подопытных животных. Так, мы обнаружили тенденцию к повышению количества эозинофильных лейкоцитов в периферической крови животных после вакцинации. Но проведенные исследования клеточных популяций эозинофилов и нейтрофилов не позволяют достоверно выявить изменения в количественном соотношении этих форменных элементов.

Содержание клеток миелоидного ростка было снижено в крови животных после введения вакцины. Однако эти различия оказались недостоверны. Число моноцитов и клеток лимфоидного ряда, наоборот,

превысило показатели крови крыс в контрольной группе. Частота лимфоцитов изменялась в исследованных группах от 68,9 % до 70,2 %. Наиболее низкой она была в контрольной группе. Лимиты варьирования в контрольной группе от 44,2 % до 80,0 %. Средние частоты не отличались между контрольным и введением AL-вакцины. Изменчивость частот моноцитов была от 0,0 % до 7,0 %. Сравнение средних частот встречаемости моноцитов показало, что относительно контроля и введения AL-плацебо в третьей группе наблюдалось повышение этого показателя. При этом средняя частота моноцитов в контрольной группе отличалась от средних частот в группе с AL-плацебо.

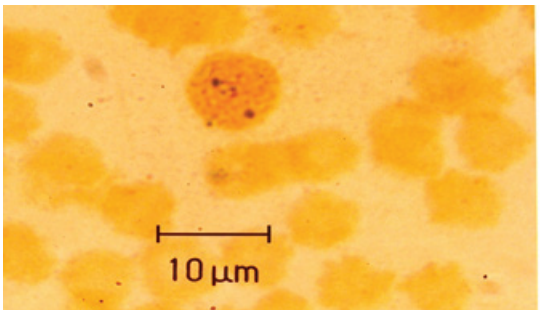


Рис. 1. Ядрышковые организаторы в лимфоцитах периферической крови белых крыс. Окрашивание нитратом серебра. Увеличение 1000X

Интересные данные получены в отношении частоты разрушенных клеток. Была выявлена тенденция к незначительному увеличению частоты разрушенных клеток в крови вакцинированных животных в сравнении со средней частотой разрушенных клеток у животных контрольной группы.

Таким образом, необходимо признать недостаточность проведенных исследований лейкоцитарной формулы для объективного заключения о биологическом эффекте вакцины на популяции клеток крови. Карциногенная безопасность вакцины исследуется микроядерным тестом в мононуклеарах периферической крови.

Кариотипическая стабильность и экспрессия рибосомных цистронов периферической крови крыс при введении пневмококковой вакцины крысам (n = 18♂). Наши исследования совпадают с исследованиями ряда авторов [1, 2]. Интересно, что частота фибриллярных центров (ФЦ), которые являются маркерами цитологической активности интерфазных ядрышковых организаторов (иЯОР), была выше в лимфоцитах крыс опытной группы при введении AL-вакцины, чем контрольной. Частота эритроцитов с микроядрами (ЧЭМ) также достоверно ($p < 0,05$) выше, при введении AL-вакцины, чем в контрольной группе. Напротив, частота лимфоцитов с микроядрами (ЧЛМ) в опытных группах не отличались от контрольной. ЧЭМ является положительной реакцией на введение в организм антигенов вакцины. Следует отметить, что у самцов опытной группы имеет место тенденция к повышению частоты ФЦ иЯОР в лимфоцитах периферической крови, что определяет повышение синтеза белка.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о положительном воздействии AL-вакцины на геном и протеом крыс. Поэтому ряд проведенных нами исследований доказал токсическую, канцерогенную безопасность компонентов вакцины, как клеточное соотношение форменных элементов периферической крови (формулу белой крови) у белых крыс линии «Wistar», подвергавшихся введению интраназально вакцины и контрольной группы, что показывает кариотипическую стабильность популяций клеток периферической крови крыс. Мы изучили изменения, произошедшие с клетками после введения вакцины, но показатели этих изменений недостоверны по отношению к контролю, что показывает безопасность компонентов вакцины на популяции клеток эукариот.

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. Tsitologiia, 2001, 43(8), P. 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. Цитология, 2011, 53(9), С.706-707.

SUMMARY

INDICATORS OF RIBISOMAL CISTRONS EXPRESSION, KARITYPICAL STABILITY AND FORMED ELEMENTS IN PERIPHERAL BLOOD OF WHITE RATS AT PRECLINICAL STUDIES OF PHEUMOCOCCAL VACCINE

Barinova I.S., 3d year student

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Conducted research is mainly focused on toxic safety of pneumococcal vaccine components. Learned carcinogenic, mutagenic and ecological safety of the vaccine on population of «Wistar» white rats' cells after intranasal administration. Studied formed elements cell correlation in peripheral blood (leukocytic formula) for vaccine intranasal administered rats and the rats from control group.

Keywords: micronucleus, nucleus organizing chromosome regions, formed elements, peripheral blood, pneumococcal vaccine.

REFERENCES

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. Tsitologiia, 2001, 43(8), P. 738-741.

2. Kosyakova G.P., Proshin S.N., Shabanov P.D., Yakovlev A.F. In vitro analisys of mononuclears for cell nucleus morphology violations frequency evaluation. Tsitologiia, 2011, 53(9), P.706-707.

РАЗРАБОТКА НОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЦЕОЛИТА BETA РАЗЛИЧНОЙ ПОРИСТОСТИ

Бразовская Е.Ю., м.н.с

Руководитель: **Голубева О.Ю.**, в.н.с., к.х.н.

Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН,
199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 2, Российская Федерация

***E-mail*:** Lenchik19.10.92@gmail.com

Исследовано влияние свойств поверхности и пористости цеолита типа Beta на процессы сорбции и контролируемую десорбцию на примере модельного лекарственного препарата тиамина гидрохлорида.

Ключевые слова: *цеолиты, Beta, сорбция, тиамин гидрохлорид.*

Известно, что кислотность ткани, в которой протекает воспалительный процесс, отличается от pH здоровой ткани. Поэтому перспективным направлением является создание системы, в которой контролируемое высвобождение лекарственного вещества (ЛВ) происходит при определенных значениях pH.

Благодаря тому, что цеолиты обладают крайне развитой поверхностью и пористостью, ЛВ может адсорбироваться в его порах и затем высвобождаться с контролируемой скоростью. В результате уменьшается распределение лекарств в организме, и, следовательно, уменьшается токсичность и другие побочные действия на здоровые ткани. Увеличивается растворимость и стабильность препарата, а также улучшается биосовместимость [1].

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования был выбран цеолит Beta различной пористости. Микропористый Beta состава ($Na_{0.92}K_{0.62}(TEA)_{7.6}[Al_{4.53}Si_{59.47}O_{128}]$), Beta с изоморфным замещением катионов Si^{4+} в кремнекислородном каркасе на катионы B^{3+} по типу $Si^{4+} \leftrightarrow B^{3+}$ состава ($Na_{0.92}K_{0.62}(TEA)_{7.6}[B_{4.53}Si_{59.47}O_{128}]$), где ТЕА – тетраэтиламмоний и цеолит Beta, имеющий мезопористую структуру, полученную за счет проведения вторичных обработок. Все образцы были переведены в водородную форму путем декатионирования [2].

Образцы исследовали методами рентгеновской дифракции, химического анализа, дифференциально-термического анализа, ИК-спектроскопии, низкотемпературной адсорбции. Были изучены свойства поверхности методом адсорбции кислотно-основных индикаторов, а также измерена каталитическая активность образцов в проточной установке реакции алкилирования изобутана.

В качестве модельного препарата использовался витамин B_1 – тиамина гидрохлорид. На его примере исследовали характер взаимодействия ЛВ с матрицей и процессы сорбции-десорбции при различных значениях pH.

Сорбция тиамина. К навеске цеолита добавлялся раствор тиамина данной концентрации. Суспензия перемешивалась при температуре 50 °С в течение 1 часа. Далее суспензию фильтровали и определяли концентрацию тиамина в фильтрате с использованием спектрофотометра LEKI SS2109UV при длине волны 242 нм. По данным эксперимента определили сорбционную емкость исследуемых образцов (таблица 1) [3].

Кинетические изотермы десорбции были получены при температуре 37 °С и pH раствора 5,2 и 7,4. В буферный раствор данной концентрации добавлялась навеска композита. Из раствора через определенный промежуток времени отбиралась проба, и после фильтрования спектрофотометрически определялась концентрация тиамина (рисунок 1-3).

Таблица 1

Сорбционная емкость цеолитов

Образец	мг/г
H-Beta	51,5
H-Beta (мезопористый)	70,4
H-Beta-B	83

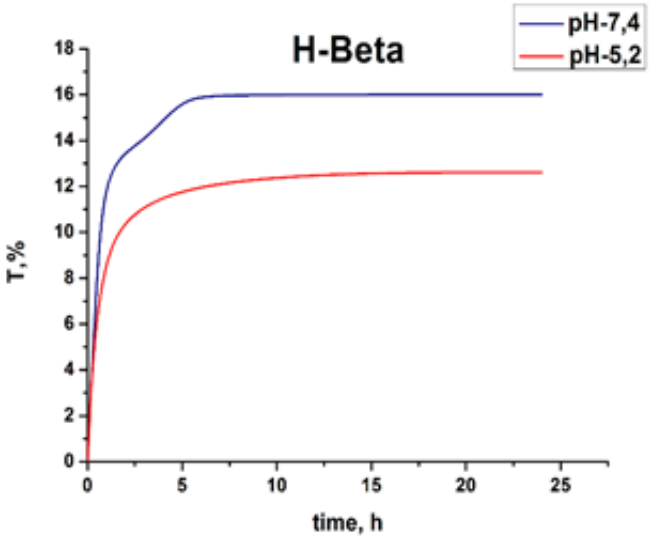


Рис. 1. Кривая десорбции для H-Beta в разных средах

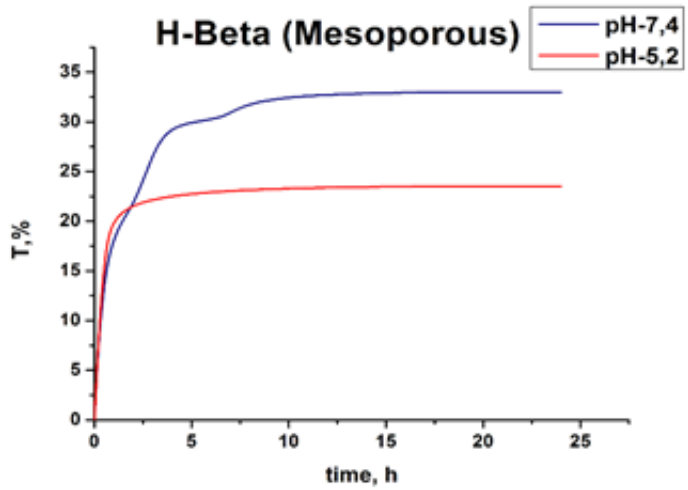


Рис. 2. Кривая десорбции для H-Beta (мезопористый) в разных средах

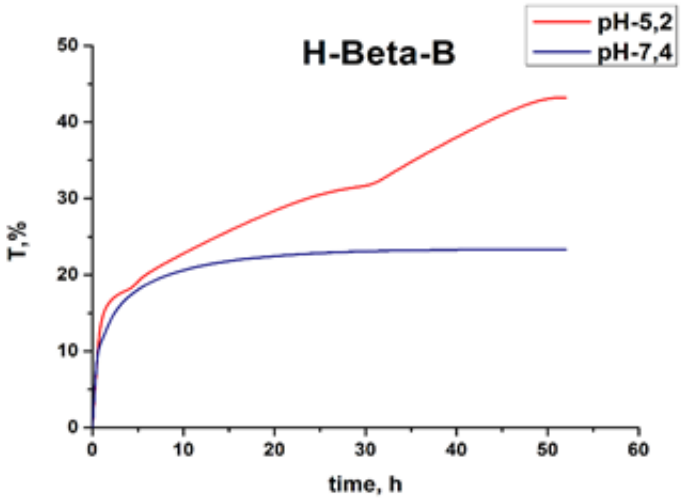


Рис. 3. Кривая десорбции для H-Beta-B в разных средах

Вывод

Исследование показало, что, сравнивая цеолиты Beta и Beta (мезопористый), видно, что наибольшей сорбционной емкостью обладает цеолит Beta (мезопористый) и показывает более пролонгированное высвобождение ЛВ в нейтральных и щелочных средах, что допускает его применение в среде кишечника. Цеолит Beta-B имеет наибольшую сорбционную емкость среди исследуемых образцов и пролонгированное высвобождение ЛВ происходит при более низком значении pH 5,2 в течение длительного времени, что дает возможность использовать его как носитель противоопухолевого препарата в химиотерапии онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галагудза М. М. Направленная доставка лекарственных препаратов – итоги последних лет и перспективы// Нанотехнологии экология производство. – 2010. – № 1. – С. 132-138.

2. Ионе К.Г., Вострикова А.А. Изоморфизм и каталитические свойства силикатов со структурой цеолитов// Успехи химии. − Москва, 1987. − № 3. − Т. 56. − С. 393-427.

3. Golubeva O.Y. Adsorption and in vitro release of vitamin B1 by synthetic nanoclays with montmorillonite structure// Applied Clay Science, 112-113 (2015) 10-16.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF DRUGS CARRIERS WHITH PROLONGED ACTION ON THE BASIS OF ZEOLITE BETA OF DIFFERENT POROSITY

Brazovskaya E.Y., m.n.s.

Institute of Silicate Chemistry, Russian Academy of Sciences, Adm. Makarova emb., 2, St. Petersburg, 199034 Russia Federation

The influence of the surface properties and porosity zeolite Beta on the processes of sorption and controlled desorption for model drug thiamine hydrochloride was studied.

Keywords: zeolites, Beta, sorption, thiamine hydrochloride.

REFERENCES

1. Galagudza M.M. Korolev D.V., Sonin D.L., Aleksandrov I.V., lean V.N. Papayan G.V., Shlyakhto E.V. Targeting of drugs – the results of recent years and prospects // Nanotechnology production environment. – 2010. – № 1. – P. 132-138.

2. K. G. Ione, L. A. Vostrikova, «The Isomorphism and Catalytic Properties of Silicates with the Zeolite Structure», *RUSS CHEM REV*, 1987, 56 (3), 231-251.

3. Golubeva O.Y. Adsorption and in vitro release of vitamin B1 by synthetic nanoclays with montmorillonite structure// Applied Clay Science, 112-113 (2015) 10-16.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО НЕЙРОПЕПТИДА ГАЛАНИНА ЧЕЛОВЕКА

Варанкина О.Н., студ. 4 курса

Руководитель: **Герасимов А.С.**, канд. биол. наук, доц.

Вятский государственный университет,

610000, Киров, ул. Московская, д.36, Российская Федерация

E-mail: miss_punk_rock@mail.ru

Разработан метод получения нейропептида галанина в виде гибрида с белком-партнером Sumo на основе бактериальной системы экспрессии. Выход галанина составляет примерно 120 мг с литра культуры. Показано, что Sumo-галанин синтезируется в растворимой форме. Технология выделения и очистки включает в себя следующие стадии: металлохелатная аффинная хроматография, расщепление гибридного белка ULP1-гидролазой, катионообменная хроматография.

Ключевые слова: *галанин, гибридная экспрессия, E. coli, металлохелатная аффинная хроматография.*

Галанин – небольшой нейропептид, состоящий из 30 аминокислотных остатков. Он регулирует многочисленные биохимические процессы путем взаимодействия со специфическими рецепторами семейства GPCR (G-protein coupled receptors, G-белок сопряженные рецепторы). Функциональная роль галанина до сих пор остается неизвестной, однако, многочисленные научные исследования показывают, что он вовлечен в процессы ноцицепции, регуляции пробуждения и сна, познавательной способности, контроле пищевого поведения, регуляции кровяного давления. Последние исследования показали, что дисфункция галаниновой системы является одной из причин прогрессивного развития болезни Альцгеймера, эпилепсии, депрессии [1].

Особый интерес фармацевтики к галанину обусловлен его потенциальным применением в качестве лекарственной субстанции, а также изучением молекулярного взаимодействия с рецептором-1 галанина – перспективной мишенью для разработки новых препаратов против ожирения и метаболического синдрома [2]. Оба направления требуют получения галанина в больших количествах. Применение методов генетической инженерии и систем гетерологичной экспрессии генов позволяют решить данную задачу.

Биосинтез белков человека в бактериальных клетках является наиболее распространенным, дешевым и технологичным методом. Однако, прямая экспрессия генов низкомолекулярных пептидов в *E. coli* прак-

тически невозможна. Она приводит к незамедлительной деградации коротких молекул мРНК. К тому же, молекулы галанина, не имея четких структурных особенностей, подвергались бы протеолизу под действием различных внутриклеточных ферментов. Следовательно, актуально использование системы гибридной экспрессии генов.

Несмотря на неизбежность использования гибридной экспрессии, существует проблема выбора белка-партнера. В ходе данной работы был использован белок-партнер Sumo (Small Ubiquitin Related Modifier) *S. cerevisiae*. При синтезе целевого белка в слитом с Sumo виде, наблюдается заметное увеличение экспрессии генов рекомбинантных белков и их растворимости [3]. Другим положительным качеством слитной продукции с SUMO является простота расщепления гибридных продуктов SUMO-гидролазами. Для этого они не требуют наличия специфической последовательности, так как ферментом узнается третичная структура белка партнера, и не модифицируют *N*-конец целевого полипептида. Они эффективны в широком диапазоне температур, pH и в присутствии различных реагентов. Кроме этого использование полигистидиновой метки вместе с Sumo открывает возможность использования металлохелатной аффинной хроматографии для быстрой и эффективной очистки.

Экспериментальная часть

Нуклеотидную последовательность гена составляли на основе известных аминокислотных последовательностей галанина и Sumo, руководствуясь информацией о составе кодонов в сильно экспрессирующихся генах *E. coli*. На концах гена были предусмотрены сайты рестрикции *Nde*I и *EcoR*I для удобного клонирования в экспрессионный вектор. Ген собирали из олигонуклеотидов длиной 50 нуклеотидов, имевших взаимнокомплементарные последовательности на концах, при помощи ПЦР. После обработки рестриктазами *Nde*I и *EcoR*I ген клонировали в плазмидный вектор pGEMEX1 (Promega, США) под транскрипционный контроль T7 промотора.

Для трансформации клеток *E. coli* с целью получения рекомбинантного белка был выбран штамм BL21(DE3), дефектный по протеазам Lon и OmpT. Трансформацию вектором осуществляли химическим способом, по стандартному протоколу. На следующий день собирали ампициллин устойчивые колонии трансформантов и высевали в 100 мл колбы на богатую среду ТВР, содержащую от 0 до 1 мМ индуктора ИПТГ (изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозида), а также на автоиндукционную среду ТВ5052 из расчета 1–5 клонов на 1 мл среды [4]. Выращивание проводили в течение суток при температуре 37 °С. Уровень экспрессии целевого гена определяли с помощью денатурирующего ПААГ-электрофореза образца биомассы с заданного объема культуры.

Для получения рекомбинантного галанина клеточный осадок массой 1 г суспендировали в 10 мл лизис-буфера (250 мМ NaCl, 1М мочевины, 10 мМ имидазола, 50 мМ трис-HCl, pH 8.0) и разрушали при помощи ультразвука. Клеточный дебрис и нерастворимую фракцию отделяли центрифугированием в течение 25 минут при 10000×g. Супернатант пропускали через фильтр с диаметром пор 0.22 мкм и наносили на сорбент «Ni-sepharose FF», предварительно уравновешенный буфером А (250 мМ NaCl, 10 мМ имидазола, 50 мМ трис-HCl, pH 8.0). После чего осуществляли промывку сначала буфером А (не менее 3 объемов сорбента), а затем буфером В (250 мМ NaCl, 40 мМ имидазола, 50 мМ трис-HCl, pH 8.0, не менее 3 объемов сорбента). Элюцию проводили буфером С (50 мМ NaCl, 300 мМ имидазола, 50 мМ трис-HCl, pH 8.0). Элюат диализовали против буфера 50 мМ NaCl, 50 мМ трис-HCl, pH 8.0 в течение ночи при 4 °С или разводили тем же буфером в 5 раз, после чего пропускали через фильтр 0.22 мкм. Далее добавляли Ulp1-гидролазу в массовом соотношении субстрат : фермент = 8000 : 1 и оставляли на 4 часа при постоянном перемешивании и комнатной температуре. После расщепления раствор снова фильтровали и наносили на SP-сефарозу, уравновешенную 50 мМ ацетатом натрия (pH 6.0). Хроматографию проводили в ступенчатом градиенте NaCl от 0 до 1 М.

Выводы

В результате применения технологии гибридной экспрессии был разработан высокоэффективный метод получения рекомбинантного галанина человека. Максимальный уровень биосинтеза гибридного белка был достигнут при культивировании на среде ТВР, содержащей ИПТГ с концентрацией 0,01 мМ, и составил порядка 1 грамма с литра. Значение средней удельной скорости роста продуцента составило 0.41 $ч^{-1}$.

Нами было показано, что целевой белок эффективно нарабатывается при температуре культивирования 37 °С и локализуется во фракции растворимого клеточного белка. При использовании металлохелатной аффинной хроматографии уже на первой стадии был получен препарат целевого гибридного белка с чистотой свыше 90 % (данные ПААГ). В результате пробного выделения в лабораторных условиях со 100 мл культуры получено 12 мг галанина, что эквивалентно 120 мг/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li L., Yu L., Kong Q. Exogenous galanin attenuates spatial memory impairment and decreases hippocampal β-amyloid levels in rat model of Alzheimer's disease. Int J Neurosci; 123(11), 759-765.

2. Fang P., Yu M., Guo L., Bo P., Zhang Z., Shi M. Galanin and its receptors: a novel strategy for appetite control and obesity therapy. Peptides. 2012; 36(2), 331-339.

3. Kuo D., Nie M., Courey A.J. SUMO as a solubility tag and in vivo cleavage of SUMO fusion proteins with Ulp1. Methods Mol Biol. 2014; 1177, 71-80.

4. Studier F.W. Protein production by auto-induction in high density shaking cultures. Protein Expr Purif. 2005; 41(1), 207-34.

SUMMARY

THE DEVELOPING OF TECHNOLOGY FOR RECOMBINANT HUMAN NEUROPEPTIDE GALANIN PRODUCTION

Varankina O. N., 4th year student
Vyatka State University;
36, Moskovskaya st., Kirov, 610000, Russian Federation

The method of production recombinant human neuropeptide galanin with Sumo fusion has been developed. The biosynthesis level of fusion protein was reached about 120 milligram per liter *E. coli* culture. It was shown that Sumo-galanin produced in soluble form. The purification protocol consists of 3 stages: immobilized metal affinity chromatography, Sumo cleavage by Ulp1 hydrolase and cation exchange chromatography.

***Keywords*:** galanin, hybrid expression technology, *E. coli*, immobilized metal affinity chromatography

REFERENCES

1. Li L., Yu L., Kong Q. Exogenous galanin attenuates spatial memory impairment and decreases hippocampal β-amyloid levels in rat model of Alzheimer's disease. Int J Neurosci; 123(11), 759–765.

2. Fang P., Yu M., Guo L., Bo P., Zhang Z., Shi M. Galanin and its receptors: a novel strategy for appetite control and obesity therapy. Peptides. 2012; 36(2), 331-339.

3. Kuo D., Nie M., Courey A.J. SUMO as a solubility tag and in vivo cleavage of SUMO fusion proteins with Ulp1. Methods Mol Biol. 2014; 1177, 71-80.

4. Studier F.W. Protein production by auto-induction in high density shaking cultures. Protein Expr Purif. 2005; 41(1), 207-34.

ВЛИЯНИЕ АЗОТНОГО ПИТАНИЯ И СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ НА БИОСИНТЕЗ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ГРИБОМ *ASPERGILLUS ORYZAE*

Володина Е.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Топкова О.В.**, канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14

E-mail: lvolod28@gmail.com

Изучено влияние азотсодержащих компонентов и солей металлов на биосинтез комплекса ферментов грибом *Aspergillus oryzae*. Показано, что оптимальным для биосинтеза кислой протеазы грибом *Aspergillus*

oryzae шт. 55 является наличие в питательной среде соевой муки в концентрации 1,5 %, а также солей $(NH_4)_2HPO_4$ в концентрации 0,9 % и $ZnSO_4$ в концентрации 0,1 %.

Ключевые слова: *Aspergillus oryzae, рост, регуляция биосинтеза, ферменты, кислая протеаза.*

В пищевой промышленности, сельском хозяйстве и медицине все большее применение находят гидролитические ферменты: амилазы, протеазы и липазы. Поэтому получение ферментов является одним из важных современных направлений развития биотехнологии. Известно, что состав и количество синтезируемых микроорганизмами ферментов генетически детерминированы. Поэтому при выборе продуцентов ферментов следует учитывать их видовую и штаммовую специфичность. Несмотря на определяющую роль генетического фактора, на биосинтез ферментов оказывает существенное влияние режимы культивирования и состав питательных сред: источники углерода, азотное питание, минеральные соли и вещества-индукторы и репрессоры, играющие важную роль для биосинтеза конкретных ферментов. Для интенсификации процесса роста и синтеза ферментов в питательные среды добавляют и различные факторы роста, например, аминокислоты, пуриновые основания и их производные, РНК и продукты её гидролиза. Используют крахмал, кукурузный экстракт, соевую муку, гидролизаты биомассы дрожжей. В состав питательных сред вводят ионы магния, марганца, кобальта, цинка, железа, меди и других металлов, механизм действия которых еще недостаточно изучен. Некоторые металлы входят в состав молекул фермента. Ионы кальция повышают устойчивость α-амилазы, ионы железа и магния активизируют и стабилизируют протеолитические ферменты [1]. Известными продуцентами гидролитических ферментов являются плесневые грибы рода Aspergillus. Например, для биотехнологического получения амилаз и протеаз используются различные штаммы *Aspergillus oryzae*. В литературе описаны два различных подхода к повышению выхода ферментов с использованием этого продуцента. С одной стороны, создаются новые штаммы с использованием как традиционных методов селекции [2], так и методов генетической инженерии [3]. С другой стороны, повышения выхода ферментов удается достичь путем оптимизации составов питательных сред. Показано, что путем замены сахарозы на крахмал, который служит не только источником углерода, но и индуктором α-амилазы, удается повысить активность фермента в культуральной жидкости в 3 раза, а добавление солодового экстракта ещё в 10 раз [5]. При культивировании этого гриба было установлено влияние других компонентов питательной среды (источников углерода, азотного питания, солей кальция и кобальта) и режимов культивирования на выход амилолитических и протеолитических ферментов [3,4]. Таким образом, актуальным направлением исследования видится изучение влияния форм азотного питания и минеральных солей (солей кальция, магния, железа, цинка) на повышение биосинтеза комплекса гидролитических ферментов (амилаз, протеаз и липаз) при глубинном культивировании гриба *Aspergillus oryzae штамм 55*.

Экспериментальная часть

Источниками азота в питательной среде при глубинном культивировании могут быть минеральные соли и азот органических соединений. Из литературных данных известно, что наилучший стимулирующий эффект достигается при введении в состав среды белков или продуктов их гидролиза. В качестве неорганических источников азота могут использоваться различные соли азотной кислоты и аммонийные соли [1,5]. Для изучения влияния различных источников азотного питания на биосинтез комплекса ферментов грибом *Aspergillus oryzae шт. 55* мы варьировали содержание в питательной среде соевой муки и таких минеральных источников азота, как $NaNO_3$, $Ca(NO_3)_2$, NH_4NO_3 и $(NH_4)_2HPO_4$.

Глубинное культивирование плесневого гриба рода Aspergillus 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 6,7–7,0.

Эксперименты показали, что внесение в состав среды солей NH_4NO_3 и $Ca(NO_3)_2$ в концентрации 0,1 % практически не влияют на процесс биосинтеза протеиназ, и только $(NH_4)_2HPO_4$ при концентрации 0,9 % более чем в 2 раза повышает биосинтетическую активность гриба. Для уточнения оптимальной концентрации

соевой муки в среде проводились эксперименты, в которых варьировалось содержание данного компонента от 1,5 % до 5 %. Результаты опытов показали, что повышенное содержание соевой муки в среде оказывает отрицательное влияние на синтез фермента – активность кислой протеазы снижается более чем на 30 %. При снижении содержания соевой муки до 1,5 % протеолитическая активность остается на уровне контроля, что свидетельствует о возможности снижения количества данного компонента в питательной среде.

Зависимость потребности в солях металлов от скорости роста микроорганизмов и от образования ими ферментов установить трудно, так как количества солей, в которых нуждаются микроорганизмы, очень малы [1]. Для изучения влияния ионов металлов на синтез кислой протеазы в среду вносились соли $ZnSO_4$ и $MgSO_4$ в концентрации 0,1 %.

Проведенные нами опыты показали, что наличие в среде для культивирования ионов металлов способствовало увеличению активности фермента, при этом максимальный выход кислой протеазы был достигнут при добавлении в среду соли Zn^{2+}. Это позволяет сделать вывод о том, что ионы цинка являются активаторами синтеза фермента.

Вывод

Показано, что оптимальным для биосинтеза кислой протеазы грибом *Aspergillus oryzae шт. 55* является наличие в питательной среде соевой муки в концентрации 1,5 %, а также солей $(NH_4)_2HPO_4$ в концентрации 0,9 % и $ZnSO_4$ в концентрации 0,1 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева, И.М. Технология ферментных препаратов / И.М. Грачева, А.Ю. Кривова. – М.: Изд-во «Элевар», 2010. – 512 с.

2. 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.

3. Рекомбинантный штамм мицелиального гриба *Aspergillus awamori* – продуцент комплекса ферментов глюкоамилазы и ксиланазы: пат 2457246 Российская Федерация: МПК C12N9/34, C12N9/42, C12N15/09, C12N15/56 / Л.В.Римарева, Н.В.Цурикова, Е.В.Костылева, А.С.Середа; Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский институт пищевой биотехнологии Российской академии сельскохозяйственных наук. – № 2011110370/10 заявл. 21.03.2011, опубл. 27.07.2012. – Бюл. № 21.

4. 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.

5. Кузьмина Н.А. Биотехнология [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.biotechnolog.ru/prombt/prombt8_1.htm.

SUMMARY

INFLUENCE OF NITROGEN NUTRITION AND METAL SALTS ON THE BIOSYNTHESIS OF THE ENZYME OF THE FUNGUS ASPERGILLUS ORYZAE

Volodina E.V., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The influence of nitrogen-containing components and metal salts on the biosynthesis of complex enzymes of the fungus *Aspergillus oryzae* is studied. It is shown that the presence of soybean flour at a concentration of 1.5 % as well as salts $(NH_4)_2HPO_4$ at a concentration of 0.9 % and $ZnSO_4$ at concentration of 0.1 % in the nutrient medium are optimal for the biosynthesis of an acidic protease of fungus *Aspergillus oryzae* stain 55.

Keywords: Aspergillus oryzae, growth, regulation of biosynthesis, enzymes, lipase, protease, amylase.

REFERENCES

1. Gracheva I.M. The technology of enzyme preparations / I.M. Gracheva, AY Krivova. – Moscow, 2000. – 512 p.

2. The strain of the fungus *Aspergillus oryzae* – producer of acidic and weakly acidic proteases, amylolytic and cytolytic enzymes: pat. 2070921 Russian Federation: IPC C12N1/14, C12N9/58 / L. V. Rimareva, T. B., Milyukova, M. B. Overchenko, V. V. Trifonov, B. A. Stennikov. N 93050097/13 appl.19.10.1993, publ. 27.12.1996.

3. The recombinant strain of filamentous fungus Aspergillus awamori – producer of enzymes complex glucoamylase and xylanase: pat 2457246 Russian Federation: IPC C12N9/34, C12N9/42, C12N15/09, C12N15/56 / L. V. Rimareva, N. In.Tsurikov, Kostyleva E. V., Sereda A. S.; State scientific institution all-Russian research Institute of food biotechnology of Russian Academy of Agricultural Sciences. N 2011110370/10 appl. 21.03.2011, publ. 27.07.2012. – Bull. No. 21.

4. A method of producing of the complex of proteolytic and amylolytic enzymes: pat. 2054479 Russian Federation: IPC C12N9/14, C12N9/30, C12N9/58 / E. M. Dombrovska, O. S. Kuznetsova, E. P. Yakovleva, O. F. Luknitsky, Zobnina I. A., A. A. Selezneva, N. G.Artemieva, O. S. Sinjajevina; all-Union-scientific-research technological Institute of antibiotics and enzymes for medical purposes. N 93007647/13 appl. 08.02.1993, publ. 20.02.1996.

5. Kuzmina N.A. Biotechnology / N.A. Kuzmina [Elektoron. resource]. – Mode of access: http://www.biotechnolog.ru/prombt/prombt8_1.htm.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОТПЕЧАТКОВ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ТОКСИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ

Гунченко В.И., студ. 3 курса

Руководитель: **Косякова Г.П.**, канд. биолог. наук

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

E-mail: sgunchenko27@yandex.ru

Морфологические показатели отпечатков селезенки крыс линии «Wistar» под влиянием стрептококковой вакцины изучали при доклиническом исследовании. В результате проведенных показателей можно сделать вывод о токсической безопасности стрептококковой вакцины.

Ключевые слова: *стрептококковой вакцина, морфология, отпечатки селезенки, токсическая безопасность.*

Материалы и методы

В ходе работы были определены морфологические показатели отпечатков селезенки интактных, контрольных и опытных крыс линии «Wistar» в под острой фазе и при ревакцинации в фазе реабилитации при внутримышечном введении стрептококковой вакцины у 38 самцов, а также изменения, произошедшие у подопытных животных.

Для исследования кроветворных органов, позволяющих судить об уровне кроветворения, готовили 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. Для получения отпечатков 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 2-3 минуты в 70°-ный спирт, после чего не менее 10 минут без предварительного высушивания [Трахтенберг, 1991], выдерживают в дистиллированной воде. Окрашивают по методу Паппенгейма, азур-эозином. 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.

Экспериментальная часть

Нами изучались морфологические показатели отпечатков селезенки в подострой фазе и в фазе реабилитации.

Таблица 1

Морфологические показатели отпечатков селезенки, в %, крыс линии «Wistar» под влиянием стрептококковой вакцины интактные, опытные и контрольные самцы в подострой фазе при внутримышечном введении стрептококковой вакцины (многократное введение) (n = 18)

Показатели		интактные	контрольные	опытные
ретикулоэндотелий		5,4±0,28	5,3±0,19	5,5±0,22
пролимфобласты		1,5±0,07	1,4±0,09	1,6±0,02
лимфобласты		0,41±0,5	0,43±0,8	0,46±0,6
пролимфоциты		8,9±0,2	8,3±0,4	8,5±0,5
лимфоциты	Средние	61,4±0,5	62,5±0,6	61,2±0,3
	Малые	10,7±0,9	11,4±0,5	12,5±0,7
Лимфоидные клетки		82,5± 0,7	84,3±0,5	84,1±0,42
моноциты		1,5±0,3	1,4±0,2	1,6±0,5
Базофилы		0,15±0,02	0,17±0,03	0,16±0,01
Эозинофилы		0,57±0,45	0,56±0,21	0,59±0,33
Нейтрофилы		4,72±0,41	4,61±0,34	4,84±0,52
Все гранулоциты		6,94±0,29	6,74±0,14	7,2 ±0,34
Эритробласты		1,7±0,2	1,5±0,3	1,6±0,4
Фибробласты		1,5±0,5	1,4±0,6	1,5±0,9
Плазмоциты		0,32±0,007	0,31±0,002	0,33±0,008
Митоз		0,4±0,07	0,35±0,06	0,4±0,08
Цитолиз		8,3±0,06	8,2±0,04	8,1±0,09
Вакуолизация		0,3±0,01	0,25±0,05	0,4±0,07

Проведенные исследования клеточных популяций отпечатков селезенки не позволяют достоверно выявить изменения в количественном соотношении форменных элементов. Содержание клеток пролимфобластов было повышено в отпечатках селезенки животных после введения стрептококковой вакцины. Однако эти различия оказались недостоверны. Также нами изучались морфологические показатели отпечатков селезенки при ревакцинации в фазе реабилитации [1, 2, 3].

Таблица 2

Морфологические показатели отпечатков селезенки, в %, крыс линии «Wistar» при ревакцинации в фазе реабилитации 7 дней при внутримышечном введении стрептококковой вакцины интактным, опытным и контрольным самцам (n = 18)

Показатели		интактные	контрольные	опытные
ретикулоэндотелий		5,4±0,25	5,3±0,19	5,6±0,25
пролимфобласты		1,5±0,07	1,5±0,09	1,6±0,02
лимфобласты		0,41±0,5	0,43±0,8	0,54±0,6
пролимфоциты		8,8±0,2	8,5±0,3	8,2±0,4
лимфоциты	Средние	61,4±0,5	63,4±0,8	62,6±0,3
	Малые	11,4±0,9	12,1±0,7	11,9±0,8
Лимфоидные клетки		83,2±0,47	84,3±0,5	84,9±0,44
моноциты		1,5±0,3	1,4±0,5	1,6±0,2
Базофилы		0,15±0,01	0,17±0,02	0,19±0,02
Эозинофилы		0,57±0,45	0,56±0,21	0,58±0,33
Нейтрофилы		4,62±0,41	4,71±0,34	4,84±0,52
Все гранулоциты		6,84±0,29	6,75 ±0,19	7,21±0,34
Эритробласты		1,62±0,2	1,67±0,3	1,71±0,8
Фибробласты		1,7±0,2	1,5±0,1	1,6±0,3
Плазмоциты		0,24±0,005	0,3±0,004	0,28±0,008
Митоз		0,4±0,08	0,3±0,03	0,35±0,02
Цитолиз		8,0±0,06	8,1±0,05	8,2±0,02
Вакуолизация		0,27±0,03	0,3±0,01	0,29±0,05

Так мы обнаружили тенденцию к повышению количества моноцитов в фазе реабилитации 1,6±0,2 % у опытных крыс (табл. 2) в сравнении с интактными 1,5±0,3 %. Также в той же фазе (табл. 2) в опытной группе крыс количество таких же моноцитов отличалось от контрольных 1,4±0,5 % в селезенке после введения стрептококковой вакцины. Проведенные исследования клеточных популяций гранулоцитов не позволяют достоверно выявить изменения в количественном соотношении этих форменных элементов. Содержание клеток миелоидного ростка в отпечатках селезенки было на том же уровне, что и в контроле у грызунов при ревакцинации в фазе реабилитации после введения стрептококковой вакцины.

Интересные данные получены в отношении частоты митозов. Была выявлена тенденция к увеличению частоты митозов в селезенке животных в под острой фазе – 0,4±0,08 % при введении стрептококковой вакцины в сравнении со средней частотой митозов у животных контрольной группы 0,3±0,06 %, что говорит об активации клеток у опытных животных (табл.1).

Таким образом, необходимо признать эффективность проведенных исследований морфологических отпечатков селезенки для объективного заключения о эффекте стрептококковой вакцины на популяции клеток крови грызунов. Проведенные исследования клеточных популяций селезенки позволяют выявить некоторые изменения в количественном соотношении форменных элементов, но они недостоверны, что говорит о положительном влиянии стрептококковой вакцины после введения на токсическую безопасность грызунов. Наши данные показывают эффективность стрептококковой вакцины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклиническая оценка безопасности и эффективности стрептококковой вакцины, и ее влияние на гемопоэз /Косякова Г.П.//.2 всероссийская научно-практическая конференция с международным участием.

«Инновации в здоровье нации» 17 ноября 2014 г. Сборник материалов, посвященный 95 лет СПХФА. – СПБ. – 2014. – С. 163-167.

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

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

SUMMARY

MORPHOLOGICAL INDICATORS OF SPLEEN PRINTS UNDER THE PRECLINICAL TRIALS OF PROVED THE STREPTOCOCCAL VACCINE'S TOXIC SAFETY

Gunchenko V.J. 3st year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,

St. Petersburg, Russian Federation

Morphological indicators of rats' spleen prints line «Wistar» under the influence of a streptococcal vaccine have been studied in the pre-clinicale trials. Due to the test results we can make a conclusion that the streptococcal vaccine has toxic safety.

Keywords: streptococcal vaccine, morphology, spleen prints, toxic safety.

REFERENCES

1. Pre-clinical evaluation of the safety and effectiveness of streptococcal vaccine and it's impact on hematopoietic /Kosyakova G.P. // The 2 All-Russian scientific-practical conference with international participation. «Innovation in the health of the nation». November 17, 2014. The sourcebook dedicated to the 95 years SPHFA. – SPB. – 2014. – C. 163-167.

2. Analysis of mononuclear *in vitro* to assess the frequency of violations of the cell nucleus' morphology. // Kosyakova G.P., Proshin S.N., Shabanov P.D., Yakovlev A.F. Materials of the 1 All-Russian conference «Intracellular signaling, transport, cytoskeleton». October 11-13, Institute of Cytology RAS Zh.Tsitologiya 2011, volume 53, № 9, str. 706-707.

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

ИССЛЕДОВАНИЕ СИНАПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПЕРЕЖИВАЮЩЕМ СРЕЗЕ

Ергина Ю.Л., маг. 1 курса

Руководитель: **Амахин Д.В.**, к.б.н., с.н.с.

Санкт-Петербургский государственный университет,

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, Российская Федерация

E-mail: for.mail.ergin@gmail.com

Методом пэтч-кламп в конфигурации «целая клетка» исследовалось развитие и протекание эпилептоподобных состоянии в срезах энторинальной коры и гиппокампа крысы. Продемонстрировано, что относительный вклад возбуждающих и тормозных проводимостей различается на разных фазах вспышки эпилептической активности. Данная модель может быть использована для экспресс-тестирования противоэпилептического действия биологически активных веществ.

Ключевые слова: *энторинальная кора, модель острой эпилепсии, пэтч-кламп, эпилепсия.*

Термин «эпилепсия» используется для описания более чем 40 различных типов нейропатологий. Как правило, все они характеризуются наличием неоднократно повторяющихся периодов пароксизмальной мозговой активности. Наиболее распространенным типом приобретенной эпилепсии является эпилепсия височной доли (TLE). Известно, что до 30 % пациентов, диагностированных с TLE, демонстрируют резистентность к существующим антиэпилептическим препаратам, что указывает на необходимость дальнейшего изучения механизмов, лежащих в ее основе [1]. Изучение эпилепсии in vitro показало, что нейроны энторинальной коры играют ведущую роль в генерации иктальной эпилептиформной активности, по своим свойствам близкой к наблюдаемой у пациентов с мезиальной височной эпилепсией. Дисфункция энторинальной коры документирована для ряда пациентов с мезиальной височной эпилепсией, а ее хирургическое удаление часто показано в случае резистентности к антиэпилептическим препаратам [2].

В данной работе для изучения эпилептической активности была использована модель острого эпилептического приступа в переживающем срезе, описанная ранее [3]. Преимущество *in vitro* моделей состоит в том, что они позволяют выявить механизмы действия противоэпилептических препаратов и протестировать противоэпилептическую активность вновь синтезированных веществ. Объектом исследования были выбраны пирамидные нейроны V слоя энторинальной коры.

Экспериментальная часть

Работа выполнена на крысах линии Вистар (19-23 дней). Крыс декапитировали, мозг быстро извлекали и помещали в охлажденную (0 °C) искусственную спинномозговую жидкость следующего состава (в моль/л): 1.0 $MgSO_4$, 1.2 NaH_2PO4, 2.0 $CaCl_2$, 2.5 KCl, 13,3 глюкозы, 24 NaHCO3, 126 NaCl; pH 7.3-7.4; раствор аэрировали газовой смесью 95 % O_2/5 % CO_2. Горизонтальные срезы головного мозга крысы, содержащие энторинальную кору и зоны гиппокампа (зубчатая извилина, области CA1, CA2 и CA3), толщиной 300 мкм были сделаны на вибротоме (Microm) и инкубировались в течение 1 часа при комнатной температуре до начала регистрации.

Для регистрации электрофизиологических свойств нейронов срез помещали в перфузируемую камеру под микроскопом Zeiss. Для вызова эпилептоподобного состояния в срезе использовался перфузирующий раствор следующего состава (в моль/л): 0.3 $MgSO_4$, 1.3 NaH_2PO4, 2.0 $CaCl_2$, 8.5 KCl, 13.3 глюкозы, 24 NaHCO3, 120 NaCl, 50 μM 4-аминопиридина; pH 7.3-7.4.

Пэтч-электроды с входным сопротивлением 2–4 МОм изготавливали из боросиликатного стекла, заполняли внутриклеточным раствором следующего состава (в моль/л): 0.3 Na-GTP, 4 Mg-ATP, 5 EGTA, 10 NaCl, 10 HEPES, 135 глюконата калия; pH 7.25. Методом пэтч-кламп в конфигурации «целая клетка» регистрировалась синаптическая активность в нейронах V слоя энторинальной коры. Сигналы от нейронов подавались на усилитель Model 2400 (AM-Systems, США) и оцифровывались при помощи АЦП NI USB-6211 (National Instruments, США), используя программу WinWCP 4 (SIPBS, Великобритания) [4].

Методом пэтч-кламп в конфигурации «целая клетка» в режиме фиксации тока было исследовано развитие острого эпилептоподобного состояния в срезах головного мозга крысы, содержащих энторинальную кору и области гиппокампа. Производились записи мембранного потенциала пирамидных нейронов V слоя энторинальной коры в условиях перфузии раствором, провоцирующим развитие в срезе спонтанных судорожных разрядов (состав указан выше). Были получены устойчивые воспроизводимые записи развития эпилептоподобного состояния в срезе. Первый этап характеризовался увеличением мембранного потенциала регистрируемой клетки. Наступление следующего этапа проявлялось ростом частоты спонтанных постсинаптических потенциалов, зачастую приводящих к возникновению отдельных потенциалов действия (ПД). После этого в регистрируемом нейроне наблюдался переход к длительным вспышкам активности в виде залпов ПД, возникающих раз в несколько секунд. Такие спонтанные вспышки активности длились от нескольких сот миллисекунд до нескольких секунд. Сравнение записей спонтанных эпилептоподобных вспышек активности разных клеток позволяет предполагать наличие общего для всех срезов механизма их генерации.

Для выявления вклада возбуждающих и тормозных синаптических проводимостей в генерацию эпилептоподобных вспышек активности производилась их запись в режиме фиксации напряжения при разном уровне мембранного потенциала (V_{hold}). Пример такой записи представлен на рис.1 (каждый пробег является результатом усреднения 5–10 спонтанных событий, произошедших за 30 секунд регистрации при указанном значении V_{hold}).

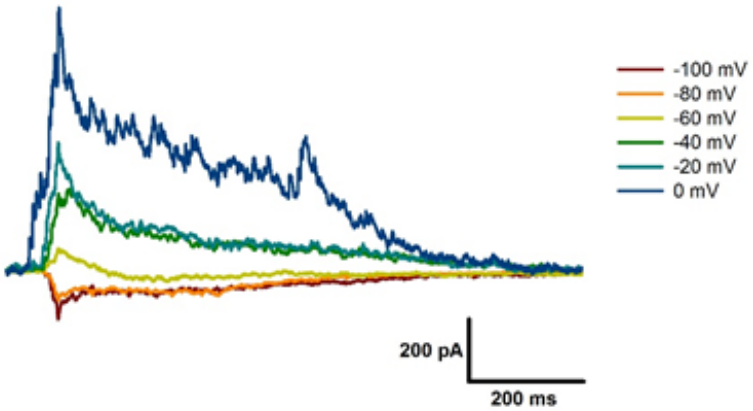


Рис 1. Регистрация эпилептоподобной вспышки
на разных уровнях поляризации мембраны в режиме фиксации напряжения

Для оценки относительного вклада возбуждающей и тормозной синаптической проводимости для каждой клетки, вошедшей в анализ, строились вольт-амперные характеристики (ВАХ) эпилептических вспышек спустя разные промежутки времени от их начала. Пример подобного семейства ВАХ для усредненных эпилептических вспышек приведен на рис 2.

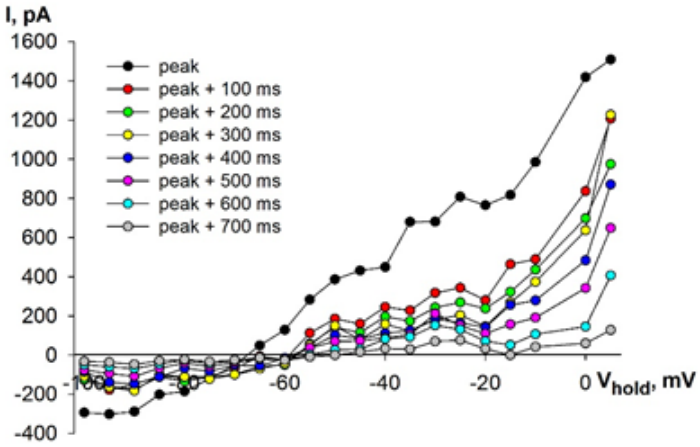


Рис. 2. Вольт-амперные характеристики эпилептических вспышек спустя разные промежутки времени от ее первого пика. Тот же нейрон, что и на рис. 1

Выводы

Предварительный анализ полученных записей позволяет сделать вывод о том, что относительный вклад возбуждающих и тормозных проводимостей различается на разных фазах вспышки эпилептической активности, поскольку потенциал реверсии ионного тока смещается в ходе спонтанного ответа. На ранних фазах наблюдалось преобладание тормозной активности (связанной с ГАМКа-рецепторами), а на более поздних – возбуждающей активности (связанной с АМПА/НМДА-рецепторами). Данная модель может быть использована для экспресс-тестирования противоэпилептического действия биологически активных веществ.

Работы выполнена при поддержке грантом РФФИ 15-34-20514.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chauvette S. et al. In vivo models of cortical acquired epilepsy. Journal of Neuroscience Methods. 2015; 1-17.
2. Avoli M. et al. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. Progress in Neurobiology. 2002; 68(3): 167-201.

3. Barbarosie M., Avoli M. CA3-driven hippocampal-entorhinal loop controls rather than sustains in vitro limbic seizures. The Journal of neuroscience. 1997; 17(23): 9308-9314.

4. Малкин С.Л., и др. Свойства спонтанных и миниатюрных возбуждающих постсинаптических ответов разных типов нейронов префронтальной коры крысы. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2014; 6: 440-446.

SUMMARY

THE STUDY OF SYNAPTIC ACTIVITY IN RAT ENTORHINAL CORTEX USING THE MODEL OF ACUTE EPILEPSY IN SLICES

Yergina Y.L., 1th year student

Saint Petersburg State University,

7-9, Universitetskaya nab., St.Petersburg, 199034, Russian Federation

Whole-cell patch-clamp method was utilized to study the induced epileptiform activity in acute slices of entorhinal cortex and hippocampus. Relative contribution of excitatory and inhibitory conductances differ depending on the phase of epileptiform discharge. This model can be used for express testing of antiepileptic activity of bioactive substances.

***Keywords*:** entorhinal cortex, model of acute epilepsy, patch clamp, epilepsy

REFERENCES

1. Chauvette S. et al. In vivo models of cortical acquired epilepsy. Journal of Neuroscience Methods. 2015; 1-17.

2. Avoli M. et al. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. Progress in Neurobiology. 2002; 68(3): 167-201.

3. Barbarosie M., Avoli M. CA3-driven hippocampal-entorhinal loop controls rather than sustains in vitro limbic seizures. The Journal of neuroscience. 1997; 17(23): 9308-9314.

4. Malkin S.L. et al. Properties of spontaneous and miniature excitatory postsynaptic currents of rat prefrontal cortex neurons. The Journal of evolutionary biochemistry and physiology. 2014; 6: 440-446.

ПОЛИМЕРОСОМЫ НА ОСНОВЕ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ ПОЛИАМИНОКИСЛОТ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Зашихина Н.Н.[1], асп. 2 года обучения

Ананян А.Ю.[1], асп. 3 года обучения

Руководители: **Влах Е.Г.**[1,2], к.х.н., доцент, **Тенникова Т.Б.**[1,2], д.х.н., проф.

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук (ИВС РАН),

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

[2] Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,

198504, Санкт-Петербург, Университетский пр. 26, Российская Федерация

E-mail: nzashihina@bk.ru

С целью создания систем адресной доставки лекарственных препаратов были исследованы полимеросомы, полученные в процессе самоорганизации в водных средах амфифильных блок-сополимеров на основе полиаминокислот.

Ключевые слова: *полимеросомы, блок-сополимеры, полиаминокислоты.*

В последнее десятилетие наблюдается возрастающий интерес к созданию полимерных наночастиц различного типа, а именно, наносфер, нанокапсул, полимеросом, что обусловлено широкими возможностями их применения в медицинской практике: адресная доставка лекарственных препаратов, увеличение транспорта лекарственных веществ через биологические барьеры и биовизуализация.

Одним из наиболее интересных видов наночастиц являются полые сферические частицы – полимеросомы. Их оболочка формируется за счет самоорганизации в водных средах амфифильных блок-сополимеров и схожа с двойным фосфолипидным слоем липосом. Структура полимеросом обеспечивает возможность инкапсулирования как гидрофильных молекул внутрь водного ядра, так и гидрофобных веществ, которые локализуются внутри полимерной мембраны.

Ключевым требованием к полимерным биоматериалам является их биосовместимость и способность к биодеградации. Из ряда существующих биодеградируемых полимеров полиаминокислоты представляют собой один из наиболее интересных классов синтетических полимеров. Наличие у полиаминокислот собственных реакционных групп в боковой цепи позволит модифицировать поверхность наночастиц различными лигандами, обеспечивающими направленный транспорт. Кроме того, благодаря наличию вторичной структуры, многие полиаминокислоты обладают собственной биологической активностью, что, безусловно, может также оказаться полезным для решения задач, связанных с созданием лекарственных систем [1].

Таким образом, полимерные наночастицы на основе полиаминокислот с модифицированной поверхностью обладают значительным потенциалом для применения в качестве систем адресной доставки лекарств.

Экспериментальная часть

Блок-сополимеры поли(L-лизин)-блок-поли(L-фенилаланин) (pLys-b-pPhe), поли(L-лизин)-блок-поли(L-лейцин) (pLys-b-pLeu), поли(L-глутаминовая кислота)-блок-поли(L-фенилаланин) (pGlu-b-pPhe) и поли(L-глутаминовая кислота)-блок-поли(L-лейцин) (pGlu-b-pLeu) были синтезированы методом полимеризации с раскрытием цикла, где в качестве инициаторов применяются различные амины. В качестве мономеров для синтеза полиаминокислот использовались соответствующие N-карбоксиангидриды (N-КА). N-КА γ-бензил-L-глутамата, L-фенилаланина, L-лейцина и ε-карбоксибензил-L-лизина были получены по методу, в основе которого лежит реакция α-аминокислоты с трифосгеном. Структура полученных мономеров была подтверждена методом ЯМР ^{1}H и сравнением с литературными данными.

В качестве инициаторов для синтеза гомополимеров полиаминокислот использовались аминные инициаторы: изопропиламин, гексиламин, гексаметилдисилазан и (3-аминопропил)-триэтоксисилан. Молекулярную массу и молекулярно-массовое распределение полученных образцов определяли при помощи гель-проникающей хроматографии. Сополимеризацию гомополимера проводили аналогичным образом, в качестве инициатора выступала концевая аминогруппа гомополиаминокислоты. После деблокирования боковых защитных групп получали амфифильный блок-сополимер. Для определения молекулярной массы деблокированного сополимера проводили его гидролиз до свободных аминокислот с последующим количественным определением аминокислот при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Для получения полимеросом к блок-сополимеру добавляли соответствующий буферный раствор и выдерживали смесь в ультразвуковой ванне в течение четырех часов. Методом просвечивающей электронной микроскопии установлено, что полученные наночастицы действительно представляют собой полые полимеросомы, состоящие из водного ядра, окруженного мембраной (рис. 1).

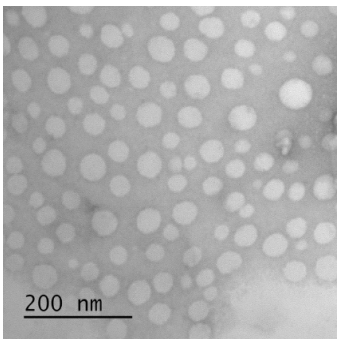


Рис.1. Микрофотография полимеросом на основе $pGlu_{117}$-b-$pPhe_{81}$

Определение размера, полидисперсности и ζ-потенциала полученных наночастиц осуществляли методом динамического рассеяния света. В зависимости от условий получения размер наночастиц варьи-

ровался в диапазоне от 120 до 1000 нм, ζ-потенциал составлял |30-70| мВ, поверхность частиц на основе pLys-b-pPhe, pLys-b-pLeu заряжена положительно, на основе pGlu-b-pPhe, pGlu-b-pLeu – отрицательно. Также было проведено изучение влияния pH и концентрации сополимера pGlu-b-pPhe на процесс самоорганизации наночастиц. Установлено, что размер полимеросом уменьшается при увеличении pH среды и уменьшении концентрации блок-сополимера.

Поскольку векторами для адресной доставки часто являются белки и пептиды, в качестве модельного соединения для модификации поверхности был выбран гидролитический фермент рибонуклеаза А. Для этого карбоксильные группы полимеросом на основе pGlu-b-pPhe предварительно активировали гидроксибензотриазолом, а затем проводили реакцию полученных эфиров с аминогруппами фермента. Сравнение активности нативной и связанной рибонуклеазы в реакции гидролиза специфического низкомолекулярного субстрата цитидин-2',3'-циклофосфата показало, что иммобилизация фермента не приводила к уменьшению его удельной активности по сравнению с активностью нативной формы биокатализатора. Это означает, что выбранный метод модификации наночастиц может быть использован в дальнейшем для введения в структуру поверхности специфических лигандов, ответственных за адресную доставку лекарств.

В качестве модельного соединения для инкапсулирования внутрь полученных полимеросом использовался водорастворимый краситель бромфеноловый синий. Эффективность инкапсулирования в полимеросомы составляла 8 %.

Была оценена цитотоксичность полимеросом на основе pGlu-b-pPhe на клеточной линии ФЛЭЧ (фибробласты легкого эмбриона человека). Выживаемость клеток оценивалась с использованием МТТ-теста, позволяющего оценить суммарную активность дыхательных ферментов митохондрий. Выживаемость клеток составила более 90 % для исследуемых полимеросом в диапазоне концентраций 0.1-0.5 мг/мл, что доказывает отсутствие токсического эффекта наночастиц и их высокую биосовместимость.

Выводы

В работе был проведен синтез амфифильных блок-сополимеров на основе полиаминокислот и был изучен процесс самоорганизации полученных сополимеров в наночастицы. На примере иммобилизации гидролитического фермента рибонуклеазы А показана возможность ковалентной модификации поверхности полимеросом биологически активными лигандами и установлено, что удельная активность иммобилизованного фермента близка по значению с активностью нативной формы биокатализатора. Разработан метод инкапсулирования внутрь полученных наночастиц красителя бромфенолового синего. Было показано отсутствие токсического эффекта наночастиц на основе блок-сополимера pGlu-b-pPhe на клеточной линии ФЛЭЧ (фибробласты легкого эмбриона человека).

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng J., Deming T.J. Synthesis of polypeptides by ring-opening polymerization of α-amino acid N-carboxyanhydrides. Top Curr. Chem. 2012; 310: 1-26.

SUMMARY

POLY(AMINO ACID)-BASED NANOPARTICLES FOR CREATION OF ADDRESSED DRUG DELIVERY SYSTEMS

Zashikhina N.N., 2nd year PhD student
Ananian A.Yu., 3rd year PhD student
Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences,
Bolshoy pr. 31, 199004, St. Petersburg, Russian Federation

In order to develop addressed drug delivery systems, the polymersomes prepared by self-assembling of amphiphilic block-copolymers based on poly(amino acids) were investigated.

Keywords: polymersomes, block-copolymers, poly(amino acids).

REFERENCES

1. Cheng J., Deming T.J. Synthesis of polypeptides by ring-opening polymerization of α-amino acid N-carboxyanhydrides. Top Curr. Chem. 2012; 310: 1-26.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПЦР В ФАРМАЦИИ

Иванов К.Я., студент 5 курса
Руководитель: **Зубов П.В.**, ассистент кафедры микробиологии
Пермская государственная фармацевтическая академия
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2, Российская Федерация

E-mail: kos.ivanoff2010@yandex.ru

Дана краткая характеристика метода ПЦР, применяемого для анализа качества лекарственных средств, приведен обзор общих фармакопейных статей по методу Европейской фармакопеи и Фармакопеи США. Рассмотрены перспективы использования метода в качестве инструмента для анализа качества лекарственных средств.

Ключевые слова: *ПЦР, ГФ XIII, биотехнологические препараты.*

Введение

Последние десятилетия отмечается положительная тенденция по внедрению в фармацевтическую отрасль новых высокоэффективных технологий. Широкое применение нашли различные методы хроматографии, масс-спектрометрии, электрофореза в полиакриламидном геле, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и т.д. Метод ПЦР позволяет на генетическом уровне исследовать все биологические объекты, содержащие ДНК. Широкое применение метод нашел в медицине, фармацевтике, сельскохозяйственной деятельности и других смежных областях. ПЦР предлагается использовать в качестве аналитического инструмента в фармакопее Российской федерации XIII издания, опубликованной в ноябре 2015 года.

Общая характеристика метода

Полимеразная цепная реакция – метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале.

Копирование ДНК осуществляется ферментом ДНК-полимеразой. Кроме того, необходимы такие компоненты как 2 праймера, которые представляют собой короткие синтетические олигонуклеотиды длиной 18-30 оснований, комплементарные противоположным концам разных цепей искомого фрагмента ДНК, дезоксирибонуклеозидтрифосфаты для достраивания одноцепочечной ДНК, ионы магния, необходимые для работы полимераз, буферный раствор, обеспечивающий необходимую pH, и непосредственно сама ДНК-матрица, содержащая тот участок ДНК, который следует амплифицировать.

Основной принцип ПЦР состоит в том, что реакция синтеза полимерной цепи ДНК из мономерных нуклеотидных звеньев инициируется специфическими праймерами в каждом из множества повторяющихся циклов. Специфичность ПЦР определяется способностью праймеров «узнавать» строго определенный участок ДНК и связываться с ним согласно принципу молекулярной комплементарности.

Метод был открыт в 1983 году, в 1985 году опубликована первая статья в журнале Science [9]. На данный момент метод нашел широкое применение в качестве исследовательского, диагностического и аналитического инструмента. В нашей статье мы более подробно рассмотрим возможности применения ПЦР в фармацевтической отрасли для анализа качества ЛС.

Метод ПЦР в фармакопеях

Зарубежные фармакопеи предлагают использовать ПЦР в анализе лекарственных препаратов по следующим показателям. Европейская фармакопея 8 издания предлагает анализировать плазму человека с помощью ПЦР на наличие вируса гепатита С [8].

Американская фармакопея (USP 39-NF 34) предлагает с помощью ПЦР анализировать качество генотерапевтических препаратов, полученных с использованием вирусов [7] по показателям «Чистота», в частности отсутствие вирусов, использованных в производстве указанных препаратов. «Подлинность» – доказывается видовая принадлежность и наличие требуемых генетических маркеров. Также в Фармакопее США предлагается проверять кровь доноров, используемую в дальнейшем для получения препаратов, на

наличие вирусов гепатита С, гепатита В, ВИЧ, вируса Западного Нила, Т-лимфотропного вируса человека, а также на возбудителя сифилиса [6].

В России метод ПЦР впервые включен в Фармакопею XIII издания. Была разработана общая фармакопейная статья [3]. В общих фармакопейных статьях метод предлагается использовать для определения группо-специфического антигена вирусов лейкозно-саркоматозного комплекса птиц, для анализа на присутствие микобактерий туберкулеза [1], для испытания биологической фармацевтической субстанции на присутствие остаточной ДНК штамма продуцента [2], для определения видовой специфичности клеточных культур, контроля онкогенности гетерогенной ДНК (которая может появляться в качестве побочного продукта при производстве препаратов), а также испытания клеточных культур на присутствие посторонних агентов (микоплазм, ретровирусов, парвовирусов свиней типа 1, цирковирусов свиней 1 и 2 типов, аденовирусов, вирусов, вызывающих гастроэнтериты, вирусов энцефалита свиней и др.).

Перед культуральными и иммунобиологическими методами ПЦР имеет такие преимущества как: точность, экспрессность, высокая чувствительность, гипотетическая возможность определения любого микроорганизма или материала, содержащего ДНК. Тем не менее, есть и недостатки, а именно – неспособность отличить живой биологический материал от мертвого, поскольку для положительного результата ПЦР достаточно наличия только искомых нуклеиновых кислот. Кроме того, возможны случаи, когда ДНК микроорганизма изменилась в результате мутации, и в таком случае идентификация будет невозможна. Наконец, сам метод является не для всех доступным в экономическом плане из-за высокой стоимости расходных материалов (праймеры, ДНК-полимераза и т.д.).

Перспективы использования метода ПЦР

Спектр применения метода не ограничивается фармакопейным анализом. С помощью ПЦР возможно легко проводить определение качественного состава растительных сборов, близкородственных растений или растений с трудноразличимыми фенотипическими признаками [5]. С целью эффективной заготовки, ПЦР возможно использовать для выявления популяции растений с высоким содержанием БАВ и использовать полученные данные в селекции [4].

Заключение

Метод ПЦР является перспективным инструментом в фармацевтике. Дальнейшее его развитие, внедрение в практику и поиск новой сферы применения является целесообразным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издания, том 2. ОФС.1.7.2.0006.15 Испытание вирусных вакцин на присутствие посторонних агентов, 2015 [Электронный ресурс] / Федеральная электронная медицинская библиотека. – Электронная библиотека.

2. Государственная фармакопея XIII издания, том 2. ОФС.1.7.2.0007.15 Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК, 2015 [Электронный ресурс] / Федеральная электронная медицинская библиотека. – Электронная библиотека.

3. Государственная фармакопея XIII издания, том 2. ОФС.1.7.2.0013.15 Полимеразная цепная реакция, 2015 [Электронный ресурс] / Федеральная электронная медицинская библиотека. – Электронная библиотека.

4. Е. К. Хлесткина. Молекулярные методы анализа структурно функциональной организации генов и геномов высших растений / Е. К. Хлесткина // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. – Том 15. – № 4. – с. 757-768.

5. Н.А. Москвина. Применение метода полимеразной цепной реакции для видовой идентификации продуктов переработки растительного сырья / Н.А. Москвина, Ю.В. Голубцова, О.В. Кригер // Техника и технология пищевых производств. – 2014. – № 2. – с. 126-129.

6. United States Pharmacopeia, <1180> Human plasma.

7. United States Pharmacopeia, <1235> Vaccines for human use – general considerations.

8. European Pharmacopoeia, 2.6.21. Nucleic acid amplifications techniques.

9. Saiki R.K., Scharf S., Faloona F., Mullis K.B., Horn G.T., Erlich H.A., Arnheim N. Science 1985 Dec 20; 230 (4732): 1350-4; Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia.

SUMMARY

APPLICATION OF PCR IN PHARMACY

Ivanov K.Y., 5th year student

Perm State Pharmaceutical Academy;

2 Polevaya str., Perm, 615990, Russian Federation

A brief description of the PCR method used to analyze the quality of medicines, is an overview of the general pharmacopoeia articles by the method of the European Pharmacopoeia, and US Pharmacopeia. The prospects of using the method as a tool for the analysis of the quality of medicines.

Keywords: PCR, biotechnological drugs, State Pharmacopoeia of Russia

REFENCES

1. State Pharmacopoeia XIII edition, vol. 2. Test OFS.1.7.2.0006.15 viral vaccines for the presence of adventitious agents, 2015 [electronic resource] / Federal electronic medical library. – Digital library.

2. State Pharmacopoeia XIII edition, vol. 2. OFS.1.7.2.0007.15 Medicines produced by recombinant DNA technology, 2015 [electronic resource] / Federal electronic medical library. – Digital library.

3. State Pharmacopoeia XIII edition, vol. 2. OFS.1.7.2.0013.15 Polymerase Chain Reaction, 2015 [electronic resource] / Federal electronic medical library. – Digital library.

4. EK Khlestkina. Molecular methods of structural analysis of the functional organization of genes and genomes of higher plants / EK Khlestkina // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2011. – Vol. 15. – № 4. – with. 757-768.

5. NA Moskvina. Application of polymerase chain reaction for the species identification of the products of plant raw materials / NA Moskvina, Y. Golubtsov, OV Krieger // Engineering and technology of food production. – 2014. – № 2. – from. 126-129.

6. United States Pharmacopeia, <1180> Human plasma.

7. United States Pharmacopeia, <1235> Vaccines for human use – general considerations.

8. European Pharmacopoeia, 2.6.21. Nucleic acid amplifications techniques.

9. Saiki R.K., Scharf S., Faloona F., Mullis K.B., Horn G.T., Erlich H.A., Arnheim N. Science 1985 Dec 20; 230 (4732): 1350-4; Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia.

ВЫДЕЛЕНИЕ, ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ РАЗЛИЧНЫМИ СПОСОБАМИ

Ильющиц В.В., студ. 4 курса

Руководитель: **Котова Н.В.**, канд. хим. н., доц.

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Veronika.Ilyuschiz@pharminnotech.com

Проведен обзор литературы по вопросу выделения, очистки и концентрирования ферментов различными методами.

Ключевые слова: *ферменты, осаждение, высаливание, хроматография, ультрафильтрация.*

Подавляющее большинство промышленно важных ферментов является водорастворимыми белками. Растворы ферментов могут быть различного происхождения: экстракты из поверхностных культур микроорганизмов, фильтраты из гомогенатов растительных и животных тканей, лизаты микроорганизмов, фильтраты культуральной жидкости, получаемой при глубинном выращивании микроорганизмов. Эти растворы ферментов неоднородны и представляют сложную систему, содержащую помимо ферментов большое количество растворимых в воде соединений и веществ коллоидной природы. Выделение ферментов из этой сложной смеси представляет определенные трудности, так как система очень чувствительна

к внешним воздействиям, и поэтому обеспечение высокого выхода фермента в осадок требует строгого соблюдения условий, при которых начинается агрегирование белковых молекул и выпадение их в осадок.

Гидрофобные группы белка стремятся сконцентрироваться внутри белковой молекулы, но все же значительная их часть находится на поверхности молекулы. Растворимость белка в различных растворителях во многом определяется распределением гидрофобных и гидрофильных остатков на поверхности молекулы. Так как основным растворителем белков является вода, то, изменяя некоторые свойства воды (температура, ионная сила, pH, добавление нейтральных солей, водорастворимых органических соединений), можно создать определенное окружение белковой молекулы, повлиять на ее гидратный или сольватный слой и вызвать агрегацию белковых молекул и выпадение их в осадок. В промышленности в основном используют осаждение солями и органическими растворителями. Эти способы несколько отличаются по механизму осаждения.

Метод осаждения ферментов водорастворимыми органическими растворителями в нашей стране широко применяется в промышленности. Эффект осаждения белков связан с тем, что в присутствии органического растворителя снижается активность воды. По мере увеличения концентрации растворителя снижается способность воды к сольватации заряженных гидрофильных молекул фермента. Диэлектрическая постоянная растворителя снижается, происходят вытеснение молекул воды с поверхности белковой молекулы и их частичная иммобилизация молекулой органического растворителя вследствие гидратации белка. Поэтому молекулы воды, расположенные на гидрофобных участках поверхности белка, могут быть замещены на молекулы органического растворителя. При этом растворимость белков падает, происходят агрегирование и осаждение белковых молекул. Агрегирование белков происходит под действием электростатических и Ван-дер-Ваальсовых сил, возникающих между отдельными белковыми молекулами. Гидрофобное взаимодействие, вероятно, имеет меньшее значение в результате влияния органических растворителей на неполярные участки белковой глобулы.

Процессы агрегирования белков и формирования осадков зависят от условий осаждения, природы осадителя и многих других факторов.

Органический растворитель, используемый для осаждения, должен полностью смешиваться с водой и не связываться с ферментом. Наиболее широко для осаждения ферментов используются этиловый спирт, ацетон и изопропиловый спирт. Реже применяются метанол, *н*-пропанол, диоксан, 2-метоксиэтанол и другие спирты, кетоны, эфиры и их смеси. При выборе растворителя необходимо помнить о его возможной токсичности, взрывоопасности и возможной регенерации.

Процесс высаливания ферментов в основном зависит от степени гидрофобности белковой молекулы. Типичная белковая молекула имеет гидрофобные участки на поверхности в виде боковых цепей ряда аминокислот (тирозин, триптофан, лейцин, изолейцин, метионин, валин и фенилаланин). На гидрофобных участках молекулы белка при соприкосновении с водой происходит образование слоя, состоящего из ориентированных молекул воды; эти участки оказываются блокированными или «замороженными». Но такое упорядочение структуры термодинамически неустойчиво, так как в такой системе происходит значительное снижение энтропии по сравнению с системой негидратированный белок – свободные молекулы воды. Если молекулы воды иммобилизовать молекулами небелковой природы, то белковые молекулы начинают взаимодействовать и происходит их агрегирование. Известно, что ионы солей гидратируются, и при добавлении значительного количества соли происходит связывание воды, белок частично освобождается от воды и создаются условия для агрегирования белковых молекул. По мере сольватации ионов соли свободных молекул воды становится мало и поэтому возрастает тенденция к отрыву молекул воды от гидрофобных фрагментов белковой молекулы. Происходит дегидратация неполярных участков белка, которые стремятся взаимодействовать друг с другом, образуют агрегаты, растворимость белка резко падает, и он выпадает в осадок. Чем выше концентрация соли, тем быстрее происходит образование осадка.

Различные белки по-разному реагируют на процесс высаливания. Это зависит в первую очередь от количества и размеров гидрофобных участков на поверхности белковой молекулы. Чем больше таких участков, тем легче идет высаливание белков.

Для высаливания в основном используют нейтральные соли щелочных металлов. Высаливающий эффект различных ионов зависит от их ионной силы. По силе высаливающего действия анионы на-

триевых солей можно расположить в следующий ряд: $SO_4^{-2} > CH_3COO^- > Cl^- > NO_3^- > Br^- > I^- > CNS^-$, а катионы – $Li^+ > Na^+ > K^+ > (NH)_4^+$. Хотя высаливание белков в основном определяется гидрофобными взаимодействиями, на этот процесс существенно влияют и другие факторы: pH среды, близость его его к изоэлектрической точке белка, температура, степень чистоты ферментного раствора, длительность процесса.

В целом высаливание – очень сложный технологический процесс, зависящий от множества факторов, особенно в заводских условиях. Кроме того, важно помнить, что соль никогда не осаждает фермент полностью, а только снижает его растворимость.

Адсорбционные методы, особенно колоночная хроматография белков, позволяют получить ферменты наивысшей степени очистки с большим выходом готового продукта. Важнейшими адсорбентами белков являются ионообменные смолы, фосфат кальция (гидроксилаппатит) и разнообразные аффинные сорбенты.

а) Ионообменная хроматография.

В отличии от низкомолекулярных веществ, белки предъявляют сорбентам особые требования. Главное из них – это структура сорбента, чтобы белок мог проникнуть внутрь частиц и достичь центров связывания. Этим требованиям не отвечают полистирольные смолы, и для разделения белков используют ионообменники на основе целлюлозы, декстранов, агароз, стирола и дивинилбензола.

В ионообменниках белки связываются обычно с помощью электростатических сил, возникающих между заряженными поверхностями белков и плотными кластерами заряженных групп самого ионообменника. Обычно суммарный заряд белка имеет тот же знак, что и противоионы, и белок при прохождении через колонку должен вытеснить именно эти противоионы (ионный обмен).

б) Аффинная адсорбционная хроматография.

Под аффинной хроматографией понимают использование иммобилизованного на адсорбенте лиганда, осуществляющего специфический отбор белков, которые связываются с этим лигандом. После адсорбции фермент должен быть элюирован неспецифическим образом (повышение концентрации соли) или замещение белка лигандом из раствора.

К лигандам предъявляется ряд жестких требований: они так должны присоединиться к матрице, чтобы не был затруднен подход белка к лиганду; между матрицей и лигандом должен быть мостик; лиганд не должен взаимодействовать с другими соединениями, и иметь прочную связь с матрицей.

И хотя с помощью аффинной хроматографии очищены и выделены десятки ферментов, этот метод пока не распространен в технологии ферментных препаратов. Но это перспективный метод очистки и разделения белков.

Все виды ионообменной хроматографии белков (ферментов) являются перспективными способами очистки и выделения ферментов, которые позволяют получать высокоочищенные и гомогенные препараты ферментов с большим выходом готового продукта.

Для очистки и концентрирования также применяются мембранные методы. Метод ультрафильтрации получил широкое распространение в химической, фармацевтической и ферментной промышленности. Рабочим элементом в ультрафильтрационной установке является полупроницаемая мембрана. Мембраны должны обладать высокой проницаемостью и селективностью, быть устойчивыми к действию разделяемых растворов, механически прочными, мембрана не должна подвергаться усадке и изменять свои характеристики в процессе хранения и эксплуатации, должна обладать низкой адсорбцией к разделяемым веществам и невысокой стоимостью.

Ультрафильтрация – это перенос молекулы через мембрану под давлением выше осмотического, при котором растворитель (вода) проходит через мембрану, а растворенное вещество в зависимости от его молекулярной массы и величины пор мембраны частично или полностью задерживается. При ультрафильтрации происходит разделение высоко- и низкомолекулярных соединений, и целью этого процесса является получение концентрата высокомолекулярных соединений.

Преимуществом ультрафильтрации являются отсутствие тепловой инактивации ферментов и небольшие энергозатраты. Ультрафильтрация позволяет провести концентрирование раствора без фазового превращения при комнатной температуре, а главное, при одновременном освобождении от балластных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева, И.М. Технология ферментных препаратов / И.М. Грачева, А.Ю. Кривова – М.: Изд. «Элевар», 2010. – с. 149.
2. Биссвангер, Х. Практическая энзимология / Х. Биссвангер; пер с англ. – М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – с. 328.
3. Скоупс, Р. Методы очистки белков / Р. Скоупс; пер с англ. – М: Мир, 1985. – с. 360.
4. Марри Р. Биохимия человека: В 2-х томах. Т. 1. / Р. Марри, Д. Греннер, П Мейес, В. Родуэлл; Пер. с англ.: – М.: Мир, 1993. – с. 415.
5. Биотехнология. Раздел «Промышленная биотехнология» [Электронный ресурс]. Дата обновления: 2013 г. – URL: http://www.biotechnolog.ru/prombt/prombt5_5.htm (дата обращения: 27.01.2016).
6. Сова В.В. Выделение и очистка белков. Методическое пособие по курсу Химия и биохимия белков и ферментов / В.В. Сова, М.И. Кусайкин; – Владивосток: изд-во Дальневост. Ун-та, 2006. – с. 42.

SUMMARY

ISOLATION, PURIFICATION AND CONCENTRATION OF ENZYMES DIFFERENT WAYS

Ilyushchits V.V., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

A review of the literature on the isolation, purification and concentration of the enzyme by different methods

Keywords: enzymes, precipitation, salting out, chromatography, ultrafiltration.

PEFERENCES

1. Grachev, I.M. The technology of enzyme preparations / I.M. Grachev, A.Yu. Krivova – M. Univ. «ELEVAR», 2010. – s. 149.
2. Bissvanger, H. Practical enzymology / H. Bissvanger; Lane with English. – M: Binom. Knowledge Laboratory, 2010. – s. 328.
3. Scopes, R. Methods of protein purification / R. Scopes; Lane with English. – M: Mir, 1985. – s. 360.
4. Murray R. Biochemistry person: In 2 volumes. T. 1 / R. Murray, D. Grenner, P. Meyes, W. Rodwell; Trans.: from English – M.: Mir, 1993. – s. 415.
5. Biotechnology. Section «Industrial Biotechnology» [Electronic resource]. Date: 2013 – URL: http://www.biotechnolog.ru/prombt/prombt5_5.htm (date of treatment : 01/27/2016).
6. Owl V.V. Isolation and purification of proteins. Textbook for the course Chemistry and Biochemistry of proteins and enzymes / V.V. Owl, M.I. Kusaykin; To Vladivostok: Publishing House Dalnevost. University Press, 2006. – s. 42.

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ НА КРЫСАХ ЛИНИИ WISTAR

Калинина Д.С., асп. 3 год обучения

Руководитель: **Журавин И.А.**, докт. биол. наук, зав. лаб.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова

Российской академии наук (ИЭФБ РАН),

194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44, Российская Федерация

E-mail: Kalinina.dana@gmail.com

Разработана методика моделирования эпилепсии в онтогенезе в свободном поведении. Данная схема эксперимента позволила выявить особенности формирования эпилептиформной активности в детском, пубертатном и взрослом возрасте у крыс, а также разработать удобную модель для тестирования фарма-

кологических веществ, предотвращающих развития патологических процессов в нервной системе развивающегося организма.

Ключевые слова: *4-аминопиридин, электрокортикограмма, крысы, модель эпилепсии, онтогенез.*

Эпилепсия представляет собой гетерогенную группу заболеваний и синдромов, характеризующуюся стойкой предрасположенностью к генерации чрезмерной синхронизации нейронных разрядов. Встречаемость эпилепсии в детской популяции составляет 4-5 % всего детского населения, в то время как эта цифра среди взрослой популяции составляет менее 1 %. В то же время при некоторых формах детской эпилепсии происходит спонтанное прекращение заболевания по мере взросления [1]. Следовательно, механизм, лежащий в их основе, связан с особенностями именно развивающегося мозга.

На сегодняшний день существует множество экспериментальных моделей, разработанных для изучения механизмов эпилептогенеза – фармакологических, основанных на химическом или электрическом киндлинге, также исследования на животных, генетически предрасположенных к определенным формам эпилепсии [2]. Однако среди этих моделей преобладают исследования, проводимые на взрослых животных.

Таким образом, актуальность разработки специфической детской модели эпилепсии на крысах связана с исследованием механизмов, лежащих в основе развития и распространения аномальных синхронных разрядов в развивающимся мозге. С другой стороны, такая модель может оказаться полезной для апробации ряда новых фармакологических средств для купирования аномальной электрической активности или эпилептических припадков в детском возрасте.

Целью данной работы являлись разработка онтогенетической модели эпилепсии, вызванной внутрикорковыми микроинъекциями 4-аминопиридина (4-АП) у крыс линии Wistar, и исследование на этой модели электрической активности неокортекса в постнатальном онтогенезе.

Экспериментальная часть

В исследованиях было использовано 18 самцов крыс линии Wistar в возрасте от 19 до 45 дней. Вся работа проводились в соответствии с протоколом, основанном на директиве Европейского Сообщества по гуманному обращению с экспериментальными животными (European Communities Council Directive #86 / 609 for the Care of Laboratory Animals). Вживление электродов для регистрации электрокортикограммы (ЭКоГ) в правом и левом полушариях (два блока по 4 стальных электрода и серебряная пластина площадью 1-2 мм^2 в качестве индифферентного электрода) проводили под общим наркозом (золетил 100 мг/кг) и с применением местной анестезии (новокаин 0,5 %). Для инъекций 4-АП в кору правого полушария вживляли стальные канюли диаметром 1 мм. Электроды и канюли крепились на черепе крыс при помощи быстротвердеющего цемента «Акродент». Эксперименты проводились на крысах в свободном поведении через 3-5 дней после операции, и далее через день (всего 4-9 экспериментов на каждом животном). Инъекции 4-АП проводились в дозировке 0,5-1 мкЛ 25 мМ раствора 1-2 раза в течение одного эксперимента.

Результаты экспериментов показали, что инъекции блокатора потенциал-зависимых K^+-каналов 4-АП у молодых крыс приводила к возникновению в ЭКоГ эпизодов эпилептиформной активности с характерными комплексами вида «спайк-волна» (рис. 1). По мере взросления крыс наблюдались изменения в характере вызванной 4-АП спайк-волновой активности (СВА).

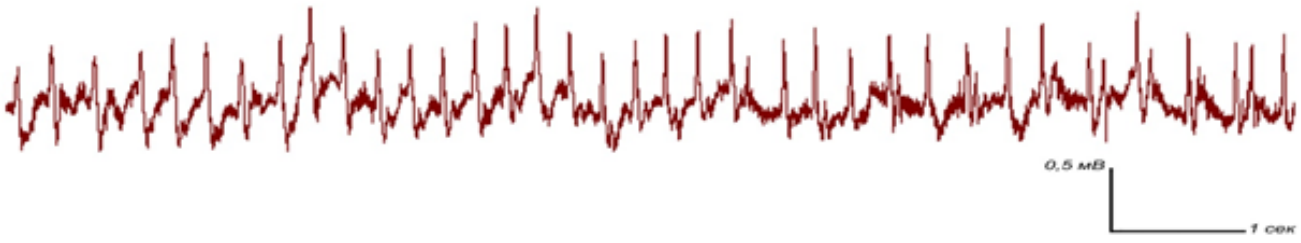


Рис. 1. Пример эпизода СВА, вызванной внутрикорковой микроинъекцией 4-аминопиридина

Латентный период возникновения СВА (рис. 2А) после микроинъекции 4-АП у крысят старшего возраста (30–45 дней) был в три раза больше, чем у крысят младшего возраста (20-30 дней), а к возрасту

3 месяцев возвращался к исходным значениям. Частота следования комплексов «спайк-волна» у крыс младшего возраста стабильна и составляет 5,33±0,08 имп/с, в то время как у группы крыс пубертатного периода этот параметр несколько варьирует в ходе развития приступа и составляет 10,59±0,21 имп/с (рис. 2Б). У взрослых крыс средняя частота составила 5,29±0,06 имп/с, что не отличается от детской группы. По-видимому, такая возрастная динамика связана с модулирующим действием половых гормонов на экспрессию некоторых субъединиц ГАМК-рецепторов или с высвобождением кортикостероидов при половом созревании, что влияет на возбуждающие и тормозные процессы в нервной системе [3]. Средняя длительность эпизодов СВА (рис. 2в) у крыс в процессе онтогенеза возрастает и составляет 9,29±1,66 секунды у крыс детского возраста, 20,76±0,93 секунды в пубертатный период, 32,50±3,41 секунды в 3 месяца. По-видимому, такие различия являются следствием незавершенности процессов миелинизации, которая активно идет в период P10-14, имеет пик на P20, а созревание волокон в мозолистом теле, внутренней и внешней капсуле продолжается, по крайней мере, до P30-40 [4].

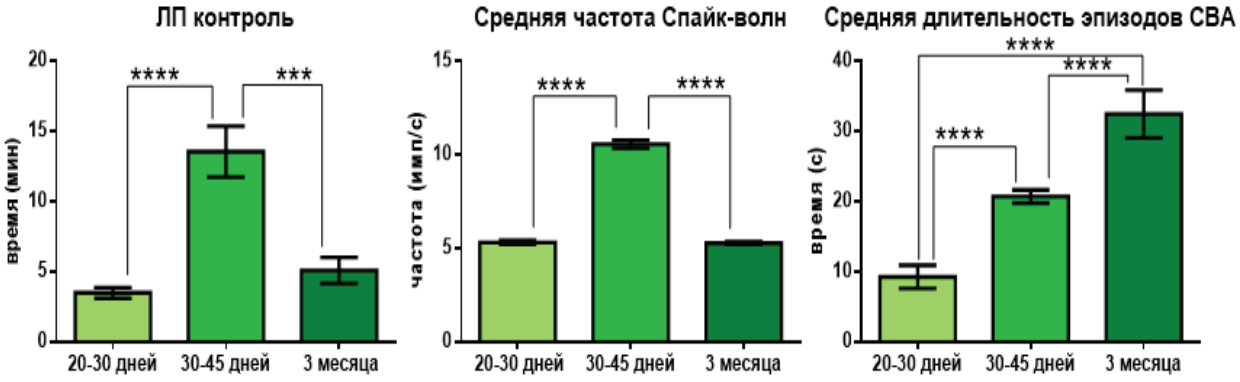


Рис. 2. Латентный период возникновения СВА после микроинъекции 4-АП (А), средняя частота спайк-волн внутри эпизодов СВА (Б), средняя длительность эпизодов СВА (В)

Поведенческие проявления судорожной активности, наблюдаемые во время СВА, по мере взросления животных тоже изменялись. Так, у крысят младшего возраста наблюдалось некоторое повышение двигательной активности сразу вслед за микроинъекцией 4-АП, но четко выраженных двигательных судорожных реакций зарегистрировано не было, в отличие от животных старшего возраста, которые демонстрировали встряхивания и миоклонические судороги контрлатеральной месту введения конечности. Возможно, из-за незавершенности миелинизации аксонов интенсивность судорожных проявлений ниже, нежели у крыс P30-45 и взрослых животных [4].

Вывод

Вызванная эпилептиформная активность у крыс имеет явно выраженную возрастную динамику. У взрослых крыс длительность эпизодов СВА увеличена по сравнению с молодыми крысами, по-видимому, благодаря реверберации импульсов в зрелой нервной системе. Обнаружены также изменения СВА в пубертатный период, который является критическим для развития ЦНС. Выявленные особенности развития аномальной электрической активности или эпилептических припадков позволяют рассматривать наблюдаемые процессы после введения 4-АП в онтогенезе крыс как новую модель для тестирования фармакологических веществ, изменяющих характер патологических процессов в нервной системе развивающегося организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас Электро-Клинический диагностики. М. Альверс Паблишинг. 2004.

2. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Seizure: European Journal of Epilepsy. 2011; 20(5): 359-368.

3. van Luijtelaar G., Onat F.Y., Gallagher M.J., Animal models of absence epilepsies: What do they model and do sex and sex hormones matter?, Neurobiology of Disease. 2014; 72 B: 167-179.

4. Baloch, S., Verma R., Huang H., Khurd P., Clark S. Quantification of brain maturation and growth patterns in C57Bl/6 mice via computational neuroanatomy of diffusion tensor images. Cerebral Cortex. 2009; 19: 675-687.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL ONTOGENETIC EPILEPSY MODEL IN WISTAR RAT

Kalinina D.S., 3th year PhD student

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences (IEPhB RAS);

44, pr. Thorez, Saint-Petersburg, 194223, Russian Federation

Methods for modelling epilepsy in ontogenesis in freely moving rats was developed. Given scheme of experiment allowed to reveal specifics of forming epileptic activity in childhood, puberty and adult period on rats, as well as to develop a suitable model to test pharmacological agents to prevent the forming of pathological processes in the nervous system of the developing organism.

Keywords: 4-aminopyridine, electrocorticogram, rat, epilepsy model, ontogenesis.

REFERENCES

1. Mukhin K.Y., Petruhin A.S., Glukhov L.Y., Epilepsy. Atlas Electro-Clinical Diagnostics. M. Alverzo Publishing. 2004.

2. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Seizure: European Journal of Epilepsy. 2011; 20(5): 359-368.

3. van Luijtelaar G., Onat F.Y., Gallagher M.J., Animal models of absence epilepsies: What do they model and do sex and sex hormones matter?, Neurobiology of Disease. 2014; 72 B: 167-179.

4. Baloch, S., Verma R., Huang H., Khurd P., Clark S. Quantification of brain maturation and growth patterns in C57Bl/6 mice via computational neuroanatomy of diffusion tensor images. Cerebral Cortex. 2009; 19: 675-687.

УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА ПАРВАЛЬБУМИН-ПОЗИТИВНЫХ ИНТЕРНЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА КРЫС ПРИ ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ

Карякин В.Б.[1], студ. 4 курса

Руководитель: **Зайцев А.В.**[2], докт. биол. наук, зав. лабораторией

[1]Санкт-Петербургский государственный университет,

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9, Российская Федерация

[2]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

1994223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44

E-mail: vbkrus@mail.ru

Парвальбумин-содержащие ГАМКергические интернейроны играют важную роль в регуляции активности возбуждающих пирамидных клеток гиппокампа. Иммуногистохимическим методом было выявлено уменьшение числа интернейронов данного класса в зонах CA1 и CA3 гиппокампа крыс через 24 часа после введения пилокарпина при использовании литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии. Данный результат может свидетельствовать о гибели интернейронов гиппокампа.

Ключевые слова: *височная эпилепсия, крыса, интернейроны, гиппокамп, парвальбумин.*

Эпилепсия – тяжелое неврологическое заболевание, приводящее к серьезным нарушениям работы головного мозга и организма в целом. После длительных судорожных состояний (эпилептического статуса) происходят необратимые изменения в структурах гиппокампа [1,2]. При этом повреждаются как пирамидные нейроны гиппокампа (возбуждающие клетки) [3], так и ряд ГАМКергических интернейронов

гиппокампа, образующих тормозные синапсы на телах и дендритах пирамидных нейронов. Интернейроны играют важную роль в регуляции активности возбуждающих клеток, поэтому их гибель приводит к нарушению баланса между тормозными и возбуждающими сигналами [4]. Интернейроны подразделяют на различные группы на основе морфологических, электрофизиологических, молекулярных и функциональных особенностей [5].

В данной работе мы сосредоточились на изменениях, которые происходят после эпилептического статуса, вызванного введением пилокарпина крысам, с интернейронами, экспрессирующими кальций-связывающий белок парвальбумин. Эти интернейроны иннервируют преимущественно (но не исключительно) тела пирамидных нейронов, что позволяет им эффективно синхронизировать работу целых ансамблей пирамидных клеток коры и гиппокампа [5].

Экспериментальная часть

Для эксперимента были взяты крысы линии Вистар в возрасте 6-7 недель со свободным доступом к пище и воде. Все опыты проводились в соответствии с протоколом обращения с лабораторными животными ИЭФБ РАН, основанного на European Community Council directives 86/609/EEC.

Чтобы вызвать эпилептический статус у крыс, использовалась литий-пилокарпиновая модель. Для этого крысам экспериментальной группы за сутки до введения пилокарпина (30 мг/кг) вводили LiCl (Sigma, 127 мг/кг), а за 1 час метилскопаламин (Sigma, 1 мг/кг) для предотвращения избыточной активации периферических мускариновых рецепторов. Контрольным животным вводился физиологический раствор.

Через 24 часа после введения пилокарпина все выжившие животные экспериментальной группы (n = 8) и контрольные животные (n = 8) были усыплены диэтиловым эфиром и декапитированы. Ткань мозга была фиксирована в 4 % параформальдегиде (Sigma) на фосфатном буфере (ФБ, 4 °С, pH 7.4) в течение 3 суток, затем помещена в 20 % раствор сахарозы и заморожена при –50 °С. Фронтальные срезы толщиной 16 мкм получали на криостате Leica CM 1510S (Leica Microsystems, Germany). Для выявления парвальбумин-содержащих интернейронов использовали непрямой метод иммунофлуоресценции. Для демаскировки антигена срезы, помещенные в цитратный буфер, выдерживались 20 мин на водяной бане. Для предотвращения аутофлуоресценции образцы обрабатывались глицином в течение 15 мин, с последующей обработкой Triton X-100 (Merck, Germany, 10 мин). После 10-минутной промывки в ФБ проводилась 30-минутная блокировка избыточных эпитопов в блокирующем растворе (5 % бычий сывороточный альбумин (БСА) (Sigma) на ФБ с 0,2 % Triton X-100). Срезы инкубировались в течение ночи при 4 °С в ФБ, с 1 % БСА и антителами против парвальбумина (P3088, Sigma, разведение 1:200). После трехкратного промывания в ФБ (3 раза по 10 мин) срезы инкубировались 1 ч при 30 °С с вторичными антителами, конъюгированными с флуоресцентным красителем Alexa 488 (ab97022, Abcam, разведение 1:200). По окончании инкубации срезы промывались в ФБ (3 раза по 10 мин) и заключались в среду Mowiol 4-88 (475904, Millipore). Для фоновой окраски ядер использовали флюорохром Hoechst 33342 (Invitrogen, USA), что позволило оценить общее число клеток. Визуализация проводилась на конфокальном микроскопе Leica TCS SL (Leica Microsystems, Germany). Подсчет клеток проводился в программе Видео-Тест Мастер Морфологии (Видео-Тест, Россия).

Сравнивали отношение парвальбумин-позитивных клеток к общему количеству клеток у контрольных животных и крыс после введения пилокарпина. Сравнение средних значений проводили с помощью t-критерия Стьюдента, считая значимыми различия при $p < 0,05$. Все данные представлены как средние ± ошибка среднего.

Через 24 после введения пилокарпина у крыс было отмечено уменьшение числа парвальбумин-позитивных клеток в stratum radiatum-moleculare и stratum oriens полей гиппокампа CA1 и CA3 (в поле CA1 – на 42,6 %, CA3 – на 39,7 %), в поле CA2 достоверных отличий не выявлено (рис. 1). Полученные результаты скорее всего свидетельствуют о гибели парвальбумин-позитивных интернейронов гиппокампа в первые сутки после введения пилокарпина, однако без дополнительных экспериментов нельзя исключить возможность того, что после судорожных состояний у интернейронов данного класса снижается иммунореактивность к парвальбумину.

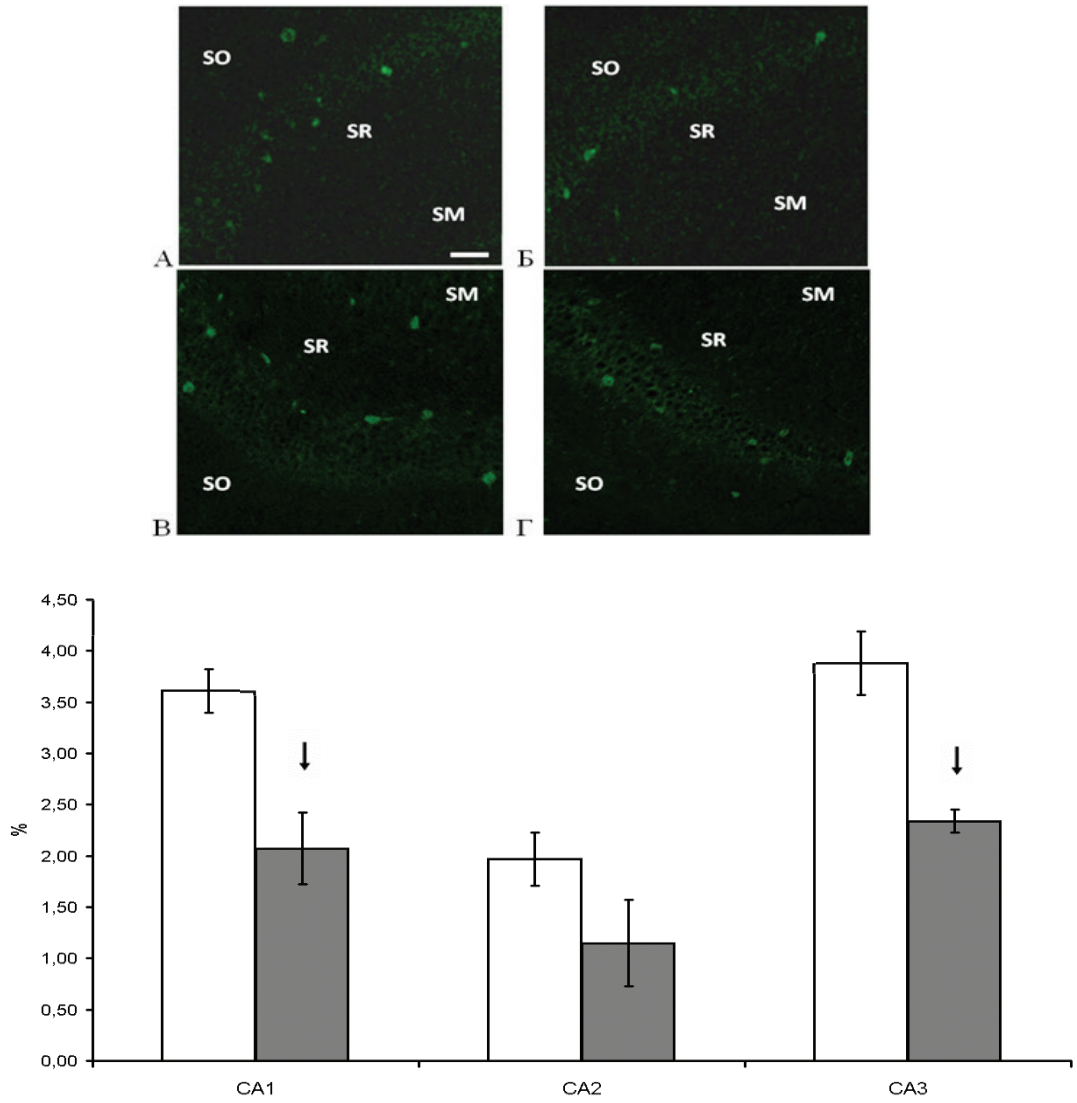


Рис. 1. Парвальбумин-позитивные клетки полей CA1 (А, Б) CA3 (В, Г) гиппокампа крыс в контрольной группе (А, В) и через 24 часа после введения пилокарпина (Б, Г) (свечение Alexa488 конъюгированного с антителами). Масштаб 50 мкм. SO, stratum oriens; SR, s.radiatum; SM, s.moleculare. (Д) Количество парвальбуминовых ГАМКергических интернейронов в зонах CA1, CA2, CA3 гиппокампа крыс в контрольной группе (N=8) и через 24 часа после введения пилокарпина (N=8) в % от общего числа клеток зоны. Стрелки: статистически значимые различия между контрольными особями (белые колонки) и особями после введения пилокарпина (серые колонки)

Выводы

Обнаружено уменьшение числа тормозных парвальбумин-позитивных интернейронов в зонах CA1 (на 42 %), CA3 (на 39,7 %) гиппокампа крыс в возрасте 6–7 недель через 24 часа после введения пилокарпина, в зоне CA2 статистически значимых различий не выявлено. Гибель интернейронов после судорожных состояний приводит к нарушению равновесия между тормозными и возбуждающими сигналами в гиппокампе, что является одной из возможных причин патогенеза эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Curia G. Pathophysiogenesis of mesial temporal lobe epilepsy: is prevention of damage antiepileptogenic? / Curia G., Lucchi C., Vinet J., Gualtieri F., Marinelli C., Torsello A., Costantino L., Biagini G. // Current Medical Chemistry. – 2014. – Vol. 21, № 6. – P. 663-688.

2. Morimoto, K. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain / Morimoto K., Fahnestock M., Racine R. J. // Progress in Neurobiology. – 2004. – Vol. 73, № 1. – P. 1-60.

3. Васильев Д. С. Морфофункциональные изменения в поле CA1 гиппокампа крыс при использовании пентилентетразоловой и литий-пилокарпиновой моделей судорожных состояний / Васильев Д. С., Туманова Н. Л., Журавин И. А., Ким К. Х., Лукомская Н.Я., Магазаник Л. Г., Зайцев А. В. // Журн. эвол. биохим. и физиол. – 2014. – № 50(6). – с. 463-469.

4. Paz, J. T. Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus? / Paz J. T., Huguenard J. R. // Natural Neuroscience. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 351-359.

5. Kawaguchi, Y. GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex / Kawaguchi Y., Kubota Y. // Cerebral Cortex. – 1997. – Vol. 7, № 6. – P. 476-486.

SUMMARY

THE REDUCTION IN PARVALBUMIN-POSITIVE INTERNEURONS IN RAT HIPPOCAMPUS IN THE PILOCARPINE MODEL OF EPILEPSY

Karyakin V.B., 4th year student

Saint Petersburg State University;

7/9, Universitetskaya bank, St/ Petersburg, 199034, Russian Federation

Parvalbumin-positive GABA interneurons play an important role in regulating the activity of excitatory pyramidal cells of the hippocampus. Immunohistochemistry revealed the reduction in interneurons of this class in areas CA1 and CA3 of the hippocampus of rats in 24 hours after administration of pilocarpine. This result indicate about the loss of hippocampal interneurons in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy.

Keywords: temporal lobe epilepsy, rat, interneurons, hippocampus, parvalbumin

REFERENCES

1. Curia G. Pathophysiogenesis of mesial temporal lobe epilepsy: is prevention of damage antiepileptogenic? / Curia G., Lucchi C., Vinet J., Gualtieri F., Marinelli C., Torsello A., Costantino L., Biagini G. // Current Medical Chemistry. – 2014. – Vol. 21, № 6. – P. 663-688.

2. Morimoto, K. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain / Morimoto K., Fahnestock M., Racine R. J. //. Progress in Neurobiology. – 2004. – Vol. 73, № 1. – P. 1-60.

3. Vasilyev D.S. Functional and morphological changes in area CA1 of rat hippocampus using pentilentetrazole and lithium-pilocarpine models of seizures / Vasilyev D.S., Tumanova N.L., Zhuravin I.A., Kim K.H., Lukomskaya N.Y., Magazanic L.G., Zaitsev A.V. // Journal of evolutionary biochemistry and physiology. – 2014. – Vol.50, № 6. – P. 463-469.

4. Paz, J. T. Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus? / Paz J. T., Huguenard J. R. // Natural Neuroscience. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 351-359.

5. Kawaguchi, Y. GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex / Kawaguchi Y., Kubota Y. // Cerebral Cortex. – 1997. – Vol. 7, № 6. – P. 476-486.

АНАЛИЗ ЛИТОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Клочков В.Г., студент 3 курса

Руководители: **Брель А.К.**, докт. хим. наук, проф;

Лисина С.В., канд. хим. наук, доц.; **Панферова И.Г.**, ассистент

Волгоградский государственный медицинский университет

400131, Волгоградская область, город Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: klochkov1995@yandex.ru

Проведен анализ литолитической способности аспарагиновой кислоты к растворению конкрементов животных, страдающих мочекаменной болезнью.

Ключевые слова: литолиз конкрементов, мочекаменная болезнь, аспарагиновая кислота, реакция комплексообразования.

Введение

В настоящее время от мочекаменной болезни страдают не только люди, но и многие домашние питомцы. Так, по литературным данным, у каждой 10-й кошки и собаки встречается урологический синдром и частота этого заболевания в последние годы неуклонно растет [1].

Конкременты у животных образуются, как правило, в мочевыделительной системе и различаются по химическому строению, возрасту, структуре и размерам. Одним из перспективных направлений в лечении мочекаменной болезни является литолиз (растворение), результативность которого зависит от индивидуальных особенностей конкрементов [2] и природы используемых растворов.

Экспериментальная часть

Перед началом проведения эксперимента по изучению литолитической активности были проведены серии качественных химических и микрокристаллоскопических реакций для анализа химического состава извлеченных мочевых конкрементов собаки, породы такса. По результатам проведенного анализа был сделан вывод о составе камней, что позволило отнести их к фосфатным конкрементам и определить основной компонент – трипельфосфат магния.

Исходя из изученных методик литолиза [2], по результатам которых выраженную способность к растворению конкрементов проявляет Трилон Б, было предположено оценить литолитическую активность аспарагиновой кислоты, проявляющей способность к комплексообразованию.

Для проведения литолиза использовался водный раствор аспарагиновой кислотой (pH – 4,5, концентрацией 0,05N). При проведении эксперимента исследуемый конкремент, который был предварительно взвешен, помещался в 30 мл раствора (объем мочевого пузыря кошки и собаки мелкой породы составляет около 40-45 мл). После 4 часов наблюдения содержимое было отфильтровано, а сухой остаток взвешен [3]. В результате проведенной серии экспериментов было определено, что в среднем, 24,6 % конкремента по массе были растворены, что показывает выраженную литолитическую активность аспарагиновой кислоты. В то же время, значение pH водного раствора аспарагиновой кислоты и длительность литолиза по времени ставили под сомнение возможность использования этой методики в медицинской практике.

В связи с этим, было высказано предположение о том, что использование раствора аспарагиновой кислоты той же концентрации в цитратной буферной системе (pH = 6,6), позволит сократить продолжительность литолиза и приблизиться к физиологическому значению pH. Выбор буферной системы был обоснован тем, что цитратный буферный раствор используется для предотвращения роста конкрементов фосфатной природы и для их растворения.

В этом случае, также была проведена серия экспериментов, в которой конкремент помещался в 30 мл раствора аспарагиновой кислоты в цитратной буферной системе и сухой остаток взвешивался после 2 часов наблюдения. Анализ результатов показал, что, по среднему значению изменения массы конкремента, 23, 1 % растворялись уже после 2 часов литолиза.

Выводы

Таким образом, подтверждена литолитическая активность раствора аспарагиновой кислоты по отношению к конкрементам мочевыделительной системы животных, образованных трипельфосфатом магния.

При этом, использование раствора аспарагиновой кислоты в цитратном буфере со значением pH = 6,6 позволяет сократить время проведения литолиза и приблизить значение pH к физиологическому значению, сохраняя при этом выраженную литолитическую активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Физико-химические основы образования и растворения мочевых камней in vitro и in vivo // Тезисы докладов конференции Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине». – М., 2005. – С. 158-160 (Березин Б.Д., Березин М.Б., Кустов А.В., Стрельников А.И., Шевырин А.А.).

2. Энергетика взаимодействия ионов Ca^{2+} и $C_2O_4^{2-}$ в многокомпонентных жидкофазных системах к вопросу ингибирования образования мочевых камней // Доклады академии наук. – М., 2006. – Т. 410. – № 1. – С. 62-65 (Кустов А.В., Березин Б.Д., Стрельников А.И., Шевырин А.А., Березин М.Б. Королев В.П.).

3. Брель А.К. Литолиз конкрементов мочевыделительной системы животных органическими соединениями с выраженной комплексообразующей способностью / Брель А.К., Лисина С.В., Клочков В.Г.// Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – Волгоград, 2014. – Т. 73. – С. 51.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF LITHOLYTIC ACTIVITY FOR ASPARTIC ACID

Klochkov V.G., 3th year student

Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation

We analyzed the activity of aspartic acid to dissolve kidney stones of animals.

Keywords: litholysis concretions, urolithiasis, complexing ability

REFERENCES

1. Physico-chemical basis of the formation and dissolution of urinary stones in vitro and in vivo/ Berezin B.D., Berezin M.B., bushes A.B., Strelnikov A.I., Shevyrin A.A. // Abstracts of the conference of the Presidium of RAN «Fundamental sciences – medicine». – Moscow – 2005. – P. 158-160.

2. Power interaction of Ca^{2+} ions and $S_20_4^{2-}$ in multi-component liquid phase systems in question inhibiting the formation of urinary stones/ Scrubs A.B., Berezin B.D., Strelnikov A.I., Shevyrin A.A. // Reports of the Academy of Sciences – Moscow – 2006. – C. 410. – № 1. – P. 62-65.

3. Litholysis urinary tract stones animal organic compounds with pronounced complexing ability / Brel A.K., Lisina S.V., Klochkov V.G.// Actual problems of experimental and clinical medicine – Volgograd – 2014 – 73 T-51. – P. 51.

ИНФОРМАЦИОННО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Колесникова А.В., студ. 3 курса

Руководители: **Косякова Г.П.**, канд. биол. наук, **Шаляпин П.В.**, ассистент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.kolesnikova@pharminnotech.com

Механизм транслокации генов между хромосомами, соединение хромосом приводит к появлению новых генов, которых нет в норме, что способствует канцерогенезу. Например, филадельфийская хромосома при остром лейкозе – это остаток 22-й хромосомы после транслокации в 9-ю хромосому в лимфоцитах.

Ключевые слова: *медицина, филадельфийская хромосома, онкология, информационные технологии, хромосомы, секвенирование, химерный белок Bcr-Abl, миелолейкоз.*

Обнаружить генную перегруппировку bcr значит подтвердить наличие филадельфийской хромосомы (рис.1).

BCR расположен на длинном плече 9-й хромосомы в сегменте 22q11. Первой типичной хромосомной перестановкой, обнаруженной в опухолевых клетках человека, была **филадельфийская хромосома**, характерная для хронического миелолейкоза.

Появление филадельфийской хромосомы – результат обменного перемещения двух генов, при котором происходит объединение гена тирозинкиназы ABL1 9-й хромосомы с геном **BCR** 22-й хромосомы. Химерный белок Bcr-Abl приводит к активации путей внутриклеточной передачи сигнала, что делает клетку нечувствительной к воздействию факторов роста и вызывает ее избыточную пролиферацию. Возникает раковое заболевание крови – миелолейкоз.

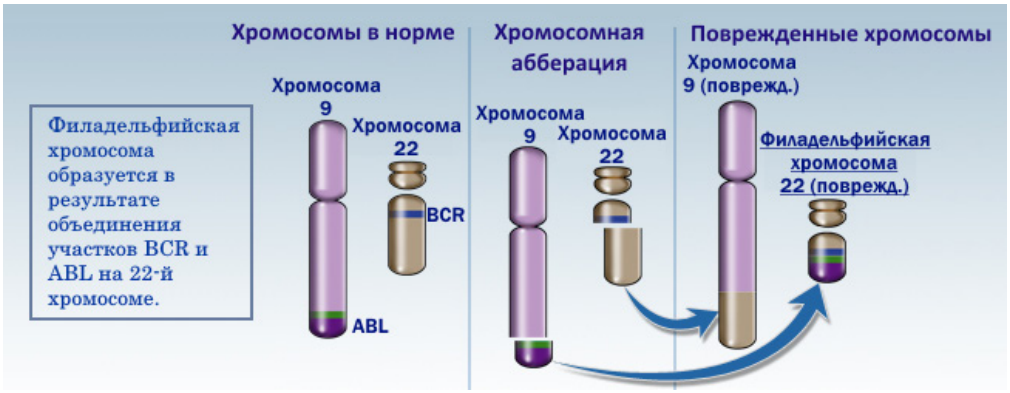


Рис. 1. Выявление филадельфийской хромосомы

Для выявления bcr гена филадельфийской хромосомы применяют методику ПЦР или FISH и секвенирование для определения точечных мутаций [1,2,3].

• Для диагностики Ph1-негативных случаев (при цитогенетике 5 % пациентов с хроническим миелоцитарным лейкозом или для подтверждения Ph1-позитивных вариантов хронического миелолейкоза.

• Для диагностики пациентов с хроническим миелолейкозом в бластном кризе или в состоянии бласттрансформации.

• Для определения хронического миелолейкоза при миелопролиферативных расстройствах со сходными морфологическими чертами.

• Для мониторинга пациентов с хроническим миелолейкозом, леченных трансплантацией костного мозга, химиотерапией или интерферонами.

• Исследование генной перегрупировки и филадельфийской хромосомы способствует определению минимальной резидуальной болезни или подтверждение полной ремиссии.

• Он проводится и с целью мониторинга для раннего определения рецидива.

• Очистка bcr-позитивных клеток от аутологического костного мозга перед инфузией.

• Положительная перегруппировка bcr-гена при острой лейкемии является плохим прогнозом, особенно при острой лимфобластической лимфоме.

• Обнаружение одинаковой перегруппировки генов в лимфоцитах биоптата отдаленных от опухоли участков является доказательством метастазов.

• Также используется для диагностики других генетических расстройств, например, HbS, HbC, бета-талассемии.

• **Факторы, влияющие на результат исследования филадельфийской хромосомы.** Ложно-негативная полимеразная цепная реакция (ПЦР) может встречаться у Ph1-позитивных пациентов по причине терапии α-интерфероном или, что менее характерно, гидроксиуреей.

• Загрязнение материала ПЦР.

Мы рассматриваем механизмы возникновения хромосомной патологии, хромосомные заболевания (синдромы), вызванные числовыми или структурными аномалиями хромосом. Содержится информация о цитогенетическом методе исследования онкогематологических заболеваний. Даны основные понятия о молекулярной цитогенетике, FISH-возможности в гематологической клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цитогенетическая диагностика при онкогематологических заболеваниях / Соколова Т.А., Котловский Ю.В., Дубынина Е.В., Ивановская О.В., Веселова В.К., Кузнецова Е.Ю. Издательство Академия Естествознания, 2012 год, ISBN 978-5-91327-211-9.

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

3. Анализ мононуклеаров in vitro для оценки частоты нарушений морфологии клеточного ядра. // Г.П. Косякова, С.Н. Прошин, П.Д. Шабанов, А.Ф. Яковлев. Материалы 1 Всероссийской конференции

«Внутриклеточная сигнализация, транспорт, цитоскелет» 11-13 октября Институт Цитологии РАН Ж.Цитология 2011, том 53, № 9, стр.706–707.

SUMMARY

Kolesnikova A.V. 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, Russian Federation

The mechanism of translocation of genes between chromosomes, chromosome compound leads to the appearance of new genes that are not normal, which contributes to carcinogenesis. For example, the Philadelphia chromosome in acute leukemia – a residue 22 minutes after translocation chromosome 9-th chromosome in lymphocytes.

Keywords: medicine, Philadelphia chromosome, oncology, information technology, chromosomes, sequencing, chimeric protein Bcr-Abl, myeloid leukemia.

REFERENCES

1. Cytogenetic diagnostics in hematologic diseases / TA Sokolova, Yu Kotlovsky, Dubynina EV, Ivanovo OV Veselov VK Kuznetsova EY Publisher Academy of Natural Sciences, 2012, ISBN 978-5-91327-211-9.

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

3. Analysis of mononuclear cells in vitro to assess the frequency of violations of the morphology of the cell nucleus. //G.P.Kosyakova, S.N.Proshin, PD Shabanov, A.F.Yakovlev. 1 Materials of All-Russian Conference «intracellular signaling, transport, cytoskeleton,» October 11-13, Institute of Cytology RAS Zh.Tsitologiya 2011, volume 53, № 9, str. 706–707.

УЧАСТИЕ СИСТЕМЫ ОРЕКСИН-СОДЕРЖАЩИХ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА В РЕГУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Константинова Е.К., студ. 5 курса
Руководители: **Косякова Г.П.**, канд. биолог. наук, **Шаляпин П.В.**, ассистент
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

E-mail: Intergalacticpiero@mail.ru

Орексин «orexis», или гипокретин, является нейромедиатором, регулирующим возбуждение, влияющим на бессонницу и аппетит. Наиболее распространенная форма нарколепсии, при которой больной на короткое время теряет мышечный тонус (каталепсия), вызвана отсутствием орексина в мозге в связи с разрушением клеток, которые его производят. [Tanaka et al., 2001]. В мозгу содержится очень мало клеток, продуцирующих орексин. Однако, аксоны этих нейронов распространяются по всему головному и спинному мозгу, где также есть рецепторы орексина.

Ключевые слова: *нейромедиатор, изоформы орексина: орексин-А и -В (гипокретин-1 и -2), рецепторы орексина OX1 и OX2, G-белок, OX1 SB- 408, 124 – селективный антагонист.*

Регуляция орексин-содержащих нейронов гипоталамуса пищевого поведения производится в гипоталамусе и имеет слабое сходство с секретином. [Yoshimichi et al., 2001] Существуют два типа изоформ орексина: орексин-А и -В (гипокретин-1 и -2). Они являются возбуждающими нейропептидными гормонами. Исследования показывают, что орексин-А может иметь большее биологическое значение, чем Орексин-В. [Willie et al., 2001]. Пептиды орексина связываются с двумя рецепторами орексина с G-белком, OX1 и OX2, при этом орексин-А связывается как с OX1, так и с OX2 с примерно равным сродством, а орексин-В свя-

зывается основном с OX2 и в 5 раз меньше – с OX1. Орексины содержатся в организме всех крупных классов позвоночных. Система орексина в первую очередь участвует в стимуляции потребления пищи, что было основано на данных о том, что потребление орексина-А увеличивает потребление пищи, ожирение. Кроме того, вещество стимулирует бодрствование и расход энергии. Недостаток орексина также связан с нарколепсией, расстройством сна [Bourgin et al., 2000]. Кроме того, люди с нарколепсией чаще страдают от ожирения. Поэтому ожирение у пациентов с нарколепсией может быть связано с дефицитом орексина, что ведет к гипоактивности бурого жира и снижению расхода энергии. Есть данные о том, что орексин может вызывать бессонницу [Zhang et al., 2005]. Исследования показывают, что главная роль системы орексина заключается в интеграции метаболических, циркадных механизмов и длины сна, влияя на сон или бодрость и активность животного. Нейроны орексина вызывают сильное возбуждение различных ядер мозга, играющих важную роль в бодрствовании, включая системы дофамина, норадреналина, гистамина и ацетилхолина и играют важную роль в стабилизации циклов бодрствования и сна. Применение орексина-А способствует бодрствованию, повышает температуру тела, усиливает подвижность и вызывает сильное увеличение расхода энергии. Лишение сна также увеличивает трансмиссию орексина-А. Таким образом, система орексина может играть более важную роль в регулировании расхода энергии, чем пища. Следовательно, отсутствие орексин-продуцирующих нейронов у лиц с нарколепсией может быть результатом аутоиммунного расстройства. Орексин увеличивает тягу к еде, и коррелирует с функцией веществ, которые способствуют его производству. Лептин – это гормон, вырабатываемый жировыми клетками и действующий как долгосрочный внутренний механизм энергии. Грелин – это краткосрочный фактор, выделяемый желудком как раз перед ожиданием еды, который способствует потреблению пищи. Клетки, продуцирующие орексин, подавляются лептином (через путь рецептора лептина), но активируются грелином и гипогликемией (глюкоза ингибирует производство орексина) [Monda et al., 2004]. Орексин считается очень важным звеном в метаболизме и регуляции сна. Лица, страдающие бессонницей, при приеме блокатора орексина, препарата Suvorexant, засыпали быстрее и спали на час дольше. Было проведено предварительное исследование, которое выявило потенциал блокаторов орексина в лечении алкоголизма. Лабораторные крысы, получавшие препараты, воздействующие на систему орексина, в ходе экспериментов теряли интерес к алкоголю, несмотря на свободный доступ к нему [Yang et al., 2008]. Так как было показано, что рецепторы орексина-А регулируют рецидивы при кокаиновой зависимости, новое исследование поставило вопрос об его отношении к никотину у изучаемых крыс. При блокировании рецептора орексина-А низкими дозами селективного антагониста SB-334, 867, снижался самостоятельный прием никотина, а также мотивация поиска и получения препарата. Обоснованием этого исследования было то, что передняя островковая доля головного мозга вовлечена в регуляцию чувства жажды. В этой доле мозга содержатся рецепторы орексина-А. Сообщалось, что курильщиков, у которых эта доля была повреждена, пропадало желание курить. Было продемонстрировано, что орексин-А (OXA) увеличивает липогенез. Он также ингибирует липолиз и стимулирует секрецию адипонектина. Эти эффекты, как считается, главным образом осуществляются через пути PI3K, потому что этот ингибитор пути (LY294002) полностью блокирует OXA эффекты в адипоцитах [Szekely et al., 2002]. Высокие уровни орексина-А в организме человека связаны с чувством счастья, в то время как низкие уровни связаны с грустью. Это открытие предполагает, что повышение уровня орексина-А может улучшать настроение у людей, являясь, таким образом, возможным средством для лечения таких расстройств, как депрессия. Кроме того, это помогает объяснить случаи депрессии, связанные с нарколепсией. Открытие двух рецепторов орексина, получивших название OX1R [Косякова и др., 2015, в], и OX2R которые назвали гипокретинами продвинуло науку вперед [Abrahamson et al., 2001]. Название указывает на то, что они синтезируются в гипоталамусе и имеют структурное сходство с гормоном секретин (т.е. гипоталамусный секретин). Селективные лиганды находятся на стадии разработки, а также некоторые препараты, действующие на систему орексина, либо агонисты орексина для лечения таких заболеваний, как нарколепсия, или антагонисты орексина от бессонницы. Все еще недоступны непептидные агонисты, хотя синтетические полипептиды орексина-А были представлены в виде назального спрея и испытаны на обезьянах. В стадии разработки находится несколько непептидных антагонистов, SB-649, 868 от Glaxo Smith Kline для лечения нарушений сна, которые не являются селективными антагонистами рецепторов орексина. Другой антагонист OX1 [Косякова и др., 2015, а] и OX2 рецепторов (ACT-078573, almorexant) – такое же соединение от Actelion, используется для лечения бессонницы. Третий препарат – это MK-4305 от Merck. Большинство

лигандов, действующих на систему орексина, до сих пор являются полипептидами, модифицированными из эндогенных агонистов орексин-А и -В, для исследователей доступно некоторое количество подтип-селективных непептидных антагонистов. SB-334, 867 – селективный антагонист OX1 SB-408, 124 – селективный антагонист OX1 [Косякова и др., 2015, б], TCS-OX2-29 – селективный антагонист OX2 EMPA (препарат) (N-этил-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)-(толуол-2-сульфонил)амино-N- пиридин-3-ил-метилацетамид) – селективный антагонист OX2 [Taheri et al., 2000]. Орексинергические нейроны, как было показано, чувствительны к входам III группы метаботропных глутаматных рецепторов, рецепторов аденозина A1, мускариновых рецепторов M3, серотониновых 5-HT1A рецепторов, рецепторов нейропептида Y, рецепторов холецистокинина и катехоламинам, а также грелину, лептину и глюкозе.

Выводы

Орексинергические нейроны сами регулируют высвобождение ацетилхолина, серотонина и норадреналина, поэтому, несмотря на относительно небольшое количество орексинергических нейронов по сравнению с другими системами нейротрансмиттеров в мозге, эта система играет ключевую регуляторную роль. Орексины действуют на Gq-связанные с белком рецепторы, сигнализируя через фосфолипазу C (PLC) и кальций-зависимый и кальций-независимый пути передачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanaka M., Tonouchi M., Hosono T., Nagashima K., Yanase-Fujiwara M., and Kanosue K. Hypothalamic region facilitating shivering in rats. // Jpn J Physiol.-2001. – V. 51. – P. 625-629.

2. Yoshimichi Go, Hironobu Yoshimatsu, Takayuki Masaki and Toshiie Sakata. Orexin-A Regulates Body Temperature in Coordination with Arousal // StatusExperimental Biology and Medicine. – 2001. – V. 226. – P. 468-476.

3. Willie J.T. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. / J.T. Willie, R.M. Chemelli, C.M. Sinton, M. Yanagisawa. // Annu Rev Neurosci. 2001. – V. 24. – P. 429-458.

4. Bourgin P, Huitron-Resendiz S, Spier A.D, Fabre V, Morte B, Criado J.R, Sutcliffe J.G, Henriksen S.J, and de Lecea L. Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. // J Neurosci. – 2000. – 20. – V. 7760. – P. 7765.

5. Zhang S. Expression of orexin receptors in the brain and peripheral tissues of the male sheep. / S. Zhang, D. Blache, P.E. Vercoe, C.L. Adam, M.A. Blackberry, P.A. Findlay, K.A. Eidne, G.B. Martin. // Regul Pept. 2005. – V. 124. – P. 81-87.

6. Monda M., Viggiano A., Mondola P., Fuccio F., De Luca V: Cortical spreading depression blocks the hyperthermic reaction induced by orexin A. // Neuroscience. – 2004. – V. 123. – P. 567-574.

7. Yang Y.L. and Lu K.T. Effects of orexin-A on rat thermoregulation: the roles of prostaglandin E2// Proceedings of the Australian Physiological and Pharmacological Society 2008.

8. Abrahamson, EE, Leak RK, and Moore RY. The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. // Neuroreport. – 2001. – 12: 435-440.

9. Szekely M., Petervari E., Balasko M., Hernadi I., Uzsoki B. Effects of orexins on energy balance and thermoregulation. // Regul Pept. – 2002. – V. 104(1-3). – P. 47-53.

10. Taheri S., Sunter D., Dakin C., Moyes S., Seal L., Gardiner J., Rossi M., Ghatei M., and Bloom S. Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system. // Neurosci Lett. – 2000. – V. 279. – P. 109-112.

11.а. Косякова Г.П. Действие антагониста орексина OX1R SB-408124 на стабильность генома и функциональные изменения в половых клетках у самцов крыс / Г.П.Косякова, А.А.Лебедев, П.Д.Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13, Спецвыпуск. – С. 8083.

12.б. Косякова Г.П. 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 // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2015. – Т.13, Спецвыпуск. – С.75-78.

13.в. Косякова Г.П. Влияние антагониста орексиновых OX1R-рецепторов SB-408124 на миелограмму костного мозга и лиеноцитограмму грызунов / Г.П.Косякова, А.А.Лебедев, П.Д.Шабанов//Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2015. – Т.13, Спецвыпуск. – С. 78-80.

SUMMARY

THE INVOLVEMENT OF OREXIN-CONTAINING NEURONS IN THE HYPOTHALAMIC REGULATION OF VARIOUS PHYSIOLOGICAL PROCESSES

Konstantinova E.K. 5th year student

The first St. Petersburg State Medical University,

St. Petersburg, Russian Federation

Orexin «orexis», or hypocretin, is a neurotransmitter that regulates arousal, affecting appetite and insomnia. The most common form of narcolepsy, in which the patient momentarily loses muscle tone (cataplexy), caused by a lack of orexin in the brain due to the destruction of the cells that produce it. [Tanaka et al., 2001]. The brain contains very few cells producing orexin; in the human brain in the hypothalamus contains from about 10,000 to about 20,000 neurons. However, the axons of these neurons extend throughout the brain and spinal cord, where there are also orexin receptors.

Keywords: neurotransmitter orexin isoforms: Orexin-A and -B (hypocretin-1 and -2), receptors orexin OX1 and OX2, G-protein, OX1 SB- 408, 124 – selective antagonist.

REFERENCES

11.a. Kosyakova G.P.Deystvie orexin antagonist 408,124 OX1R SB-genome stability and functional changes in the germ cells in male rats / G.P.Kosyakova, AA Lebedev, P.D.Shabanov // Review of clinical pharmacology and drug therapy. – 2015 – T.13, Spetsvypusk. – S. 80-83.

12.b. Kosyakova GP Effect of orexin antagonist 408,124 OX1R SB-to karyotypic stability and expression of ribosomal cistrons peripheral blood of rats / G.P.Kosyakova, AA Lebedev, P.D.Shabanov // Review of clinical pharmacology and drug therapy – 2015 – T. 13, Special Issue. – S. 75-78.

13.v. Kosyakova GP Effect of orexin antagonist OX1R-receptor SB-408124 on the myelogram and bone marrow of rodents lienotsitogrammu / G.P.Kosyakova, AA Lebedev, P.D.Shabanov // Review of clinical pharmacology and drug therapy – 2015 – T.13, Spetsvypusk. – S. 78-80.

ИЗУЧЕНИЕ ХЛЕБОПЕКАРНЫХ ДРОЖЖЕЙ КАК ИСТОЧНИКА ОРГАНИЧЕСКОГО АЗОТА В СОСТАВЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Королева А.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Булдакова Т.В.**, асс.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: arina.koroleva@pharminnotech.com

Изучен азотистый состав компонентов, которые входят в посевную и ферментационную среды для получения фермента холестеролоксидаза. Выявлены недостатки использования хлебопекарных дрожжей, как источника аминного азота, и необходимость их замены.

Ключевые слова: *холестеролоксидаза, питательная среда, хлебопекарные дрожжи, аминный азот.*

Холестеролоксидаза – это ФАД-содержащий фермент, относящийся к семейству оксидоредуктаз. Катализирует окисление холестерина до холест-4-ен-3-он, с образование перекиси водорода [1]. Фермент широко применяется для определения холестерина в сыворотке крови, липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), липопротеинах низкой плотности (ЛПНП). Определение уровня холестерина в крови важно для диагностики различных заболеваний таких, как гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, а также для оценки риска тромбоза и инфаркта миокарда при нарушении липидного обмена. Так же используется как биокатализатор, который обеспечивает получение ценных промежуточных продуктов при производстве стероидных лекарственных препаратов [2].

Известно, что уровень активности ферментов зависит не только от генетических особенностей штаммов-продуцентов, но и от состава питательной среды. Важнейшими составляющими питатель-

ных сред для микроорганизмов 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.

Раннее в исследованиях по выбору оптимального источника органического азота, входящего в состав питательной среды для культивирования продуцента холестеролоксидазы, было показано, что наибольшее положительное влияние на биосинтез фермента оказали дрожжи хлебопекарные прессованные. На основании этих данных были предложены посевная и ферментационные среды для культивирования продуцента одинакового состава: глюкоза, аммоний азотнокислый, кальций углекислый и хлебопекарные дрожжи [4]. Однако, нестандартность такого вида сырья как хлебопекарные дрожжи и наблюдающаяся в последнее время нестабильность их качества, что было показано в данном исследовании, ставит задачу подбора питательной среды нового состава.

Экспериментальная часть

В качестве продуцента холестеролоксидазы в работе использовали штамм *Streptomyces lavendulae*, взятый из коллекции культур кафедры биотехнологии СПХФА.

В качестве источника органического азота в составе питательных сред обычно использовали классические хлебопекарные дрожжи производства ОАО «Комбинат пищевых продуктов». Для проверки стабильности качества сырья были взяты 9 партий хлебопекарных дрожжей: № 42, № 47, № 51, № 56, № 57, № 59, № 60, № 62, № 65. Было показано, что содержание аминного азота в питательной среде оказывает существенное влияние на биосинтез холестеролоксидазы. Поэтому показателем качества дрожжей в данном случае было выбрано содержание аминного азота [Зайцева].

Содержание аминного азота в каждой партии было проверено медным способом (по методу Попе и Стивенсона). Также было показано влияние использования разных партий дрожжей при приготовлении питательных сред на выход фермента в процессе биосинтеза.

Таблица 1

№ партии хлебопекарных дрожжей	Содержание аминного азота, мг %	Выход холестеролоксидазы, % к контролю
42	1,09	96±2
47	1,36	110±3
51	1,20	105±1
56	1,15	99±2
57	1,24	107±2
59	1,14	99±2
60	1,12	91±1
62	1,01	90±2
65	1,17	102±2

Результаты экспериментов сведены в таблицу 1.

Анализ представленных результатов 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 %.

Выводы

Различные партии хлебопекарных дрожжей, отличающиеся друг от друга по содержанию аминного азота, оказывают существенное влияние на выход фермента в процессе биосинтеза. Такая нестабильность сырья заставляет задуматься о необходимости дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richmond, W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from Nocardia sp. and Its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum/ W. Richmond // Clin. Chem. – 1973. – № 19.
2. Harris, J. Cholesterol Binding and Cholesterol Transport Proteins/J.Harris. 2010.
3. 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.
4. Умнова, О. Факторы, влияющие на распределение фермента холестеролоксидазы в культуральной жидкости продуцента. Пояснительная записка к дипломной работе. – Санкт-Петербург, 2013. – 107 с.

SUMMARY

LEARNING BAKER'S YEAST AS SOURCE OF ORGANIC NITROGEN IN THE NUTRIENT MEDIUM FOR THE BIOSYNTHESIS HOLESTEROLOKSIDAZY

Koroleva A.A., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Nitrogen composition of the components of the medium has been investigated. This medium is used for production of the cholesterol oxidase enzyme. It was shown that baker yeast are unstable source of amino nitrogen that has significant impact on enzyme biosynthesis. According to the obtained results it is necessary to follow this investigation.

Keywords: Cholesterol oxidase, growth medium, yeast, amino nitrogen.

REFERENCES

1. Richmond, W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from Nocardia sp. and Its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum/ W. Richmond // Clin. Chem. – 1973. – № 19.
2. Harris, J. Cholesterol Binding and Cholesterol Transport Proteins/J.Harris. 2010.
3. Buldakova T.B., Kolodeznaya, V.A. The use of alternative sources of organic nitrogen in the biosynthesis holesteroloksidazy. Materials of VII International research conference «Actual scientific achievements – 2012» (Prague, June 27 – July 5, 2012) Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o., 2012. – С.35-38.
4. Umnova, O. Factors affecting the distribution of the enzyme in the culture fluid holesteroloksidazy producer. Explanatory note to the thesis work. – St. Petersburg, 2013. – 107 p.

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ШТАММОВ СТАФИЛОКОККА, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА К СПЕЦИФИЧЕСКИМ БАКТЕРИОФАГАМ

Королёва А.А., студ. 2 курса, Смирнова Т.Э., студ. 2 курса

Руководители: **Новикова В.В.**, канд. фарм. наук, доцент кафедры микробиологии ГБОУ ВПО «ПГФА», **Новосёлова И.П.**, бактериологическая лаборатория МБУЗ «Городская клиническая больница № 7»

Пермская государственная фармацевтическая академия

614016, Пермь, ул. Полевая, 2, Российская Федерация

E-mail: Stasykor@yandex.ru

Оценена чувствительность штаммов различных видов стафилококков, выделенных от пациентов отделений различного профиля, к препаратам «Стафилококковый бактериофаг» и «Секстафаг» в условиях роста резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: *антибиотик, стафилококк, стафилококковый бактериофаг, секстафаг.*

В настоящее время бактериофаги все чаще находят свое применение в современной фармации, медицине и микробиологии. Они используются как в диагностике для типирования бактериальных культур и определения их жизнеспособности, так и в качестве альтернативы антибиотикам. Подобное применение бактериофагов особенно актуально в условиях роста резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, которая в свою очередь вызвана мутациями или способностью микроорганизмов синтезировать специфические ферменты и белки. По данным исследования, проведенного в Католическом университете Рима, примерно в 34 % случаев в медицинских учреждениях встречаются стафилококки, устойчивые к метициллину [1]. По результатам многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге число резистентных штаммов S. aureus к некоторым антибиотикам групп тетрациклинов, аминогликозидов (преимущественно 2-го поколения) и макролидов превысило 50 % от наблюдаемого количества [2].

В связи с этим применение бактериофагов в случае бактериальных инфекций, не чувствительных к традиционной терапии антибиотиками, является наиболее перспективным направлением лечения.

Экспериментальная часть

Целью исследования являлась оценка чувствительности штаммов различных видов стафилококков, выделенных из раневого отделяемого пациентов отделений различного профиля, к препаратам «Стафилококковый бактериофаг» и «Секстафаг» (смесь фаголизата стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, протея, синегнойной палочки и клебсиелл пневмонии).

Материалы и методы. В работе были использованы штаммы стафилококка, выделенные в лаборатории Городской клинической больницы № 7 г. Перми из раневого отделяемого, полученного от пациентов ожогового, офтальмологического, хирургического и лор-отделений. Среди представленных 142 штаммов стафилококков были изучены S. aureus (67 % от общего числа штаммов), S. epidermidis, S. haemolyticus и S. cohni (20 %, 11 % и 2 % соответственно).

Экспериментальная часть включала в себя систематический анализ первичных данных (журнал учета выделения штаммов из раневого отделяемого) за период с мая 2014 года по ноябрь 2015 года. Учитывались данные об отделении, откуда поступил материал; видовая принадлежность стафилококка (выделение возбудителей проводилось стандартными методами); его чувствительность к стафилококковому бактериофагу и секстафагу. Определение и учет чувствительности к бактериофагам выделенных штаммов стафилококка проводились по методике, рекомендованной [3]: чашку Петри с питательным агаром засевали изучаемой бульонной культурой газоном. Затем на поверхность газона наносили каплю фага. После суточной инкубации в термостате при температуре +35-37 °С просматривали чашки, отмечая наличие лизиса в зоне диффузии капли фага. Если фаг гомологичен бактериям в определенной чашке и биологически активен, то в указанной зоне диффузии наблюдалась задержка роста микроорганизма. Чувствительность стафилококков по отношению к применяемым бактериофагам оценивалась по системе крестов (плюсов), по которой рассматриваемые штаммы делились на следующие группы: чувствительные с интенсивностью лизиса «++++», «+++», «++», слабочувствительные с интенсивностью лизиса «+» и нечувствительные – с отсутствием лизиса. Результаты исследования представлены на рис. 1, 2.

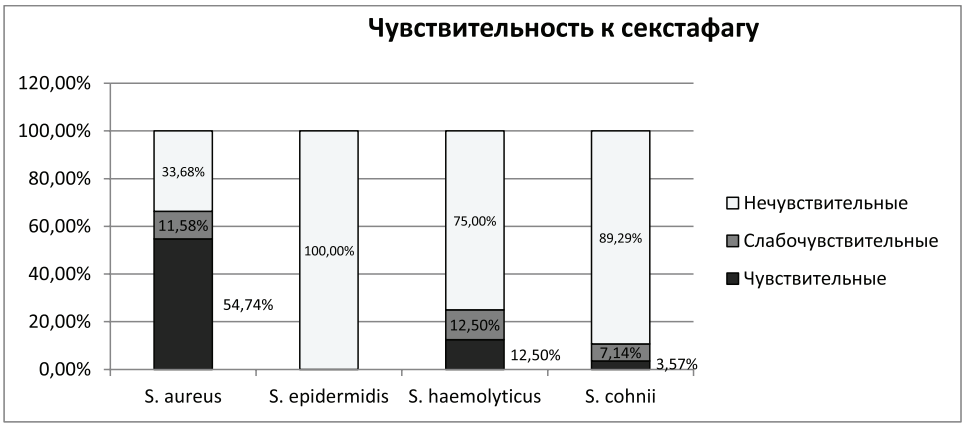


Рис. 1. Чувствительность выделенных штаммов стафилококка к стафилококковому бактериофагу

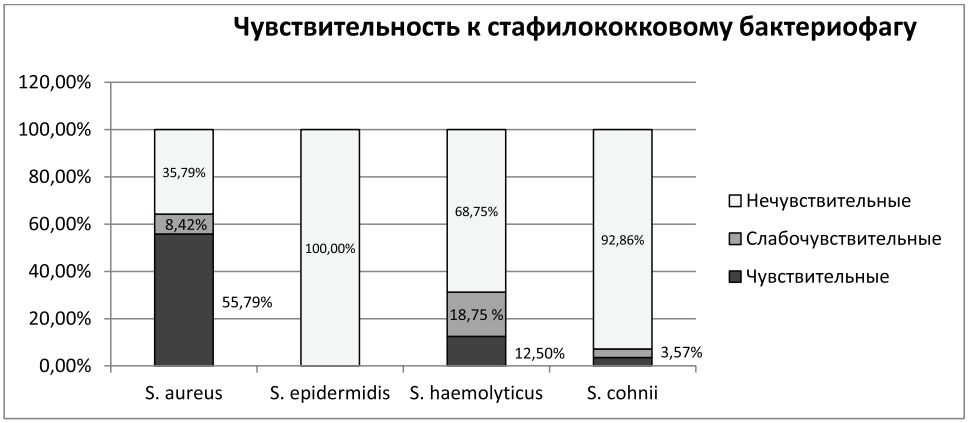


Рис. 2. Чувствительность выделенных штаммов стафилококка к секстафагу

Результаты свидетельствуют о наличии устойчивости большей части видов рассматриваемых стафилококков как к стафилококковому бактериофагу, так и к секстафагу. Доля нечувствительных штаммов среди каждых видов колебалась от 35,97 % (для S. aureus) до 100 % (для S. epidermitidis) по отношению к стафилококковому бактериофагу и от 33,68 % (для S. aureus) до 100 % (для S. epidermitidis) по отношению к секстафагу. Абсолютную нечувствительность по отношению к обоим препаратам показал S. epidermitidis (100 %). Практически противоположная картина наблюдалась в случае с S.aureus: большинство штаммов проявили чувствительность к секстафагу и стафилококковому бактериофагу (54,74 % и 55,79 % соответственно). Среди штаммов S. haemolyticus и S. cohnii большая часть проявила нечувствительность к обоим бактериофагам.

Вывод

Проанализирована чувствительность клинических штаммов стафилококков к препаратам «Стафилококковый бактериофаг» и «Секстафаг», используемых для лечения стафилококковых инфекций, вызванных резистентными к антибиотикам штаммами. Показана необходимость учета этих данных для достижения наибольшего терапевтического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MSRA) bacteraemia in HIV-infected patients / M.Tumbarello, K. De Gaetano Donati, E. Tacconelli et al // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2002. – № 50. – P. 375-382.

2. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге / С.В. Сидоренко, С.П. Резван, С.А. Грудинина и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 7. – С. 15-25.

3. Клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и противоэпидемические мероприятия при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными бактериями у детей раннего возраста: Методические рекомендации: [утв. Минздравом РСФСР 31.03.1988 г.] – М., 1988. – 38 с.

SUMMARY

SENSITIVITY ANALYSIS OF STAPHYLOCOCCAL STRAINS ISOLATED FROM PATIENTS OF MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL TO SPECIFIC BACTERIOPHAGE

Koroleva A.A., 2th year student, Smirnova T.E., 2th year student

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State Pharmaceutical Academy»;
2, Polevaya St., Perm, 614016, Russian Federation

The evaluation of the sensitivity of staphylococcal strains isolated from patients of multidisciplinary hospital drugs «Staphylococcal bacteriophage» and «Sextaphage» has been performed in conditions of increasing resistance of microorganisms to antimicrobic medicaments.

Keywords: antibiotic, staphylococcus, staphylococcal bacteriophage, sextaphage.

REFERENCES

1. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MSRA) bacteraemia in HIV-infected patients / M.Tumbarello, K. De Gaetano Donati, E. Tacconelli et al // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2002. – № 50. – P. 375-382.

2. Results of multicenter analysis of antibiotic sensitivity of staphylococcal strains in Moscow and St. Petersburg / S.V. Sidorenko, S.P. Rezvan, S.A. Grudinina et al // Antibiotics and chemotherapy. – 1998. – № 7. – Pp. 15-25.

3. The clinic, diagnosis, treatment, epidemiology and control measures in acute intestinal infection caused by opportunistic bacteria in infants: Guidelines [approved. Ministry of Health of the Russian Federation of 31.03.1988] – M., 1988. – 38 p.

НАРУШЕНИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ

Крюков К.А.[1], студ. 5 курса

Руководитель: **Зайцев А.В.**[2], докт. биол. наук

[1]Санкт-Петербургский Государственный Университет,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9.

[2]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук
194223, Санкт-Петербург, Пр. Тореза, д. 44

E-mail: kirilllkrykow@gmail.com

Выявлено, что у крыс после эпилептического статуса, вызванного введением пилокарпина, на протяжении первой недели отмечается ухудшение формирования долговременной синаптической пластичности, а также то, что это ухудшение может быть вызвано уменьшением количества GluN2B-содержащих NMDA рецепторов.

Ключевые слова: *долговременная синаптическая пластичность, пилокарпиновая модель эпилепсии, NMDA-рецепторы.*

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных нарушений ЦНС, примерно 1 % населения страдает от этого заболевания [1]. Нейробиологические механизмы возникновения эпилепсии и способы ее предотвращения интенсивно изучаются. Модели эпилептогенеза на животных заключаются в том, чтобы заменить инициирующее событие применением химических веществ или физическими методами. Самыми часто применяемыми препаратами являются проконвульсанты, такие как каиновая кислота, тетаноспазмин, пилокарпин. После введения эти препараты вызывают эпилептический статус, который запускает процесс эпилептогенеза, приводящий, после латентного периода, к повторяющимся спонтанным припадкам. При эпилепсии медиальной части височной доли почти всегда страдают когнитивные функции и память. На экспериментальных моделях эпилепсии у животных было показано, что сами эпилептические припадки непосредственно влияют на когнитивные функции [2]. Важным механизмом эпилептогенеза могут являться нарушения формирования долговременной синаптической пластичности (ДВСП), однако, как изменяется ДВСП при эпилептогенезе изучено недостаточно.

Целью данной работы стало исследование особенностей формирования ДВСП у ювенильных крыс в латентный период при пилокарпиновой модели. Для этого мы поставили ряд задач. Во-первых, исследовать динамику изменений долговременной синаптической потенциации у крыс в первую неделю после введения пилокарпина. Во-вторых, исследовать механизм формирования ДВСП у экспериментальных крыс, в частности, роль GluN2B содержащих NMDA рецепторов.

Экспериментальная часть

Индуцирование эпилептогенеза. Крысам в возрасте 21-22 дня внутрибрюшинно вводился раствор хлорида лития (127 мг/кг). Затем, сутки спустя, этим крысам также внутрибрюшинно вводился метилскополамин (1 мг/кг) и через полчаса – пилокарпин (30 мг/кг). После введения пилокарпина у крыс начинался

длительный эпилептический припадок, с клонико-тоническими судорогами. Контрольные крысы получали такие же препараты за исключением пилокарпина, вместо которого таким крысам вводился физиологический раствор. Исследование проводилось спустя 1, 3-4 или 6-7 суток после введения препаратов.

Приготовление и исследование срезов. Крыс декапитировали, головной мозг быстро извлекали и помещали в предварительно охлаждённую оксигенируемую искусственную спинномозговую жидкость. Горизонтальные срезы вентрального гиппокампа толщиной 300 мкм изготавливались при помощи вибротома. Запись полевых потенциалов производилась в камере, в которой осуществлялся проток оксигенированной искусственной спинномозговой жидкости (5,5 мл/мин). Стимуляция коллатералей Шаффера производилась внеклеточным монополярным стеклянным электродом. Для определения наиболее подходящей силы стимуляции производилась калибровка нарастающей силой импульса. Затем выбиралась оптимальная величина для выработки долговременной синаптической пластичности, равная 40 % от максимального уровня. Регистрация полевых потенциалов производилась в зоне CA1 гиппокампа при помощи внеклеточного электрода. Для записи использовался протокол со стимуляцией каждые 20 секунд на протяжении 25 минут до формирования ДВСП и 40 минут после формирования ДВСП. Для формирования ДВСП был использован тета-протокол (5 пачек с интервалом 200 мс по 5 стимулов с частотой 100 Гц).

У контрольных животных, не получавших пилокарпин, амплитуда ответов после стимуляции составила 155±7 % (n = 13) от базового (достимуляционного) уровня, что соответствовало результату аналогичных экспериментов, изложенных в литературе [3,4]. Чтобы убедиться, что процесс формирования ДВСП является NMDA-зависимым, выработку ДВСП проводили в присутствии блокатора NMDA рецепторов – AP5, в концентрации 20 мкМоль/л. Амплитуда ответов в этих условиях составила 108±7 % (n = 3) и не имела достоверных отличий от базового уровня.

У крыс экспериментальной группы через сутки после введения пилокарпина амплитуда ответов после стимуляционного протокола составляла 120±3 % (n = 12) от базового уровня и достоверно отличалась от контрольной группы (непарный t-тест, $p < 0,01$).

В группе крыс, взятых для эксперимента спустя 3 суток после введения пилокарпина, амплитуда ответов составила 119±8 % (n = 6) и не имела достоверных отличий от группы крыс, которым пилокарпин вводили за сутки до эксперимента. В группе крыс, взятых для эксперимента спустя 7 суток после введения пилокарпина, амплитуда ответов составила 126±5 % (n = 6) и не имела достоверных отличий от группы крыс, которым пилокарпин вводили за сутки до эксперимента. Таким образом, мы наблюдали достоверное уменьшение величины долговременной синаптической потенциации у крыс экспериментальной группы, продолжающееся в течение недели.

Чтобы выявить вклад GluN2B-содержащих NMDA-рецепторов в формирование ДВСП, эксперименты проводили в присутствии специфического антагониста GluN2B-содержащих NMDA-рецепторов – ифенпродила (3 мкМоль/л). У контрольных крыс амплитуда ДВСП в этих условиях составила всего 115±5 % (n = 8), то есть ифенпродил достоверно ($p < 0,001$) снижал величину синаптической потенциации. В группе экспериментальных крыс, получавших пилокарпин за сутки до эксперимента, величина ответов после выработки ДВСП в присутствии ифенпродила составила 113±7 % (n = 5), что было также ниже, чем в нормальном растворе 130±3 % (n = 12, $p = 0,03$). Различий в величине ДВСП в контрольной и экспериментальной группах крыс в присутствии ифенпродила выявлено не было ($p = 0,8$).

Выводы

Выявлено, что после эпилептического статуса, вызванного введением пилокарпина, на протяжении первой недели отмечается ухудшение формирования долговременной синаптической пластичности, а также то, что это ухудшение может быть вызвано уменьшением количества GluN2B-содержащих NMDA рецепторов.

Работы выполнена при поддержке гранта РФФИ 15-34-20514.

ЛИТЕРАТУРА

1. Engel, Jerome; Pedley, Timothy A. Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 57-70.

2. Sayin U, Sutula TP, Stafstrom CE. Seizures in the developing brain cause adverse long-term effects on spatial learning and anxiety. Epilepsia. 2004; 45:1539-1548.

3. Lorenz Müller, Tursonjan Tokay, Katrin Porath, Rüdiger Köhling, Timo Kirschstein; Enhanced NMDA receptor-dependent LTP in the epileptic CA1 area via upregulation of NR2B; Neurobiology of Disease. 2013; 54:183-193.

4. Yue Zhang, Guo-En Cai, Qian Yang, Qin-Chi Lu, Sheng-Tian Li, Gong Ju; Time-dependent changes in learning ability and induction of long-term potentiation in the lithium-pilocarpine-induced epileptic mouse model. Epilepsy & Behavior. 2010; 17:448-454.

SUMMARY

ALTERATION OF LONG-TERM PLASTICITY IN RAT HIPPOCAMPUS AFTER PILOCARPINE-INDUCED STATUS EPILEPTICUS

Kryukov K. A. 5th year student

Saint-Petersburg State Uniersity,

7-9, Universitetskaya nab.,St.Petersburg, 199034, Russia

We found out that long-term synaptic plasticity in rat hippocampus is reduced after pilocarpine-induced status epilepticus for the first week. It can be possibly due the decrease of GluN2B-subunits containing NMDAR.

Keywords: Synaptic plasticity, Pilocarpine model, NMDAR

REFERENCES

1. Engel, Jerome; Pedley, Timothy A. Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2008; 57-70.

2.Sayin U, Sutula TP, Stafstrom CE. Seizures in the developing brain cause adverse long-term effects on spatial learning and anxiety. Epilepsia 2004; 45: 1539-48.

3. Lorenz Müller, Tursonjan Tokay, Katrin Porath, Rüdiger Köhling, Timo Kirschstein; Enhanced NMDA receptor-dependent LTP in the epileptic CA1 area via upregulation of NR2B; Neurobiology of Disease 54 (2013) 183-193.

4. Yue Zhang, Guo-En Cai, Qian Yang, Qin-Chi Lu, Sheng-Tian Li, Gong Ju; Time-dependent changes in learning ability and induction of long-term potentiation in the lithium-pilocarpine-induced epileptic mouse model; Epilepsy & Behavior 17 (2010) 448-454.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ЛИЗОЦИМА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Кучерова А.А., студ. 4 курса ФПТЛ

Руководитель: **Серкова А.Н.**, ассистент кафедры биотехнологии, к.ф.н.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Stasya126@mail.ru

Лизоцим – гидролитический фермент, обладает антибактериальными свойствами, оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Самый богатый источник лизоцима – белок куриного яйца. В данной работе рассмотрен в качестве сырья корень хрена и подбирались условия для выделения лизоцима из свежего и высушенного растительного сырья.

Ключевые слова: *лизоцим, корни хрена (лат. Armorácia rusticána), экстрагирование.*

Введение

Производство ферментных препаратов является одним из перспективных направлений в биотехнологии. Ферментные препараты широко используются во многих отраслях промышленности: медицинской, микробиологической, пищевой, сельскохозяйственной и других. Особое значение в настоящее время приобретает получение лекарственных средств на основе ферментов из животного и растительного сырья, которые могут успешно заменить препараты аналогичного действия, производимые химическим и микробиологическим синтезом. Известен метод выделения лизоцима из животного сырья. Самый богатый источник лизоцима –

белок куриного яйца. Также лизоцим обнаружен в коровьем молоке, причем лизоцим коровьего молока в три раза активнее, чем лизоцим яичного белка. Однако получение лизоцима из яиц намного легче, чем из молока. Поэтому применяемый в настоящее время в медицине, косметической и пищевой промышленности лизоцим получают из яичного белка различными физико-химическими методами [4]. Актуальным является поиск и выделение лизоцима из растительного сырья. При применении экстракционных, сорбционных и других методов выделения предусматривают получение как отдельного лизоцима, так и получение комплекса: лизоцим и пероксидаза. Процесс их получения упрощен с возможностью получения пероксидазы и лизоцима в одном цикле работы сорбционной колонны. Преимуществом такого способа также является повышение выхода и чистоты получаемой пероксидазы [2]. На данный момент крайне актуальна проблема получения высокоочищенного лизоцима. Он обладает широким спектром применения, но в то же время имеет не самую низкую цену, поэтому необходимо найти новые источники получения фермента и метода его выделения.

В природе лизоцим содержится в различных органах и тканях организма человека и животных, слюне и слезах, где, в основном, выполняет барьерную функцию защиты от микробной инфекции. Он широко распространен и его наличие считают одним из древнейших и важнейших факторов иммунитета организма. Лизоцим зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств под № 76/506/6 [5]. Лизоцим является гидролазой мукополисахаридов клеточной стенки бактерий.

Лизоцим (мукопептид-N-ацетилмурамилгидролаза; мукопептид-глюкогидролаза; мурамидаза) – фермент с молекулярной массой около 15000, состоящий из 129 аминокислотных остатков. Фермент катализирует реакцию гидролиза 1,4-связей между N-ацетилмурамовой кислотой и 2-ацетамидо-2-дезокси-D-глюкозой (N-ацетилглюкозамин), содержащихся в мукополисахаридах, мукопептидах и хитине клеточных стенок бактерий, грибов и простейших. Обладает ярко выраженным антимикробным (разрушает клеточные стенки большинства грам-положительных и некоторых грам-отрицательных бактерий), микостатическим (задерживает развитие микроскопических грибов), а также ранозаживляющим действием [2].

На рис. 1 представлена структура лизоцима. Лизоцим является мономером, в структуре которого выделяют два домена (α-домен – розовый цвет и β-домен – жёлтый цвет). Между ними находится полость (Cleft), в которой происходит сорбция и гидролиз субстрата (рис.1) [3].

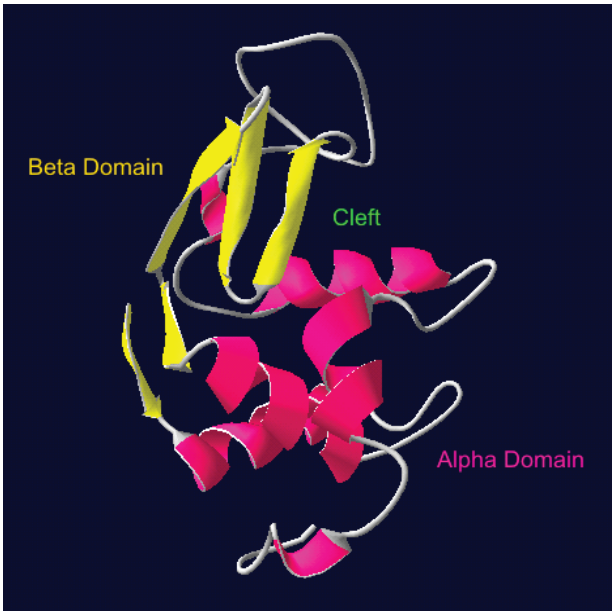


Рис. 1. Структура лизоцима

В медицине лизоцим применяют при лечении хронических септических состояний и гнойных процессов, при ожогах, обморожениях, коньюктивитах, эрозиях роговицы, афтозных стоматитах и других инфекционных заболеваниях [4].

В пищевой промышленности широкое применение находит лизоцим, который, наряду с бифидо- и лактобактериями, витаминами, аминокислотами и другими биологически активными компонентами, от-

носится к элементам функционального питания. Кроме того, лизоцим входит в спецификацию пищевых продуктов и разрешен Комитетом экспертов ВОЗ по пищевым добавкам для обогащения продуктов питания. Препарат используется в качестве биологического консерванта (Е 1105) и входит в «Список пищевых добавок, разрешенных к применению при производстве пищевых продуктов» [6].

Материалы и методы

Объект исследования – экстракт из корней хрена, содержащий лизоцим. Применялась твердофазная экстракция; фильтрация; центрифугирование. После чего определялась общая концентрация белка.

В работе для определения концентрации общего белка использовали методику определения количества белка по Лоури [1].

Экспериментальная часть

Первым этапом получения лизоцима из растительного сырья является твердофазная экстракция. Необходимо подобрать экстрагент и условия проведения процесса, обеспечивающие максимальное извлечение целевого продукта – лизоцима.

Корни хрена протирают на мелкой тёрке и растирают в ступке, для разрушения тканей. Подбирают условия экстракции лизоцима из сырья при варьировании pH экстрагента и времени экстракции. В качестве экстрагента используют: ацетатный буферный раствор (pH = 4.0; pH = 5.0) и фосфатный буферный раствор (pH = 6.0).

Для проведения процесса экстракции взвешивают навеску m = 1 г; заливают 10 мл экстрагента и помещают шутель, проводят экстракцию при варьировании времени экстракции. Экстракция проводится при температуре 18 °С. По истечении времени раствор отфильтровывают, помещают в центрифугу на 30 мин при 8.000 об/мин. Затем измеряют концентрацию белка по методу Лоури.

Результаты данного эксперимента представлены в виде зависимости C=f(t) на рис. 2.

Аналогично проводят эксперимент с высушенным растительным сырьём.

Корни хрена высушивают на воздухе, измельчают и обезжиривают петролейным эфиром до отрицательной реакции на липиды.

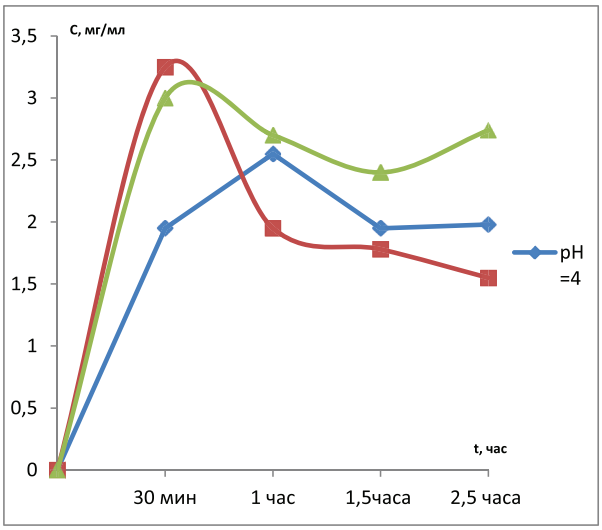


Рис.2. Зависимость концентрации белка в экстракте корней хрена от pH и от времени экстракции

Подбирают условия экстракции из подготовленного сырья при варьировании экстрагента и времени экстракции. В качестве экстрагентов используют буферные раствор кислот: ацетатный буфер pH = 4.0, pH = 5.0 и pH = 6.0.

Для проведения процесса экстракции взвешивают навеску подготовленного сырья массой 1 г; заливают 10 мл экстрагента и помещают в встряхиватель, проводят экстракцию при варьировании времени экстракции. Затем измеряют концентрацию общего белка в экстракте.

Результаты экспериментов с корнем хрена представлены на рис. 3.

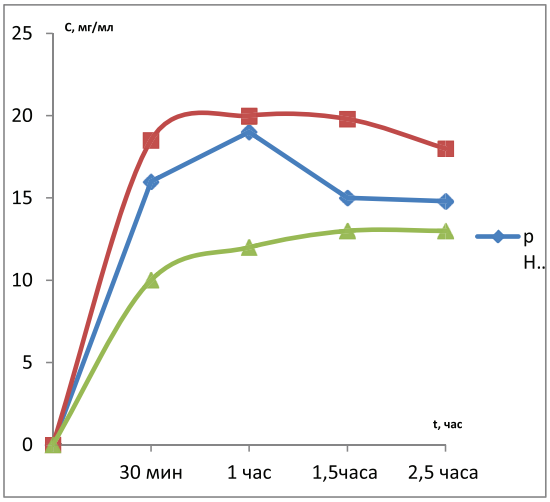


Рис. 3. Зависимость концентрации белка в экстракте корней хрена от pH и от времени экстракции

Как видно из данных, представленных на рис. 2 и 3, наибольшее количество общего белка наблюдается при использовании ацетатного буферного раствора с pH = 5 и время экстракции 30 мин., после чего снижается. Также при использовании свежего растительного сырья большое количество содержания белка наблюдается при применении фосфатного буферного раствора с pH = 6.0 при 30 мин.

Заключение

Экспериментальная работа продолжается. В дальнейшем будут проведены и другие исследования: определение ферментативной активности, а также сравнение активности выделенного лизоцима из растительного сырья с аналогом животного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. И.В. Семак. Биохимия белков – Минск: БГУ, 2007. – (7-9 с.).

2. Сайт о лизоциме. [Электронный ресурс]. Дата обновления 2015 г. URL:https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0 %9B %D0 %B8 %D0 %B7 %D0 %BE %D1 %86 %D0 %B8 %D0 %BC (дата обращения 22.01.2016).

3. Сайт о молекулярной динамике лизоцима. [Электронный ресурс]. Дата обновления 2013 г. URL:http://ru.convdocs.org/docs/index-158967.html (дата обращения (29.01.2016).

4. Сайт медицинская энциклопедия. [Электронный ресурс]. Дата обновления 2014. http://www.medical-enc.ru/11/lysozyme.shtml. (дата обращения 23.01.2016).

5. Государственный реестр Л.П [Электронный ресурс]. Дата обновления 2015 http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. (дата обращения 23.01.2016).

6. Рухлядева А.П., Полыгалина Т.В. Методы определения активности гидролитических ферментов. – М.: Легкая и пищевая промышленность, 285 с.

SUMMARY

LYSOZYME ISOLATON AND PURIFICATION FROM PLANT MATERIAL

Kycherova A.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Hydrolytic enzyme lysozyme has antibacterial properties, has immunomodulatory and anti-inflammatory dei corollary. The richest source of lysozyme egg protein. In this paper as a raw material horseradish root and conditions were selected for the isolation of lysozyme from fresh and dried plant materials.

Keywords: Lysozyme, horseradish (lat. Armorácia rusticána), extraction.

REFERENCES

1. I.V. Semak protein biochemistry – Minsk: BSU, 2007. – (7-9 s).

2. Sayt of lysozyme. [Electronic resource]. Date of obnovleniya 2015 URL:https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0 %9B %D0 %B8 %D0 %B7 %D0 %BE %D1 %86 %D0 %B8 %D0 %BC (request data 22.01.2016).

3. Sayt Of the molecular dynamics of lysozyme. [Electronic resource] .Data 2013 update. URL: http: // ru.convdocs.org/docs/index-158967.html (the date of treatment (01.29.2016).

4. Website Medical Encyclopedia. [Electronic resource]. Date 2014. http://www.medical-enc.ru/11/lysozyme.shtml. (Date of treatment 01.23.2016).

5. Gosudyrstvenny registry LP [Electronic resource]. Date 2015 http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. (Date of treatment 01.23.2016).

6. Ruhlyadeva A.P., Poligalona T.V. Metodi opredeleniya activnosti gidroliticheskih fermentov. Moskow: light and food industry 285s.

БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ НАТИВНОГО РАСТВОРА ЧАЙНОГО ГРИБА (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU)

Лунева Н.М., студ. 4 курса ФПТЛ

Руководитель: **Серкова А.Н.**, ассистент кафедры биотехнологии, к.ф.н.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: nataliya.luneva@pharminnotech.com

Чайный гриб является симбиозом дрожжей и уксуснокислых бактерий. Изучение его культуральной жидкости актуально на сегодняшний день, так как он используется во многих отраслях промышленности. В данной работе рассмотрена способность чайного гриба продуцировать белки различной молекулярной массы.

Ключевые слова: *чайный гриб, нативный раствор, липаза, амилаза, протеаза.*

Введение

Чайный гриб («Medusomyces Gisevi Lindau») является симбиозом дрожжей и уксуснокислых бактерий. Он является продуцентом многих полезных веществ. Исходя из состава микробиоты чайного гриба, можно предположить, что в культуральной жидкости происходит сразу два разных вида брожения – уксуснокислое и спиртовое. В 1947 году Г.А. Шакарян и Л.Т. Даниелян провели обширное исследование свойства чайного гриба. В результате был установлен следующий состав нативного раствора чайного гриба [1]:

- Оганические кислоты: уксусная, щавелевая, лимонная, яблочная и др.;
- этиловый спирт;
- липиды;
- ферменты: каталаза, липаза, протеаза, амилаза;
- сахара: моносахариды, дисахариды;
- пигменты: хлорофилл, ксантофилл;
- пуриновые основания из чайного листа;
- смолы и танины из чайного листа;
- антибиотики;
- витамины: витамин С (аскорбиновая кислота), витамин B_1 (тиамин), витамин РР (никотиновая кислота).

В исследовании 1947 года особое внимание уделялось антибиотикам, продуцируемым чайным грибом. Целью данного исследования является подробнее изучить белковую составляющую полученного после культивирования нативного раствора чайного гриба, а именно ферменты – липазу (М= 65-69 кДа; оптимум pH 6-7, pI 3,7), амилазу (М = 50 кДа; оптимум pH около 6,5-7,2; pI 4,2-5,7), протеазы – различные протеолитические ферменты, такие как трипсин (М = 20-22 кДа; оптимум pH 7, pI 10,8), ренин (М = 40 кДа; оптимум pH 6,0; pI 5,6) [4].

Эта тема достаточно актуальна на сегодняшний день. Чайный гриб используется во многих отраслях промышленности, например, в косметической, пищевой и фармацевтической. Особого внимания заслуживают антибиотики и препараты для улучшения пищеварения, изготовленные на основе нативного раствора чайного гриба.

Материалы и методы

Объектом исследования является нативный раствор Medusomyces Gisevi Lindau, полученный после культивирования.

В работе для определения концентрации общего белка использовали модифицированную методику определения количества белка по Лоури.

После определения общего количества белка изучали активность ферментов. Для этого использовали модифицированную методику Рухлядевой для определения амилолитической активности [3], а для определения протеолитической активности – модифицированный метод Кунитца [5].

Для анализа белкового компонентного состава использовали метод гель-хроматографии. В качестве наполнителя колонки применяли сефадекс.

Сефадексы – высокополимерные поперечносшитые полисахариды (декстраны), обладающие сильно гидрофильными свойствами. Они устойчивы к действию органических растворителей, растворов щелочей и разбавленных кислот, разрушаются сильными кислотами (например, 0,1 н раствором соляной кислоты) и сильными окислителями [2]. Существуют сефадексы различных марок – G25, G75 и другие. Был выбран сефадекс марки G75, так как он задерживает все белки с молекулярной массой менее 75 кДа. А молекулярные массы всех изучаемых белков лежат в этом интервале.

Результаты

В данной работе рассмотрена способность чайного гриба продуцировать белки различной молекулярной массы. На первом этапе работы подбирали условия культивирования, при которых концентрация общего белка в составе нативного раствора была максимальной (см. таблицу 1).

Таблица 1

Количество белка в нативном растворе чайного гриба в зависимости от условий культивирования

Проба	Количество белка, мг/мл
Условия культивирования чайного гриба: $c_{сахара}$ = 5-7 г/л, 23 °С	
3 день	1,5
5 день	1,7
На 6 день добавили 250 мл чайного настоя $c_{сахара}$ = 5-7 г/л, 23 °С,	
1 день после добавки	1,3
2 день после добавки	1,46
Условия культивирования чайного гриба: $c_{сахара}$ = 15-18 г/л, 23 °С	
3 день	2,7
5 день	2,3
7 день	1,48
На 7 день добавили 250 мл чайного настоя $c_{сахара}$ = 15-18 г/л, 23 °С	
1 день после добавки	1,82
2 день после добавки	3,33
3 день после добавки	2,97
4 день после добавки	1,83

Как видно из данных, представленных в таблице 1, было доказано, что при увеличении концентрации сахара в среде увеличивается общее количество белков в нативном растворе чайного гриба. Также на 2 день после добавки 250 мл чайного настоя с $c_{сахара}$ = 15-18 г/л был обнаружен максимальный общий синтез белка. Таким образом, можно сделать вывод, что оптимальные условия для культивирования – 8 суток культивирования, 23 °С, $c_{сахара}$ в чайном настое 15-18 г/л, при условии, что на 7 день добавляется 250 мл чайного настоя с той же концентрацией сахара.

Результаты гельхроматографического анализа пробы нативного раствора чайного гриба с максимальной концентрацией белка представлены на рис. 1 в виде зависимости $C_i/C_{исх} = f((V_i-V_0)/V_к)$, где C_i – концентрация белка во фракции, мг/мл; $C_{исх}$ – концентрация белка в исходной пробе, мг/мл; $(V_i-V_0)/V_к$ – относительный объем; V_i – объем фракции, мл; V_0 – свободный объем колонки, мл; $V_к$ – объем колонки, мл.

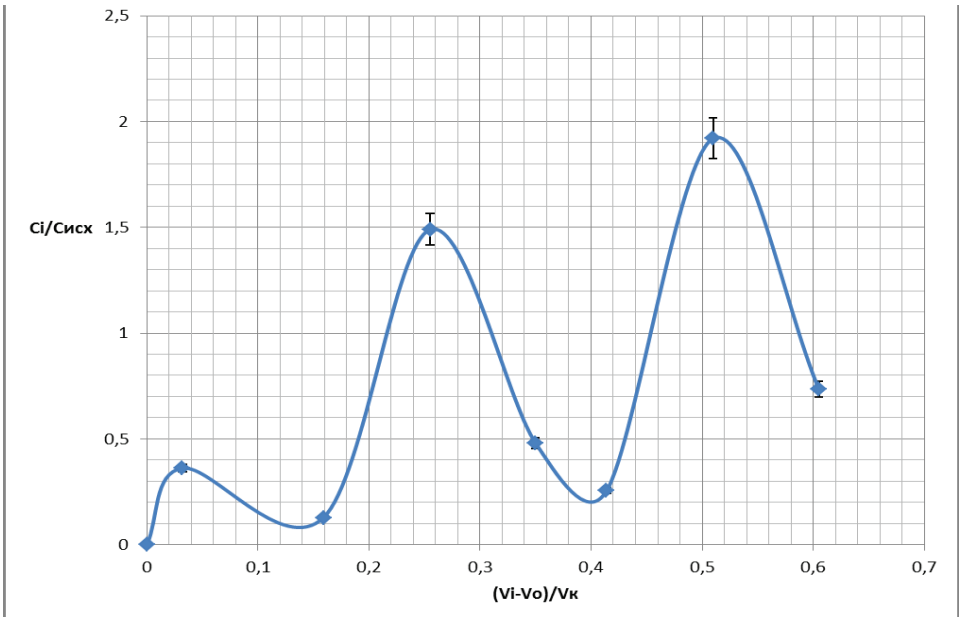


Рис. 1. Гельхроматограмма (по белку) фракции нативного раствора с максимальной концентрацией белка

По результатам проведённой гель-хроматографии можно сделать вывод о том, что в культуральной жидкости чайного гриба преобладают белки с низкой молекулярной массой, то есть подтверждаются литературные данные о наличии низкомолекулярных протеаз [1]. Для липазы, амилазы и низкомолекулярных протеаз характерны следующие объемы задержки – 0,032, 0,255 и 0,51 соответственно.

Заключение

Экспериментальная работа продолжается, ведется подбор условий культивирования чайного гриба и методов выделения и очистки, позволяющих получить биологическую жидкость с максимальной амилолитической, протеолитической и липолитической активностями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даниелян Л.Т. Чайный гриб (Kombucha) и его биологические особенности. М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 176 с.

2. Климова М.А., Епринцев А.Т. Очистка ферментов и методы исследования их каталитических свойств. Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2008. – 35 с.

3. Рухлядева А.П., Полыгалина Т.В. Методы определения активности гидролитических ферментов. – М.: Легкая и пищевая промышленность,1981. – 288 с.

4. Сайт о химии. Химик. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 2013 г. – URL: http://www.xumuk.ru (дата обращения: 25.01.2016)

5. Kunitz M. Cristalline soybean trypsin ingibitor.// J. Gen. Phisiol., 1974. P. 291-300.

SUMMARY

PROTEIN COMPOSITION OF THE KOMBUCHA'S NATIVE SOLUTION (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU)

Luneva N.M., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Kombucha is a symbiosis of yeasts and acetic bacteria. The investigation of its culture liquid is particularly important because Medusomyces Gisevi Lindau is widely used in many branches of industry. The focus of the paper is on the Kombucha's possibility to produce protein of different molecular weight.

Keywords: Kombucha, native solution, lipase, amylase, protease.

REFERENCES

1. Daniyelyan L.T. Chyaini grib (Kombucha) i ego biologicheskiye osobennosti. Moscow: OAO Izd-vo «Meditsina», 2005. – 176 s.

2. Klimova M.A., Yeprintsev A.T. Ochistka fermentov i metodi issledovaniya ih kolichestvennih svoistv. Voronezh: Voronezhsky Universitet, 2008. – 35 s.

3. Ruhlyadeva A.P., Poligalona T.V. Metodi opredeleniya activnosti gidroliticheskih fermentov. Moskow: Legkaya i pishevaya promyshlennost', 1981. – 288 s.

4. Site about chemistry. Himik. [Electronic recourse]. date of update: 2013 г. – URL: http://www.xumuk.ru (date of access: 25.01.2016)

5. Kunitz M. Cristalline soybean trypsin ingibitor.// J. Gen. Phisiol., 1974. P. 291-300.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЛАКОГЛОБИНА С МЕТИЛТРАНСФЕРАЗОЙ SET7/9 В ОНКОГЕНЕЗЕ

Лялина Т.А., студ. 3 курса

Руководители: **Барлев Н.А.**, д.б.н, **Васильева Е.А.**, асп. ИНЦ РАН

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: lyalina.at@gmail.com

В статье представлены результаты изучения взаимодействия плакоглобина с метилтрансферазой Set7/9.

Ключевые слова: *плакоглобин, метилтрансфераза Set7/9, онкогенез.*

Введение

По данным ВОЗ на 2014 год, онкологические заболевания по-прежнему остаются одной из основных причин смертности в мире [1]. Рост числа онкологических заболеваний обусловлен как генетическими, так и целым рядом внешних факторов. Известно, что нормальная жизнеспособная клетка, превращаясь в опухолевую, запускает процесс неконтролируемого деления. Однако, причины возникновения раковых опухолей, как и молекулярные механизмы патогенеза этого заболевания, пока еще очень плохо изучены. В число возможных причин входят возникновение мутаций в ряде генов, изменения регуляции их активности, а также нарушение межклеточных взаимодействий [2]. Таким образом, изучение молекулярных механизмов онкогенеза необходимо для понимания причин возникновения опухолей, а также для поиска новых мишеней при разработке лекарственных препаратов и стратегий терапии рака.

Плакоглобин *(junction plakoglobin*) или γ-катенин *(gamma-catenin*) – это белок с молекулярной массой 83 кДа, состоящий из 745 аминокислот, обнаруживающийся в таких межклеточных контактах как десмосомы и адгезионные межклеточные контакты [3]. Десмосомы ассоциированы с микрофиламентами, обеспечивающими целостность и прочность ткани. Десмосомальные кадгерины – десмоглеины и десмоколлины – взаимодействуют с плакоглобином и плакофилином, которые, в свою очередь, взаимодействуют

с десмоплакином и промежуточными филаментами цитоскелета (рис. 1А) [2]. Адгезионные контакты содержат кадгерины, соединяющие клетки друг с другом через кальциевые мостики и катенины, соединяющие кадгерины с цитоскелетом (рис. 1Б), тем самым обеспечивая механическую прочность ткани.

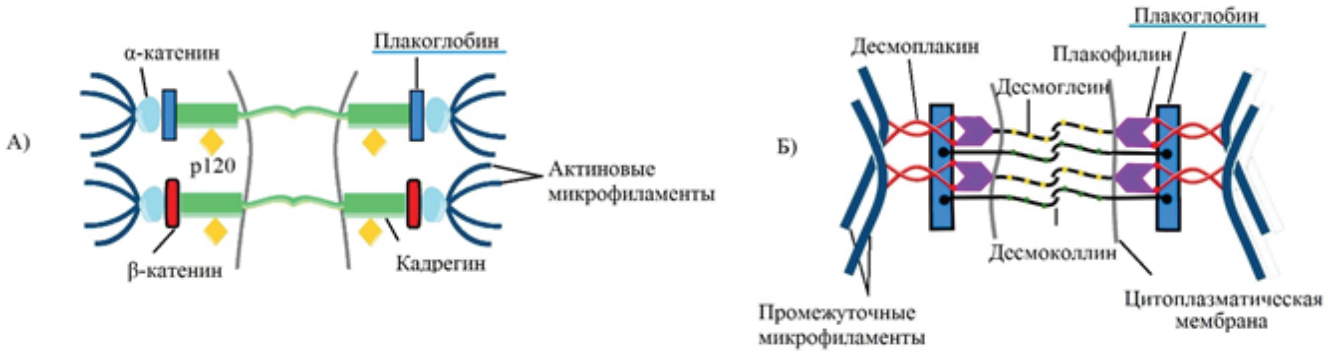


Рис. 1. Роль плакоглобина в формировании межклеточных контактов
А. Структура адгезионных контактов. Б. Структура десмосом

Плакоглобин является членом семейства белков катенинов, содержащих так называемый Armadillo repeat, консервативную последовательность из 40 аминокислотных остатков. Этот белок высоко гомологичен β-катенину. Оба белка имеют схожую структуру и содержат 12 Armadillo repeats, а также схожие N- и C- концевые домены. Плакоглобин и β-катенин могут взаимодействовать с цитоплазматическим доменом Е-кадгерина, который находится на поверхности многих эпителиальных клеток и эмбриональных тканей. Он имеет потенциальную супрессорную роль в клеточной инвазии. Исследования показали, что плакоглобин является единственным общим компонентом для Е-кадгерина и десмосомальных кадгерин-содержащих контактов [3]. У плакоглобина две основные функции: клеточная сигнализация и регуляция межклеточной адгезии. Накапливается все больше данных о роли плакоглобина в процессах онкогенеза.

Важнейшую роль в онкогенезе играют лизиновые метилтрансферазы, нарушение функций которых может приводить к развитию опухолей. Лизиновые метилтрансферазы катализируют сайт-специфическое метилирование остатков лизина в гистоновых и негистоновых субстратах. Было доказано, что метилирование (посттрансляционная модификация белка), играет важную роль в регуляции экспрессии генов, в передаче сигналов внутри клетки, а также в дифференцировке клеток [4]. Одним из первых охарактеризованных ферментов KMT был белок Set7/9. Первоначально Set7/9 была изолирована как гистон H3 K4-специфичная метилтрансфераза. В последнее время было идентифицировано большое количество негистоновых субстратов для Set7/9, включая TAF10, p53, Era, DNMT1, pRb, TAT, PCAF, AR, STAT3 субъединицу p65/RelA NFkB, E2F1. Метилирование этих белков оказывает различный эффект на их стабильность, функцию и взаимодействие с партнерами, контролирующих клеточный цикл и репарацию ДНК. Данная метилтрансфераза регулирует стабилизацию β-катенина, а принимая во внимания гомологичность γ- и β-катенинов, можно предположить, что Set7/9 будет оказывать влияние на регуляцию функции и плакоглобина [5].

Экспериментальная часть

В нашей лаборатории были получены клеточные линии остеосаркомы человека U2OS с разным статусом экспрессии метилтрансферазы Set7/9. Для этого проводилось культивирование клеточных линий U2OS дикого типа (U2OS wt – wild type), U2OS с оверэкспрессией метилтрансферазы Set7/9 дикого типа (U2OS Set7/9 wt), U2OS с оверэкспрессией Set7/9 мутантного типа (U2OS Set7/9 mut) не способной к метилтрансферазной активности, а также линия U2OS с нокдауном по Set7/9 (U2OS Set7/9 KD – Set7/9 Knockdown). Уровень экспрессии Set7/9 оценивался с помощью вестерн-блот анализа лизатов культивируемых клеток. Для этого перенесенные на мембрану белки последовательно окрашивались антителами против Set7/9 и вторичными антителами для их последующей детекции. Выше описанные клеточные линии с подтвержденным статусом Set7/9 анализировались на уровень экспрессии плакоглобина. Нормализация проводилась по актину. Оказалось, в клеточной линии U2OS с нокдауном по Set7/9 уровень экспрессии

белка плакоглобина значительно снижен. Интересно, что метилирование β-катенина метилтрансферазой Set7/9 способствует деградации β-катенина, в то время как нокдаун по Set7/9 приводил к стабилизации белка [5]. Однако, в случае с плакоглобином, по всей видимости, работают обратные механизмы, что делает изучение взаимодействия этих белков очень интересным.

Для изучения прямого взаимодействия плакоглобина с метилтрансферазой Set7/9 были предприняты эксперименты по прямому связыванию этих двух белков in vitro. Первым этапом в решении этой задачи является клонирование кодирующего плакоглобин гена *Jup* в рабочий вектор pRSETc. Данный вектор имеет размер 2,9 kb, последовательность кодирующую 6 гистидинов (6His) и селективную устойчивость к ампицилину. Нами были подобраны высокоспецифичные праймеры (олигонуклеотидные последовательности) для амплификации полноразмерного гена *Jup* с получением продукта размером в 2238 пар оснований. При конструировании в праймеры были добавлены рестрикционные сайты для эндонуклеаз рестрикции BamHI и HindIII. Наличие этих сайтов сделает возможным клонирование амплифицированного с помощью ПЦР реакции фрагмента специфично в вектор pRSETc по соответствующим сайтам (рис. 2). При дизайне праймеров для клонирования в вектор pRSETc особое внимание уделялось таким параметрам как длина праймеров, температура плавления, GC обогащенность, а также сохранение рамки считывания для того, чтобы первый аминокислотный триплет вставки находился в той же рамке, что и стартовый кодон вектора.

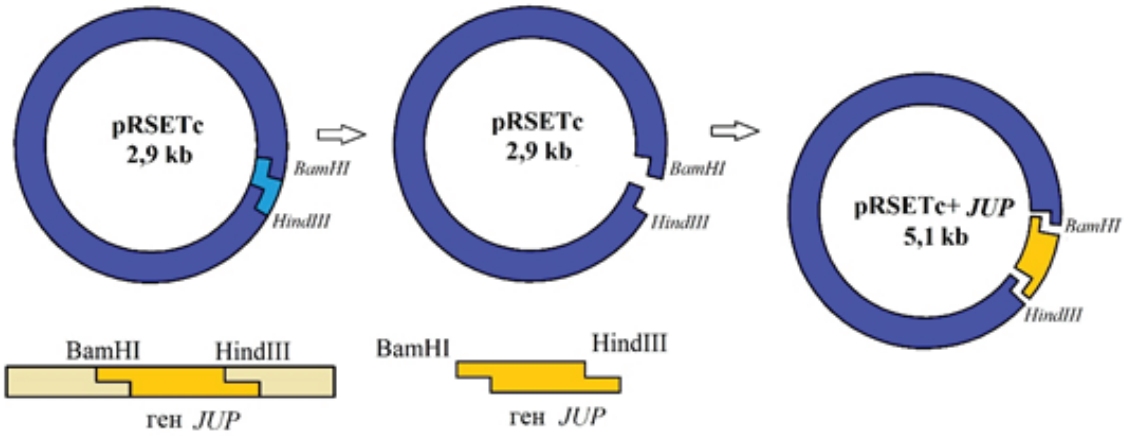


Рис. 2. Основные этапы создания конструкции pRSETc-*JUP*

Таким образом, после клонирования гена *Jup* нами будет осуществлена экспрессия белка в бактериальных клетках, его выделение на Ni-NTA агарозе и связывание in vitro с выделенным и очищенным белком Set7/9.

Выводы

В результате проведенной работы было выявлено, что метилтрансфераза Set7/9, действительно, влияет на уровень экспрессии белка межклеточных контактов плакоглобина. Кроме того, была проанализирована структура гена *Jup* и проведен дизайн праймеров для его клонирования, а также осуществлена разработка алгоритма по изучению взаимодействия белков плакоглобина и Set7/9 in vitro.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.who.int/topics/cancer/ru/.

2. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл.В . Биохимия человека, в 2-х томах. М.: Мир, 1993. – С. 352-356.

3. Aktary Z., Pasdar M. Plakoglobin: Role in Tumorigenesis and Metastasis. Int. J. Cell Biol., 2012.

4. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the cell, 6th ed. Garland Science, 2014.

5. Shen C., Wang D., Liu X., Gu B., Du Y. SET7/9 regulates cancer cell proliferation by influencing b-catenin stability. FASEB J., 2015; 10: 4313-23.

SUMMARY

STUDY OF THE MECHANISM OF PLAKOGLOBIN INTERACTION WITH METHYLTRANSFERASE SET7/9 IN ONCOGENESIS

Lyalina.T.A., 3rd year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The article presents the results of a study of the plakoglobin interaction with methyltransferase Set7/9.

Key words: plakoglobin, methyltransferase Set7/9, oncogenesis.

REFERENCES

1. http://www.who.int/topics/cancer/ru/.

2. Murray R., Granner D., Mayes P., Rodwell V. Human Biochemistry, in 2 vol. Moscow: Mir, 1993. – P. 352-356.

3. Aktary Z., Pasdar M. Plakoglobin: Role in Tumorigenesis and Metastasis. Int. J. Cell Biol., 2012.

4. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the cell, 6th ed. Garland Science, 2014.

5. Shen C., Wang D., Liu X., Gu B., Du Y. SET7/9 regulates cancer cell proliferation by influencing b-catenin stability. FASEB J., 2015; 10: 4313-23.

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ ГИАЛУРОНИДАЗЫ

Мельникова Я.В., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Глазова Н.В.**, к.х.н., доцент каф. биотехнологии

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: yana.melnikova@pharminnotech.com

Подобраны условия сорбционно-хроматографического метода выделения и очистки гиалуронидазы из модельного раствора фермента.

Ключевые слова: *гиалуронидаза, сорбция, хроматография, очистка.*

Гиалуронидаза содержится в семенниках и в сперме млекопитающих, молоках рыб, в лизосомах клеток различных тканей (например, печень), в некоторых физиологических жидкостях (например, сыворотка крови), в слюне и слюнных железах млекопитающих, в пчелином и змеином ядах [1]. В компании ООО «Самсон-Мед» гиалуронидазу (препарат «Лидаза») выделяют из семенников крупного рогатого скота методом осаждения органическим растворителем. Недостатком этой технологии является использование органических растворителей, а значит, и наличие ручного труда во вредных условиях и пожаровзрывоопасных производственных помещениях.

Поэтому целью данной работы была разработка сорбционно-хроматографического метода выделения и очистки гиалуронидазы. На первом этапе проводился подбор условий сорбции, десорбции гиалуронидазы из модельного раствора на макропористом катионите.

Материалы и методы

Содержание белка определяли по методу Лоури [2].

Активность гиалуронидазы определяли по методу определения гиалуронидазной активности по фармакопейной статье предприятия ФСП ЛСР-009264/09-171109 ООО «Самсон-Мед». Для определения активности использовали стандартный образец лидазы производства компании ООО «Самсон-Мед».

Модельный раствор готовили из субстанции лидазы производства компании ООО «Самсон-Мед».

Анализ компонентного состава проводили методом электрофореза в полиакиламидном геле (ПААГ) [3].

Экспериментальная часть

Подбор условий сорбции-промывки-десорбции-промывки-регенерации гиалуронидазы на макропористом катионите проводили по следующим параметрам: оптимальный размер колонки, скорость сорбции, скорость десорбции, pH элюента.

Оптимальный размер колонки подбирали теоретически с использованием кинетико-динамического анализа по критериальному параметру λ, таким образом, чтобы режим сорбции был регулярный [4].

В таблице 1 представлены оптимальные параметры колонки.

Таблица 1

Оптимальные параметры колонки

Наименование параметра	Значение параметра
Высота слоя сорбента H, мм	80
Внутренний диаметр колонки d, мм	32
Общий бъем колонки Vкол, мл	64
Свободный объем колонки V_0, мл	25,6

Сорбцию проводили на макропористом сульфокатионите. В качестве элюента использовали 1н раствор $(NH_4)_2SO_4$ с различными значениями pH.

Изменению подвергали: скорость сорбции, скорость десорбции, pH элюента.

В таблице 2 представлены параметры сорбционного процесса, которые подвергались изменению, и полученные экспериментальные данные по выходу и активности.

Таблица 2

Экспериментальные данные, полученные при изменении условий сорбции и десорбции

№	Скорость сорбции, мл/мин	Скорость десорбции, мл/мин	pH элюента	Выход по белку на стадии сорбции, %	Выход по белку на стадии десорбции, %	Удельная активность фракции пика десорбции
1	2	3	4	5	6	7
1	2	1	9,03	55,4	26,2	не измеряли
2	1	0,5	9,03	67,8	25,4	не измеряли
3	1	0,25	9,03	72,6	26,8	не измеряли
4	2	0,25	9,03	61,7	25,9	не измеряли
5	2	0,25	9,03	53,4	26,9	не измеряли
6	2	0,25	10,0	63,2	41,1	0
7	2	0,25	10,0	59,1	50,3	0,054
1	2	3	4	5	6	7
8	2	0,25	10,0	62	45	не измеряли
9	2	0,25	10,5	59,6	73,4	0,15

Как видно из таблицы, при увеличении pH элюента выход на стадии десорбции увеличивается.

Оптимальными являются следующие условия проведения процесса сорбции-десорбции: скорость сорбции – 2 мл/мин; скорость десорбции – 0,25 мл/мин; pH элюента – 10,5.

Выходная кривая сорбции-десорбции-промывки-регенерации по белку из модельного раствора лидазы при оптимальных условиях представлена на рисунке 1.

Как видно из выходной кривой сорбции-десорбции-промывки-регенерации по белку из модельного раствора лидазы при оптимальных условиях происходит концентрирование белка в 3 раза.

Для изучения компонентного состава исходного модельного раствора лидазы, фракции, отобранной в процессе сорбции, пика десорбции и промывки после десорбции, был проведен электрофорез белков в ПААГ.

В качестве маркера использовали растворы бычьего сывороточного альбумина (БСА) 69000 Да (дорожка № 1) и цитохрома 12000 Да (дорожка № 2).

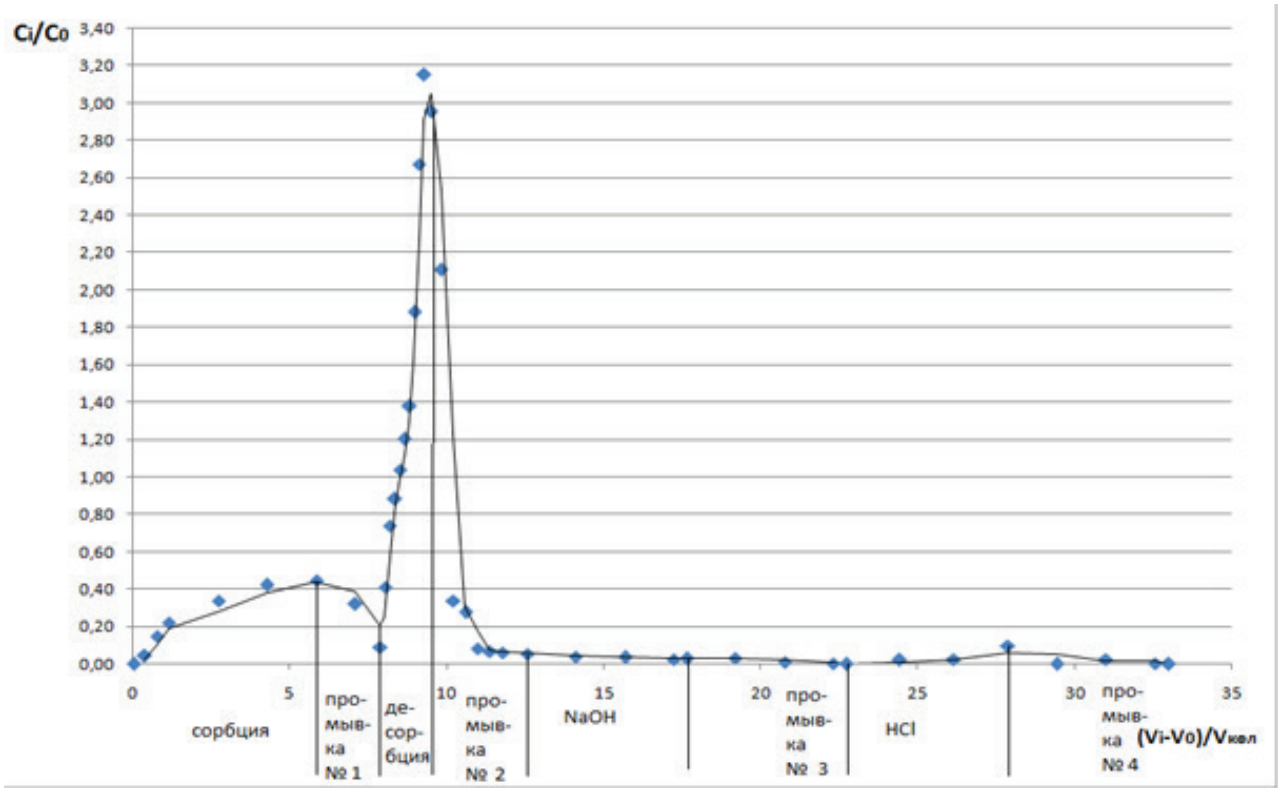


Рис. 1. Выходная кривая сорбции-десорбции-промывки-регенерации по белку из модельного раствора при оптимальных условиях, где C_i – концентрация белка в каждой фракции, мг/мл; C_0 – концентрация белка в исходном растворе, мг/мл; V_i – объём выхода фракции, мл; V_0 – свободный объём колонки, мл; $V_{кол}$ – общий объём колонки, мл

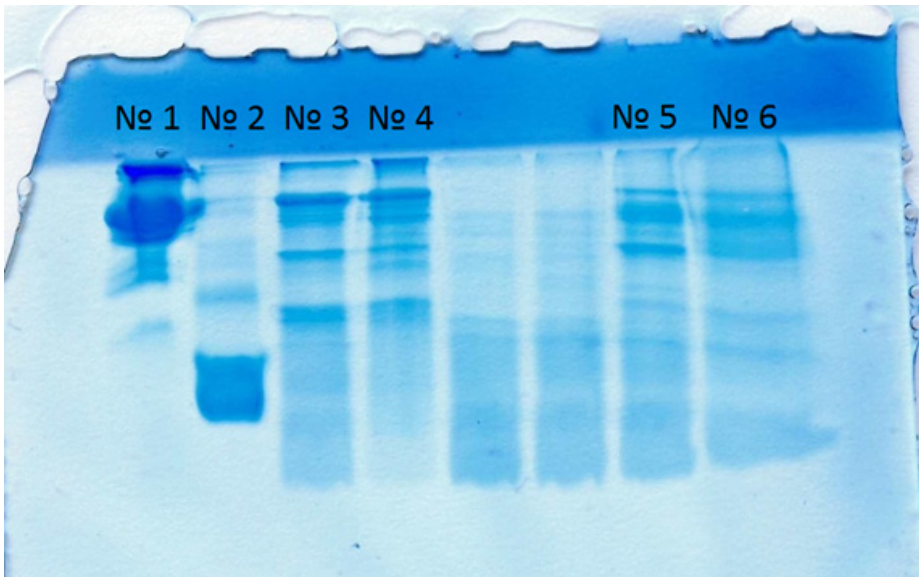


Рис. 2. Электрофорез в ПААГ белков фракций, отобранных в процессе сорбции, десорбции и промывки, где № 1 – раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА) 69000 Да; № 2 – раствор цитохрома 12000 Да; № 3 – модельный раствор лидазы; № 4 – фракция, отобранная в процессе сорбции; № 5 – фракция, отобранная в процессе десорбции; № 6 – промывка № 2 (после десорбции)

Как видно из рис. 2 в исходном модельном растворе присутствует белок с молекулярной массой около 70000 Да и два белковых компонента с меньшей молекулярной массой. Элюат содержит белок с молекулярной массой около 70000 Да и один белковый компонент с меньшей молекулярной. Как видно, произошла очистка от низкомолекулярного компонента.

Выводы

Подобраны условия проведения сорбционно-хроматографического процесса на модельном растворе гиалуронидазы (лидазы), построены выходные кривые сорбции-десорбции-промывки-регенерации по белку из модельного раствора, определен фракционный состав элюата методом электрофореза в ПААГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beaulieu M. J. Hyaluronidase for Extravasation Management // Neonatal network. – 2012; 6, Vol. 31: 413-420.

2. Скоупс, Р. Методы очистки белков: пер. с англ./ Р. Скоупс. – М.: Мир, 1985. – 358 с.

3. Остерман, Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот. Электрофорез и ультрацентрифугирование: Практическое пособие / Л.А. Остерман. – М.: Наука, 1981. – 288 с.

4. Кокотов Ю.А. Теоретические основы ионного обмена / Ю.А. Кокотов, П.П. Золотарев, Г.Э. Елькин. – Л.: Химия, 1986. – 280 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF SORPTION METHOD FOR HYALURONIDASE ISOLATION AND PURIFICATION

Melnikova I.V., 1st year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy

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

Conditions of sorption method have been selected for hyaluronidase isolation and purification from standardized test solution of enzyme.

Keywords: hyaluronidase, sorption, chromatography, purification.

REFERENCES

1. Beaulieu M. J. Hyaluronidase for Extravasation Management // Neonatal network. – 2012; 6, Vol. 31: 413-420.

2. Scopes, R. Protein purification / R. Scopes. – M.: Mir, 1985. – 358 p.

3. Osterman, L.A. Methods of protein and nucleic acid research. Electrophoresis and ultracentrifugation. / L. A. Osterman. – M.: Nauka, 1981. – 288 p.

4. Kokotov Yu. A. Theoretical Fundamentals of Ion Exchange / Yu. A. Kokotov, P.P. Zolotarev, G. E. Elkin. – L.: Khimiya, 1986. – 280 p.

РЕГУЛИРУЕМАЯ ФЕРМЕНТАЦИЯ ПРОДУЦЕНТА ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Найденова А.С., студ. 4 курса

Руководитель: **Колодязная В.А.**, канд. биол. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: anastasiya.naydenova@pharminnotech.com

Для диагностики содержания холестерина в крови человека используется микробная холестеролоксидаза. Процесс периодического культивирования продуцента холестеролооксидазы включает два этапа: выращивание посевного материала и биосинтез фермента. 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.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [1]. Развитие ССЗ тесно ассоциировано с особенностями образа жизни и связанных с ним факторов риска. Большинство факторов ри-

ска 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.

Для предотвращения развития болезней профилактика ССЗ является очень актуальной. Сегодня для диагностики содержания холестерина в диагностических системах используется фермент холестеролоксидаза. Этот фермент получают только микробиологическим синтезом.

Кафедра биотехнологии СПХФА разрабатывает технологию биосинтеза холестеролоксидазы с применением штамма микроорганизма-продуцента *Streptomyces lavendulae* [2,3]. Совершенствование данной 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.

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 27±1 °С, интенсивность колебаний качалки 200-220 мин$^{-1}$. Результаты экспериментов оценивали по уровню активности полученного фермента. Активность фермента холестеролоксидазы определяли по методу Ричмонда [4].

Технология микробного синтеза предполагает выращивание культуры *S. lavendulae* глубинным способом при периодической ферментации с использованием схемы ступенчатого наращивания:

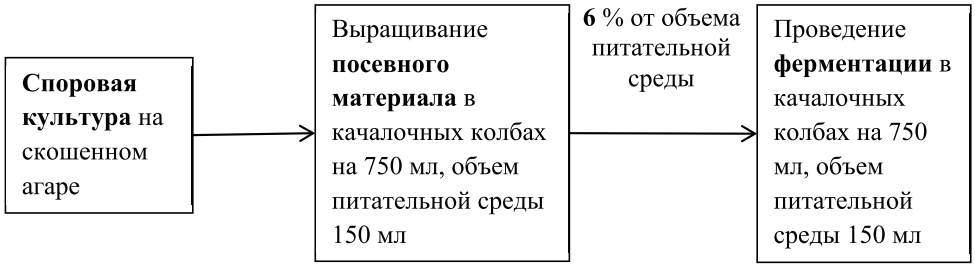


Рис. 1. Схема ступенчатого выращивания культуры *S. lavendulae*

Изучая биосинтез фермента, обратили внимание, что состав питательной среды идентичен как при выращивании посевного материала, так и при ферментации. Выращивание посевного материала и сама периодическая ферментация осуществляется в течение 22–24 ч. Также ранее проведенные исследования показали, что образование фермента начинается уже с 3–5 часов выращивания посевного материала. Именно в данное время наблюдается появление следовых количеств фермента (рис. 2 и рис. 3).

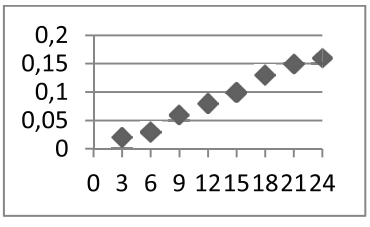


Рис. 2. График зависимости активности фермента от времени выращивания посевного материала

Полученные результаты позволили предложить применение регулируемой ферментации продуцента холестеролоксидазы, суть которой заключается в проведении процесса с дозированием определенного объема питательной среды или отдельных компонентов в процессе культивировании. В таком варианте исключается выращивание посевного материала как отдельной стадии и перенос его на стадию ферментации.

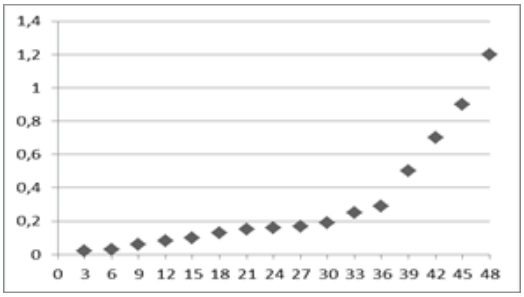


Рис. 3. График зависимости активности фермента от времени при использовании метода регулируемой ферментации

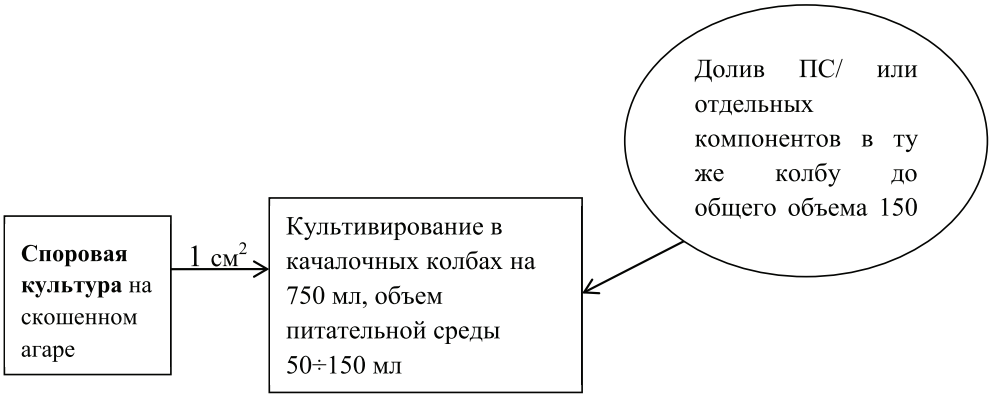


Рис. 3. Схема регулируемой ферментации культуры *S.lavendulae*

В задачи начальных экспериментов по применению метода регулируемой ферментации входили опыты по подбору объемов питательной среды для культивирования продуцента и определение величины доливов стерильной питательной среды в процессе ферментации. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Зависимость образования фермента от условиий проведения регулируемой ферментации

№ п/п	Объем питательной среды в колбе, мл	Объем долива питательной среды, мл	Активность, (% к контролю)
1	50	100	120±10
2	75	75	160±10
3	100	50	115±10
4	125	25	118±10
5	150 – контроль	Периодическая ферментация	100

Из таблицы видно, что при всех вариантах опытов происходит увеличение уровня активности фермента холестеролоксидазы от 15 до 60 % по сравнению с контрольными значениями. Самые высокие показатели активности наблюдали у варианта 2 (75 мл + 75 мл среды).

Важным показателем процесса культивирования является исчерпание источников питания (азотного или углеродного) и физиологическое состояние самой культуры.

В следующих экспериментах планируется подробно изучить изменение содержания аминного азота и углеводов в процессе биосинтеза фермента. Полученные данные позволят подобрать оптимальные условия культивирования: объем долива или концентрацию отдельных компонентов питательной среды, время осуществления долива и другие параметры, которые повлияют на увеличение выхода холестеролоксидазы.

Выводы

1. Показано, что биосинтез фермента холестеролоксидазы микроорганизмом-продуцентом *S. lavendulae* можно проводить в условиях регулируемой ферментации.

2. Подобраны условия проведения процесса регулируемой ферментации, позволяющие увеличить активность фермента холестеролоксидазы на 60±10 %, превышающих контрольные значения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ|Сердечно-сосудистые заболевания. [Эл. ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/ (Дата обр.: 25.01.2016).

2. Колодязная, В..А. Инновационные подходы к оптимизации процесса биосинтеза холестеролоксидазы / В.А.Колодязная, Т.В. Булдакова, В.А. Бугрова, Е.П. Яковлева // Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург 17 ноября 2014 г. – СПб.: СПХФА, 2014. – С.395–399.

3. Бугрова, В.А. Стандартизация параметров культивирования S. lavendulae / В.А. Бугрова, Е.А. Стребулаева, Т.В. Булдакова, В.А. Колодязная, Е.П. Яковлева // М-лы Межд. науч.-практ. конф. «Биотехнология и качество жизни», Москва 18–20 марта 2014 г. – М.: ЗАО «Экспо-биохим-технологии», РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2014. – С. 125-127.

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 / W.Richmond // CLIN. CHEMISTRY. Vol.19. No.12.1973. – P. 1350-1356.

5. Kumari, L. Cholesterol Oxidase and Its Aplications / L. Kumari, S.S. Kanwar // Advances in Microbiology. – 2012. – P. 49-65.

SUMMARY

FED-BATCH CULTIVATION PROCESS OF PRODUCER OF THE ENZYME CHOLESTEROL OXIDASE

Naydenova A.S., 4th year student

St. Peterburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Microbial cholesterol oxidase is used for diagnosis of cholesterol concentration in human blood. Batch cultivation process includes two stages: produce an inoculum and process of enzyme biosynthesis. The change batch processing for fed-batch is offered in the research that allows to select optimum conditions of cultivation for gain in yield.

Keywords: enzyme cholesterol oxidase, conditions of cultivation, *fed-batch cultivation process*.

REFERENCES

1. VOZ|Serdechno-sosudistie zabolevaniya. [El. resurs]. – Rezhim dostupa: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/ (Data obr.: 25.01.2016).

2. Kolodyaznaya V.A. Innovate approaches to optimization process of cholesterol oxidase biosynthesis / V.A. Kolodyaznaya, T.V. Buldakova, V.A. Bugrova, E.P. Jakovleva // Sbornik materialov II Vserossiyskoy nauchno-practicheskoy conferencii s mezhdunarodnim uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii», St. Peterburg November 17, 2014 – St. Peterburg.: SPCPA, 2014. P. 395–399.

3. Bugrova V.A. Standartization parametrs of cultivation S.lavendulae / V.A. Bugrova, E.A. Strebulaeva, V.A. Kolodyaznaya, T.V. Buldakova, , E.P. Jakovleva // Materiali mezhdunarodnoy nauchno-practicheskoy conferencii «Biotechnologiya I kachestvo zhizni», Moscow 18-20 March 2014 – M.: ZAO «Expo-Biochim-Technologies» UCTR D.I. Mendeleev, 2014. P. 125–127.

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 / W.Richmond // CLIN. CHEMISTRY. Vol.19. No.12.1973. – P. 1350-1356.

5. Kumari, L. Cholesterol Oxidase and Its Aplications / L. Kumari, S.S. Kanwar // Advances in Microbiology. – 2012. – P. 49-65.

ВЫДЕЛЕНИЕ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ ИЗ БИОМАССЫ ПРОДУЦЕНТА

Новикова Д.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Колодязная В.А.**, канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: novikovdar@gmail.com

Определение холестерина сыворотки крови человека является важной частью диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и проводится с использованием фермента холестеролоксидазы, получаемой микробиологическим синтезом. В работе представлены результаты выделения фермента холестеролоксидазы из мицелия продуцента *Streptomyces lavendulae* с использованием детергентов разной концентрации.

Ключевые слова: *фермент, холестеролоксидаза, экстрагирование, поверхностно активные вещества.*

Наравне с онкологическими заболеваниями и диабетом самыми распространенными и опасными болезнями XXI века можно назвать заболевания сердечно-сосудистой системы (ЗСС). Повышение уровня липидов крови, особенно холестерина, ассоциируется со всеми подтипами ишемического инсульта [1].

Риск возникновения ЗСС может быть оценен по содержанию холестерина, триглицеридов и фосфолипидов в крови. Для определения уровня липидов крови используются тест-системы с участие фермента холестеролоксидазы.

Сам фермент холестеролоксидаза – мономерный бифункциональный флавинадениндинуклеотид (FAD) зависимый фермент, принадлежащий к классу оксидоредуктаз, которые специфично воздействуют на CH-OH группы доноров с кислородом в качестве акцептора [4].

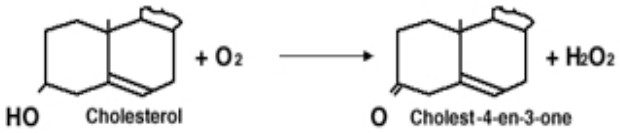


Рис. 1. Реакция окисления холестерина холестеролоксидазой в присутствии кислорода

Фермент получают микробиологическим путём. Однако в России на сегодняшний день такое производство отсутствует. Основными производителями являются Япония, а дистрибьюторами – компании стран США и Китая.

Кафедра биотехнологии разрабатывает способ получения фермента холестеролоксидазы с использованием культуры *S. lavendulae* .

Бактерии вида *S. lavendulae* накапливают фермент внутриклеточно, что упрощает его очистку по сравнению с выделением из нативного раствора, так как последнее связно с отделением фермента от множества примесей. Из клеток продуцента холестеролоксидазу можно извлечь с помощью мягких поверхностно активных реагентов: Тритон X-100 и Твин-80, которые служат для разрушения белок-липидных и межлипидных связей мембраны микробной клетки.

Экспериментальная часть

Биосинтез фермента холестеролоксидазы культурой *S. lavendulae* осуществляли методом глубинной ферментации с выращиванием посевного материала. Определение активности холестеролоксидазы проводили по методу Ричмонда [3]. Этот метод определения холестерина (ферментативный) считается самым точным. Он основан на действии холестеролоксидазы, в результате чего образуются холестенон и перекись водорода. Оба эти вещества могут быть определены сравнительно простыми методами: холестенон – по изменению светопоглощения при длине волны 240 нм, перекись водорода – теми методами, которые используются при определении глюкозы.

В ранее проведенных экспериментах установлено, что фермент холестеролоксидаза в процессе биосинтеза локализован в периплазматическом пространстве клеток стрептомицета. Возможно, что фермент

связан с клеточной мембраной. Освобождение холестеролоксидазы в окружающее пространство при разрушении клеточной стенки путем ферментативного лизиса свидетельствует о непрочности данной связи, поэтому происходит частичный выход фермента в окружающее пространство – нативный раствор. Установлено, что содержание фермента холестеролоксидазы в мицелии продуцента составляет 80±3 %, в нативном растворе – 20±3 % [2].

На кафедре биотехнологии разработана технология выделения фермента холестеролоксидазы из клеток мицелия с применением метода экстрагирования.

В первоначальных опытах в качестве экстрагента использовали 0,15 % раствор Твина-80 в 0,01 М фосфатном буфере. Опыты показали, что при экстрагировании фермента из биомассы, полученной после ферментации, в экстракт переходит не весь фермент, в результате чего возник вопрос, какое количество целевого продукта остаётся в клетках продуцента после первого экстрагирования.

Были проведены опыты по повторному экстрагированию фермента из биомассы. Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1

Активность фермента холестеролоксидазы в экстрактах, полученных в результате повторного экстрагирования

Экстрагирование твином-80 (0,15 %)	**Активность, (% от суммарного содержания)**
1-е экстрагирование	68,1
2-е экстрагирование	29,1
3-е экстрагирование	2,8
Суммарное содержание фермента в мицелии	100

Из таблицы видно, что в мицелии продуцента после 1-й экстракции задерживается почти треть от общего количества полученного фермента. Данные свидетельствуют, что необходим подбор условий экстрагирования для более полного извлечения холестеролоксидазы.

С этой целью будут подбираться различные концентрации экстрагента Твина-80, а также рассмотрены возможности использования других поверхностно активных веществ. Правильный подбор условий экстрагирования позволит увеличить выход фермента холестеролоксидазы из мицелиальной массы в одну стадии выделения и сократить потери целевого продукта.

Выводы

1. Установлено, что после первого экстрагирования в клетках продуцента *S. lavendulae* остается до 30 % фермента холестеролоксидазы.

2. Показана необходимость изменения технологии экстрагирования с тем, чтобы обеспечить максимальный выход целевого продукта в одну стадию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Холестерин и сердечно-сосудистые заболевания. [Эл. ресурс]. – Реж. доступа: https://lab4u.ru/articles/kholesterin-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya/ (Дата обр.: 28.01.2016).

2. Колодязная, В.А. Инновационные подходы к оптимизации процесса биосинтеза холестеролоксидазы / В.А.Колодязная, Т.В. Булдакова, В.А. Бугрова, Е.П. Яковлева // Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург 17 ноября 2014 г. – СПб.: СПХФА, 2014. – С. 395-399.

3. Richmond, W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from Nocardia sp. and its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum / W.Richmond // CLIN. CHEMISTRY. Vol.19. No.12.1973. – P. 1350-1356.

4. Kumari, L. Cholesterol Oxidase and Its Aplications / L. Kumari, S.S. Kanwar // Advances in Microbiology. – 2012. – P. 49-65.

SUMMARY

EXTRACTION CHOLESTEROL OXIDASE ENZYME OUT OF PRODUCER'S BIOMASS

Novikova D.V., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Definition of cholesterol of human blood is important part of diagnosis of cardiovascular diseases and is carried out with use of enzyme of the cholesterol oxidase received by microbiological synthesis. In this article the results of release of enzyme of a cholesterol oxidase from *Streptomyces lavendulae* producer mycelium with use of cleaners of different concentration are presented.

Keywords: enzyme, cholesterol oxidase, extraction, superficially active agents.

REFERENCES

1. Cholesterin i Serdechno-sosudistie zabolevaniya. [El. resurs].–Rezhim dostupa: https://lab4u.ru/articles/kholesterin-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya/ (Data obr.: 28.01.2016).

2. Kolodyaznaya V.A. Innovate approaches to optimization process of cholesterol oxidase biosynthesis / V.A. Kolodyaznaya, T.V. Buldakova, V.A. Bugrova, E.P. Jakovleva // Sbornik materialov II Vserossiyskoy nauchno-practicheskoy conferencii s mezhdunarodnim uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii», St. Peterburg November 17, 2014 – St. Peterburg.: SPCPA, 2014. P. 395-399.

3. Richmond, W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from Nocardia sp. and its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum / W.Richmond // CLIN. CHEMISTRY. Vol.19.No.12.1973. – P. 1350-1356.

4. Kumari, L. Cholesterol Oxidase and Its Aplications / L. Kumari, S.S. Kanwar // Advances in Microbiology. – 2012. – P. 49-65.

СОЗДАНИЕ ОБРАТИМО-ДИССОЦИИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСОВ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

Омельянова А.П., аспирант 2 года обучения

Руководитель: **Глазова Н.В.**, к.х.н, доцент.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: alexandra.omelyanova@pharminnotech.com

В работе были изучены сорбционные свойства панкреатических ферментов на различных носителях. Изучена кинетика и равновесия сорбции ферментов на выбранных носителях.

Ключевые слова: *сорбция, сорбент, наноноситель, ферменты, панкреатин, комплекс, протеаза, липаза, амилаза.*

До сих пор актуальной проблемой являются заболевания, основанные на нехватке ферментов. По литературным данным около 15 % населения в какой-то степени страдает различными желудочно-кишечными заболеваниями из-за нехватки или отсутствия необходимых ферментов в организме [1].

Лечение заболеваний, связанных с недостатком ферментов, требует создания стабильных комплексных ферментных препаратов. Подобная форма должна быть устойчива в желудке и проявлять свою активность в кишечнике. В настоящее время для лечения энзиматической недостаточности применяются ферментные препараты в кислотостойкой оболочке. Однако такие формы лекарственных средств обладают существенными недостатками: 1) таблетки или капсулы не могут использоваться для лечения грудных детей, а также ослабленных больных, неспособных принимать такие лекарственные формы; 2) разделение на части при дозировании ведет к потере активности препарата; 3) не обладают регулируемостью высвобождения действующего начала.

Кроме того, успешное применение препаратов в кислотостойких оболочках зависит от индивидуальностей пациента: возраста, кислотности желудочного сока, а также других причин, определяющих время перемещения препарата в организме. Эти недостатки можно убрать за счет иммобилизации ферментов на подобранном носителе. Поэтому актуальной задачей является создание эффективного универсального лекарственного средства для применения в гастроэнтерологической терапии, которое может быть выпущено в виде порошка, быстрораспадающейся таблетки, суспензии с сохранением кислотостойкости ферментов, входящих в данное лекарственное средство, или в форме капсул, из которых можно будет высыпать порошок. Использование таких лекарственных форм требует создания кислотостойких препаратов на основе фермента.

Во всем мире уровень применения ферментов повышается с развитием и внедрением современных инновационных технологий. Однако в России недостаточно развито собственное производство ферментных препаратов. По данным аналитических служб, объем отечественного рынка ферментов составляет свыше 40 млн долл., при этом на долю российского производства приходится немногим более 30 %. ООО «Самсон-Мед» является единственным заводом, на котором полностью налажено производство из сырья до стерильной готовой продукции только в виде инъекционных форм. Поэтому проблема расширения спектра производимых препаратов для компании является актуальной.

Экспериментальная часть

Объекты исследования. Панкреатические ферменты: амилаза, липаза, протеаза.

Панкреатин – ферментный препарат, который восполняет дефицит ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы и протеаз). При нарушениях в поджелудочной железе средство компенсирует ее внешнюю секреторную функцию, улучшает процесс пищеварения.

Панкреатин применяется при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями процесса пищеварения, связанных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы: муковисцидоз, хронический панкреатит, а также после резекции тонкого кишечника и желудка, при нарушениях переваривания пищи, метеоризме, при ускорении прохождения пищи через кишечник, диарее, при заболеваниях кишечника, при употреблении трудноперевариваемой пищи, при подготовке к ультразвуковым и рентгенологическим исследованиям.

Панкреатическая амилаза – это фермент, катализирующий гидролиз крахмала, гликогена и некоторых сахаридов. Кристаллическая структура фермента представлена на рис. 1.

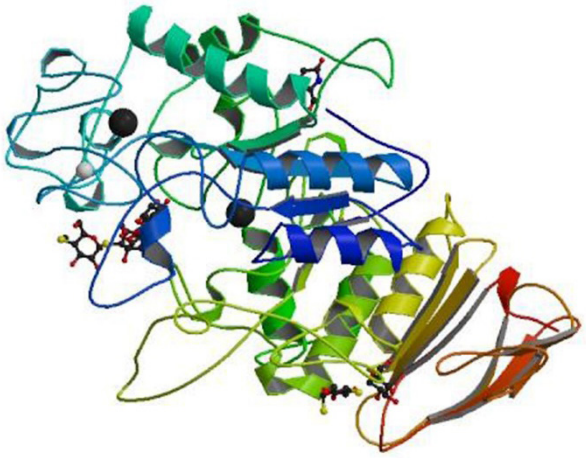


Рис. 1. Кристаллическая структура панкреатической амилазы

Вырабатывается поджелудочной железой. Расщепляет крахмал и гликоген до мальтозы в просвете двенадцатиперстной кишки.

α-Амилаза обладает молекулярной массой 45 000–50 000 дальтон.

Панкреатическая протеаза – это протеолитический фермент класса гидролаз, катализирует расщепление, в том числе белков, пептонов, низкомолекулярных пептидов по связям, в образовании которых принимают участие карбоксильные группы L-аргинина и L-лизина. Кристаллическая структура фермента представлена на рис. 2.



Рис. 2. Кристаллическая структура панкреатической протеазы

Вырабатывается и секретируется поджелудочной железой млекопитающих. Относительная молекулярная масса от 21 000–25 000 Да.

Панкреатическая липаза – это пищеварительный фермент, относящийся к классу гидролаз, подклассу эстераз. Кристаллическая структура фермента представлена на рис. 3.

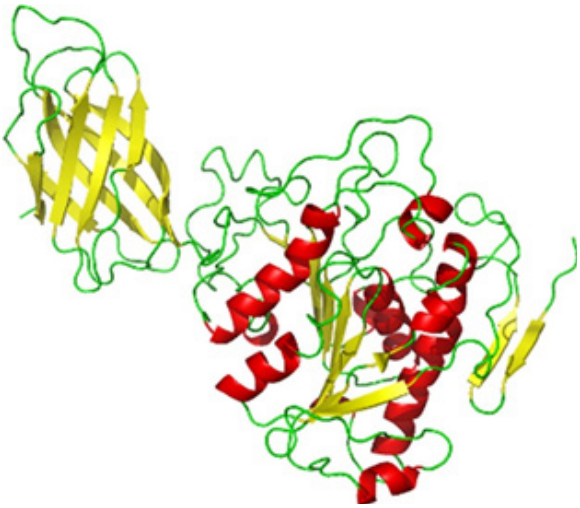


Рис. 3. Кристаллическая структура панкреатической липазы

Панкреатическая липаза имеет молекулярную массу около 43000-48000 дальтон, в каталитическом центре содержит остаток гистидина и серина.

В качестве носителей для иммобилизации используются сорбенты: КМДМ, пьюролайт С-150, С-160, Purolite C 115 E.

Характеристики применяемых сорбентов описаны в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика сорбентов

Сорбент	**Функциональная группа**	**Насыпной вес, г/мл**	**Средний радиус зерна, мкм**	**Средний диаметр пор, Е**	**Удельная поверхность, м²/г**	**Коэфф. набух.**	**Тип полимерной матрицы**
Purolite C 150	$-SO_3H$	0,79-0,83		-	-	1,6	Макропористый
Purolite C 160	$-SO_3H$	0,82-0,86		-	-	1,4	Макропористый

Сорбент	Функци-ональная группа	Насыпной вес, г/мл	Средний радиус зерна, мкм	Средний диаметр пор, Е	Удельная поверхность, м²/г	Коэфф. набух.	Тип полимерной матрицы
Purolite C 115 E	-COOH	0,66-0,71		-	-	1,8	Пористая сшитая метакриловая кислота
КМДМ	-COOH	0,23±0,5		-	-	5	Макросетчатый, сшивающий агент метилендиметакрил амид

Ранее с помощью метода гель-хроматографии был установлен компонентный состав используемого панкреатина, как по белку, так и по активности. Состав панкреатина неоднороден, пики на гельхроматограмме соответствуют молекулярным массам: 48 кДА, 43 кДа и 26 кДа, соответственно. Это говорит о наличии в сырье трех ферментов.

В качестве модели в работе были использованы очищенные ферменты: кристаллический трипсин производства ООО «Самсон-Мед» и микробная альфа-амилаза (стандарт Fluka).

Ранее для этих ферментов были подобраны размеры сорбента-носителя (т.к. планируется создание мелкодисперсной формы), для этого исследовались частицы от 2 мкм до 130мкм. По полученным данным заключено, что оптимальным размером частиц сорбента носителя являются 2–4 мкм. Для изучения процесса сорбции были взяты сорбенты с оптимальным размером частиц.

Изотермический процесс сорбции был изучен на различных сорбентах с диаметром частиц 2–4 мкм. Данные представлены на рис. 4.

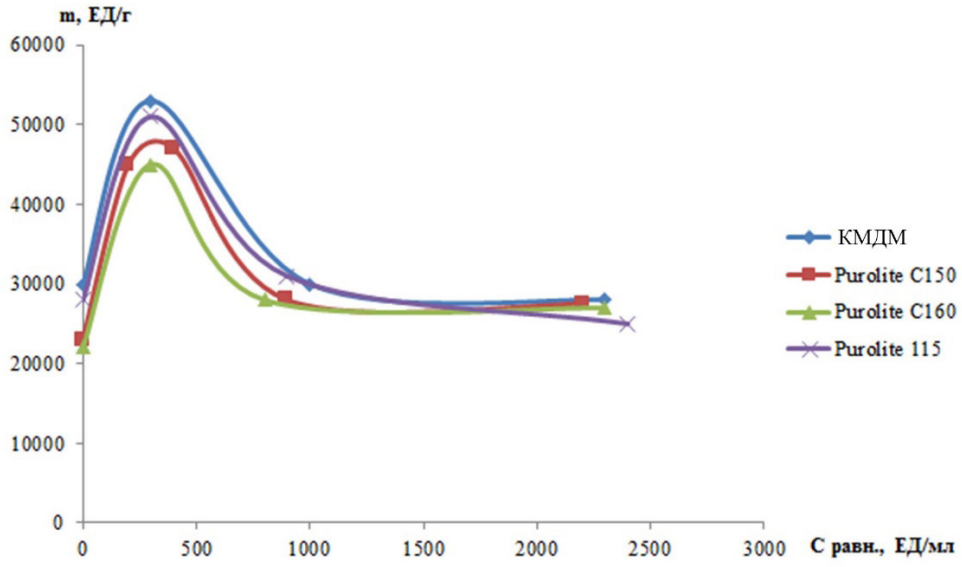


Рис. 4. Изотермы сорбции амилазы на различных сорбентах

Для протеазы получен аналогичный график.

Все изотермы, как видно из рисунка, аномального вида, т.е. имеют максимум. Это связано с тем, что все изучаемые ферменты способны к ассоциации, поэтому в системе одновременно протекают процессы ассоциации и сорбции. Равновесная концентрация образования ассоциатов для всех сорбентов одинакова и находится в пределах 250-400 Ед/мл.

Важной характеристикой ионитов является их способность к избирательной сорбции. Для оценки избирательной сорбционной способности ионитов определяют коэффициент распределения Kd – отношение равновесной концентрации сорбируемого вещества в ионите к концентрации его в растворе при достижении равновесия. При Kd < 1 ионит обеднен по сравнению с раствором, а при Kd > 1 обогащен ионами. Kd является величиной постоянной для данной пары «раствор-ионит».

На основе полученных результатов были рассчитаны коэффициенты распределения (Kd) для начального участка изотерм сорбции α-амилазы и трипсина на различных сорбентах.

Исследована кинетика сорбции для мелкодисперсных сорбентов, установлено, что она является смешанной пленочно-диффузионной, это характеризуется высоким коэффициентом диффузии. Коэффициент диффузии рассчитывался по соответсвующей модели.

По полученным данным оптимальными сорбентами является КМДМ и Purolite C 115 E (наиболее избирательными).

Получены данные по емкости сорбции на мелкодисперсном сорбенте – при большей емкости сорбции инактивация происходит быстрее.

Выводы

1. Изотермический процесс сорбции ферментов на сорбентах различной структуры представлен аномальными изотермами на всех изученных сорбентах.

2. Графическим методом из представленных изотерм были рассчитаны коэффициенты распределения на различных носителях.

3. Установлено, что кинетика сорбции для мелкодисперсных сорбентов является пленочно-диффузионной, что характеризуется высоким коэффициентом диффузии.

Следующей стадией работы станет изучении сорбции липазы на данных сорбентах. После работы с модельными ферментами планируется получение и изучение свойства тройного обратимо-диссоциирующего комплекса панкреатических ферментов, иммобилизованных на выбраном мелкодисперсном сорбенте-носителе, а также его исследование его фармакологических свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Декунов, С.С. Выделение, изучение и модификация протеиназы (химозина) из растительного сырья / С.С. Декунов, Н.В. Глазова, А.П. Омельянова // Тезисы докладов V международной научно-практической конференции «Достижения молодых ученых в развитии инновационных процессов в экономике, науке, образовании», Брянск, 21–23 октября 2013, Брянск.: Изд-во БГТУ, 2013. – С. 87-89.

2. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Кучерявый Ю.А. Современные препараты панкреатина в клинической практике // Трудный пациент. – 2009. № 11 (том 7). – С. 49-56.

SUMMARY

CREATING A REVERSIBLY-DISSOCIATED COMPLEXES OF PANCREATIC ENZYMES

Omelyanova A.P., 2d year PhD student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

In this work sorption properties of pancreatic enzymes on various carriers were studied. The kinetics and balance of sorption of enzymes on the chosen carriers is studied.

Keywords: sorption, nanocarriers, enzymes pancreatin, complex, protease, lipase, amylase.

REFERENCES

1. Dekunov, S. S. Allocation, studying and modification of proteinase (chymosin) from plant raw materials / S. S. Dekunov, N. V. Glazova, A.P. Omelyanova//Theses of reports of the V international scientific and practical conference «Achievements of Young Scientists in Development of Innovative Processes in Economy, Science, Education», Bryansk, on October 21–23, 2013, Bryansk.: Publishing house of BGTU, 2013. – page 87–89.

2. Mayev I.V., Vyyuchnova E.S., Kucheryavi U.A. Modern preparations of Pancreatinum in clinical practice// the Difficult patient. – 2009. No. 11 (volume 7). – Page 49-56.

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ГРИБЕ ASPERGILLUS NIGER ПОСРЕДСТВОМ МИКРО-РНК

Орлов И.Е., студент 4-го курса
Руководитель: **Комов В.П.**, докт. биол. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: igor.orlov@pharminnotech.com

Гриб Aspergillus niger является одним из известнейших на сегодняшний день промышленных продуцентов. Эта статья посвящена тому, как используя феномен РНК-интерференции, можно регулировать экспрессию генов в этом организме, тем самым значительно увеличивать его продуктивность, а также уменьшать количество примесей в культуральной жидкости.

Ключевые слова: *Aspergillus niger, микро-РНК, РНК-интерференция, регулирование экспрессии.*

Введение

С 30-х годов прошлого века и по сей день в биотехнологической промышленности широко используются различные виды грибов рода Aspergilli. Они способны в больших количествах синтезировать широкий спектр низкомолекулярных органических кислот, в том числе лимонную кислоту (Plassard, et al., 2009; Scazzocchio, 2009), а также ферменты и рекомбинантные белки (Andersen, et al., 2008; Goldman, et al., 2008).

Одна из главных задач любого производства – повышение прибыли, а значит получение большего количества целевого продукта, большего качества при меньших вложениях.

На сегодняшний день существует масса способов «заставить» продуцент производить больше целевого продукта, а именно: подбор особых условий, питательной среды, мутагенез и селекция, а также различные виды генетических модификаций. В данной статье рассмотрено использование феномена РНК интерференции для достижения выше означенных целей.

РНК-интерференция – одна из важнейших современных технологий для изучения регуляции экспрессии генов в клетках многих эукариот, в т. ч. и грибов (Nakayashiki, 2005). Суть явления заключается в пост-транскрипционном подавлении экспрессии генов с помощью малых интерферирующих РНК (ми-РНК). Для их появления необходима малая двухцепочечная шпилечная РНК (дц-РНК), которую на упомянутые выше ми-РНК, делит фермент Dicer. Далее происходит их соединение с РНК-индуцируемым сайленсинг комплексом (RNA-induced silencing complex – RISC) с последующей деградацей антисмысловой цепи. Оставшаяся цепь способна комплиментарно соединяться с соответствующими участками мРНК и целенаправленно разрезать их посредством входящего в RISC белка Argonaut (рис. 1).

В клетках большинства грибов, регулируя уровень синтеза фермента Dicer можно регулировать интенсивность сайленсинга, вызванного дц-РНК (de Haro, et al., 2009; Kadotani, et al., 2004). Однако в некоторых организмах – например, *N. crassa* – были обнаружены Dicer-независимые ми-РНК (Lee, et al., 2010).

Имеется два основных метода инициирования РНК-интерференции: встраивание в геном целевого организма экспрессионной кассеты, позволяющей продуцировать в нем необходимые дц-РНК, а также непосредственное введение двухцепочечных ми-РНК (в случае с грибами – сначала необходимо получать протопласты).

Подтверждение эффективности ми-РНК для сайленсинга генов в *Asprgillus niger*

В 2007 С. Бернс и Д. Арчер провели исследование, удостоенное нобелевской премии (Barnes, Aloce, Archer, 2007), в котором посредством введения ми-РНК в протопласты штамма *A. niger* GUS64, было произведено подавление гена uidA, внедренного из E. Coli и отвечающего за производство фермента β-глюкоуронидазы. Для сайленсинга использовались ми-РНК GUS2: (50-GGAAAGCGCGUUA CAAGAA-30) а также комплементарная ей цепь соответствующие участку +105–123 в гене uidA. При концентрации ми-РНК 198 нМ/л было достигнуто ингибирование активности фермента на 82 %.

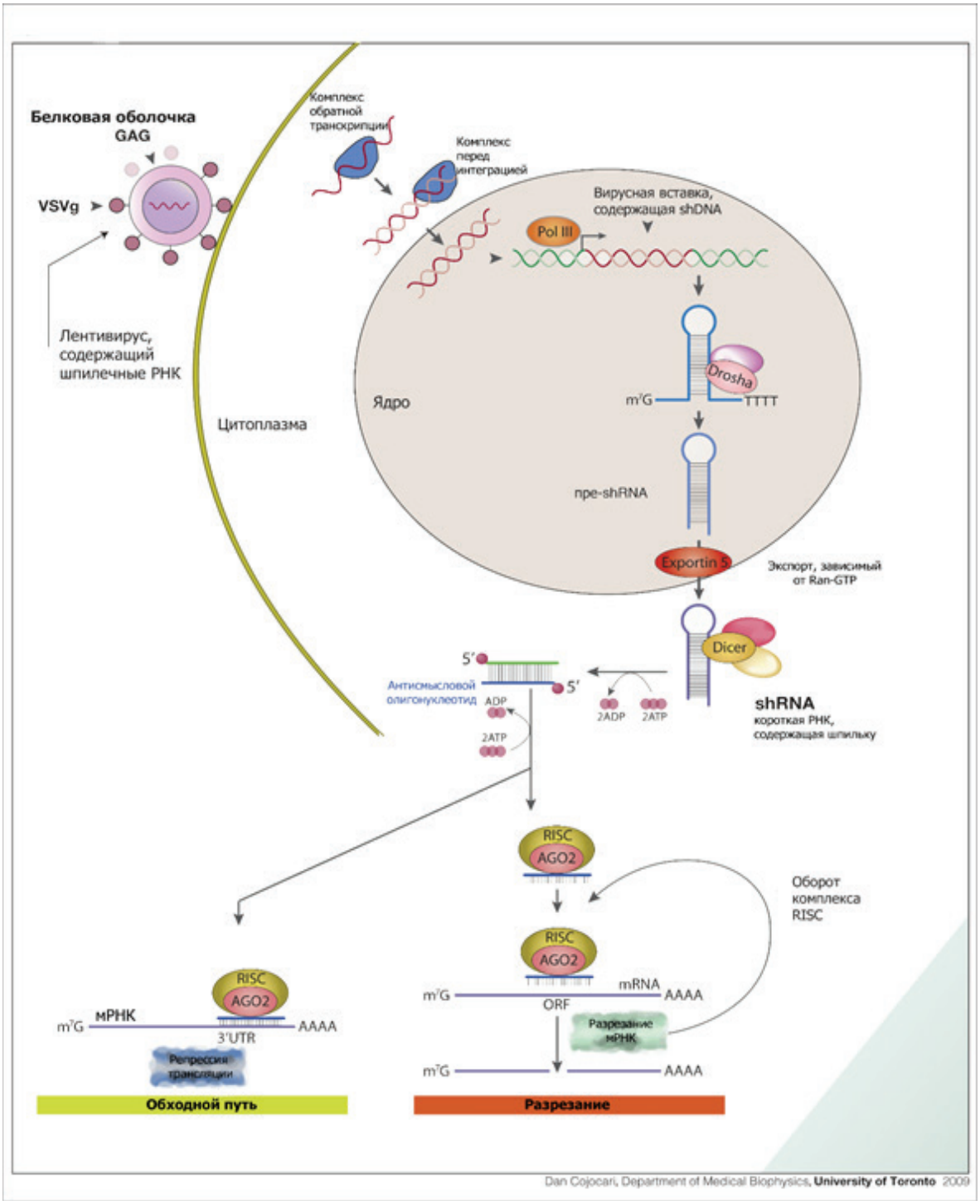


Рис. 1. Механизм подавления экспрессии генов с помощью РНК-интерференции

Подавление синтеза охратоксина А в грибах рода *Aspergilli*

Грибы рода *Aspergilli* являются не только продуцентами полезных веществ, но и контаминантами, например – урожая овощей, фруктов или растительного лекарственного сырья. При этом они выделяют охратоксины, в т. ч. охратоксин А – микотоксин обладающий высокой нейротоксической активностью (Belmadani, et al., 1999; Sava, et al., 2006), а также обладающий канцерогенным действием (Boorman, 1989; Cavin, et al., 2007).

Синтез соответствующих дц-РНК в клетках растений способен обеспечить достаточную концентрацию ми-РНК в грибе. Было проведено исследование по конструированию ми-РНК для подавления

экспрессии генов ферментов, отвечающих за выработку охратоксина в *Aspergillus niger* и *Aspergillus carbonarius* (B.T. Thomas, 2014). В ходе этого исследования были испытаны фрагменты соответствующего гена pks *A. niger*, поименованные: pks_Ia, pks_Ib и pks_Ic (см. табл. 1). Наиболее эффективной оказалась последовательность pks_Ia, которая при концентрации 25 нМ/л (эффективная концентрация для трансфекции) ингибировала активность фермента в клетках гриба *A. niger* на 79 %.

Таблица 1

Последовательности ми-РНК

Название фрагмента	Sense – последовательность нуклеотидов в ми-РНК
pks_Ia	CCUCAUAAAACCAGGUUAA
pks_Ib	UAUUUGAAGUCUCUGGGUA
pks_Ic	AUGAGAGACACCGGGUAUU

Вывод

Таким образом можно с уверенностью заключить, что ми-РНК являются эффективным средством для регулирования экспрессии генов в *Aspergillus niger,* а также для изучения биохимических процессов протекающих клетках этого гриба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersen M. R., Nielsen M. L. and Nielsen J. Metabolic model integration of the bibliome, genome, metabolome and reactome of Aspergillus niger [Journal] // Molecular Systems Biology. – 2008. – 178 : Vol. 4. – pp. 1-13.

2. B.T. Thomas L.A. Ogunkanmi and G.C. Agu Quelling of Ochratoxin A Production by RNA Interference [Journal] // Global Journal of Molecular Sciences. – Dubai : IDOSI Publications, 2014. – 1 : Vol. 9.

3. Belmadani A. [et al.] Selective toxicity of ochratoxin A in primary cultures from different brain regions [Journal] // Archives of Toxicology. – Berlin : Springer Berlin Heidelberg, April 1999. – 2 : Vol. 73. – pp. 108-114.

4. Boorman Gary A. Toxicology and Carcinogenesis studies of Ochratoxin A in F344/N rats [Report] / National Toxicology Program. – 1989.

5. Cavin Christophe [et al.] Reduction in Antioxidant Defenses may Contribute to Ochratoxin A Toxicity and Carcinogenicity [Journal] // Toxicol. Sci.. – Oxford : Oxford University Press, 2007. – 1 : Vol. 96. – pp. 30–39.

6. de Haro J. P. [et al.] A single dicer gene is required for efficient gene silencing associated with two classes of small antisense RNAs in Mucor circinelloides [Journal] // Cell. – Cambridge : Cell Press, 2009. – Vol. 8.

7. Goldman G. H. and Osmani S. A. The Aspergilli Genomics, Medical Aspects, Biotechnology, and Research Methods [Book]. – 2008.

8. Kadotani N. [et al.] One of two dicer-like proteins in the filamentous fungi Magnaporthe oryzae genome is responsible for hairpin RNA-triggered RNA silencing and related small interfering RNA accumulation [Journal] // J. Biol. Chem.. – Rockville : ASBMB, 2004.

9. Lee H. C. [et al.] Diverse pathways generate microRNA-like RNAs and dicer-independent small interfering RNAs in fungi [Journal] // Mol. Cell. – Cmbridge : Cell Press, 2010.

10. Nakayashiki H. RNA silencing in fungi: mechanisms and applications [Journal] // FEBS Letters. – Oxford : John Wiley & Sons, October 31, 2005.

11. Plassard C. and Fransson P. Regulation of low-molecular weight organic acid production in fungi [Journal] // Fungal Biology Reviews. – 2009. – 23. – pp. 30-39.

12. Sally E. Barnes, Marcos J. C. Alcoce, David B. Archer siRNA as a molecular tool for use in Aspergillus niger [Journal] // Biotechnology Letters. – London : Springer Science+Business Media B.V., December 8, 2007.

13. Sava V. [et al.] Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin-A [Journal] // NeuroToxicology. – Atlanta : Elsevier, January 2006. – 1 : Vol. 27. – pp. 82-92.

14. Scazzocchio C. Fungi [Book Section] // Aspergillus, a Multifacted genus / ed. Schaechter M.. – [s.l.] : Elsevier, 2009.

SUMMARY

REGULATION OF GENES EXPRESSION IN ASPERGILLUS NIGER WITH SI-RNA

Orlow I. E., 4th grade student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Now fungus *Aspergillus niger* is one of most good knew industrial producents. This article dedicates to methods of using RNA interference phenomena for regulation of genes expression in this organism, which can provide more productivity and decrease number of impurities in cultural soil.

Key words: Aspergillus niger, RNA interference, si-RNA, regulation of genes expression.

REFERENCIES

1. Andersen M. R., Nielsen M. L. and Nielsen J. Metabolic model integration of the bibliome, genome, metabolome and reactome of Aspergillus niger [Journal] // Molecular Systems Biology. – 2008. – 178 : Vol. 4. – pp. 1-13.

2. B.T. Thomas L.A. Ogunkanmi and G.C. Agu Quelling of Ochratoxin A Production by RNA Interference [Journal] // Global Journal of Molecular Sciences. – Dubai : IDOSI Publications, 2014. – 1 : Vol. 9.

3. Belmadani A. [et al.] Selective toxicity of ochratoxin A in primary cultures from different brain regions [Journal] // Archives of Toxicology. – Berlin : Springer Berlin Heidelberg, April 1999. – 2 : Vol. 73. – pp. 108–114.

4. Boorman Gary A. Toxicology and Carcinogenesis studies of Ochratoxin A in F344/N rats [Report] / National Toxicology Program. – 1989.

5. Cavin Christophe [et al.] Reduction in Antioxidant Defenses may Contribute to Ochratoxin A Toxicity and Carcinogenicity [Journal] // Toxicol. Sci. – Oxford : Oxford University Press, 2007. – 1 : Vol. 96. – pp. 30-39.

6. de Haro J. P. [et al.] A single dicer gene is required for efficient gene silencing associated with two classes of small antisense RNAs in Mucor circinelloides [Journal] // Cell. – Cambridge : Cell Press, 2009. – Vol. 8.

7. Goldman G. H. and Osmani S. A. The Aspergilli Genomics, Medical Aspects, Biotechnology, and Research Methods [Book]. – 2008.

8. Kadotani N. [et al.] One of two dicer-like proteins in the filamentous fungi Magnaporthe oryzae genome is responsible for hairpin RNA-triggered RNA silencing and related small interfering RNA accumulation [Journal] // J. Biol. Chem.. – Rockville : ASBMB, 2004.

9. Lee H. C. [et al.] Diverse pathways generate microRNA-like RNAs and dicer-independent small interfering RNAs in fungi [Journal] // Mol. Cell. – Cmbridge : Cell Press, 2010.

10. Nakayashiki H. RNA silencing in fungi: mechanisms and applications [Journal] // FEBS Letters. – Oxford : John Wiley & Sons, October 31, 2005.

11. Plassard C. and Fransson P. Regulation of low-molecular weight organic acid production in fungi [Journal] // Fungal Biology Reviews. – 2009. – 23. – pp. 30-39.

12. Sally E. Barnes, Marcos J. C. Alcoce, David B. Archer siRNA as a molecular tool for use in Aspergillus niger [Journal] // Biotechnology Letters. – London : Springer Science+Business Media B.V., December 8, 2007.

13. Sava V. [et al.] Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin-A [Journal] // NeuroToxicology. – Atlanta : Elsevier, January 2006. – 1 : Vol. 27. – pp. 82–92.

14. Scazzocchio C. Fungi [Book Section] // Aspergillus, a Multifacted genus / ed. Schaechter M. – [s.l.] : Elsevier , 2009.

КАРИОТИПИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ И ЭКСПРЕССИЯ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ

Пантелеева А.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Косякова Г.П.**, канд.биол.наук

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: anna.panteleeva@pharminnotech.com

Было изучено влияние стрептококковой вакцины на кариотипическую стабильность и экспрессию рибосомных цистронов периферической крови опытных и контрольных самцов и самок крыс и мышей. При внутримышечном и внутрибрюшинном введении стрептококковой вакцины грызунам, исследовали в острой, подострой и фазе реабилитации после 14 дней введения в разных дозах клеточные популяции для выявления токсической и канцерогенной безопасности вакцины. Полученные результаты показывают экологическую безопасность компонентов вакцины.

Ключевые слова: *ЧЭМ-частота эритроцитов с микроядрами, ЧЛМ- частота лимфоцитов с микроядрами, иЯОР-интерфазные ядросодержащие районы хромосом, ФЦ-фибриллярные центры, стрептококковая вакцина, токсическая безопасность.*

Материалы и методы

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 крыс 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 «OlympusVanox-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 этого 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 35 ºС. 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 опытных и контрольных самок мышей в острой фазе при внутримышечном введении стрептококковой вакцины (одноразовое введение 0,40 мг). При одноразовом введении вакцины в дозе 0,40 мг интерфазные ядрообразующие районы в мононуклеарах периферической крови (иЯОР) достоверно повышаются, что показывает увеличение синтеза РНК. Затем изучали данные показатели периферической крови опытных и контрольных самцов мышей в острой фазе при внутрибрюшинном введении стрептококковой вакцины (одноразовое введение 0,40 мг и 0,50 мг). Установили, что доза введения (0,50 мг) вызывает достоверные различия при $p < 0.05$ по отношению к контролю по микроядерному тесту в эритроцитах и лимфоцитах периферической крови у самок мышей при внутрибрюшинном применении (рис. 1).

При многоразовом введении вакцины в дозе 0,40 мг 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 опытных и контрольных самцов крыс в острой фазе и подострой фазе при внутримышечном и внутрибрюшинном введении стрептококковой вакцины (одноразовое введение 0,40 мг) n = 24♂. Интересно отметить, что ча-

стота фибриллярных центров (ФЦ), которые являются маркерами цитологической активности иЯОР была выше в лимфоцитах крыс в опытной группе при введении стрептококковой вакцины, чем в контрольной при внутримышечном введении. ЧЭМ (и ЧЛМ в контрольной и опытной группе отличались между собой). Хотя, следует отметить, что у самцов опытной группы имеет место тенденция к повышению частоты ФЦ в лимфоцитах периферической крови. Полученные результаты свидетельствуют о положительном воздействии стрептококковой вакцины в острой фазе и подострой фазе на геном и протеом мышей и крыс.

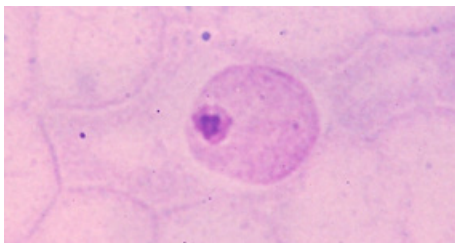


Рис. 1. Эритроциты с микроядрами. Окраска Азур Эозин по Романовскому-Гимзе. Увеличение 1000 х

Кариотипическая стабильность и экспрессия рибосомных цистронов периферической крови опытных и контрольных самок крыс в острой фазе при внутримышечном и внутрибрюшинном введении стрептококковой вакцины (одноразовое введение 0,40 мг) n = 24 доказывает эффективность вакцины. В острой фазе (при одноразовом введении) как у самцов, так и у самок в основном при внутримышечном введении стрептококковой вакцины повышаются ЧЭМ и ЧЛМ, но незначительно. Кариотипическая стабильность и экспрессия рибосомных цистронов периферической крови интактных, опытных и контрольных самцов крыс в подострой стадии при внутримышечном введении стрептококковой вакцины (многоразовое введение – 0,40 мг) n = 18♂ не отличается от контроля. Частота встречаемости микроядер в эритроцитах и лимфоцитах периферической крови интактных, опытных и контрольных крыс в стадии ревакцинации стрептококковой вакцины не отличается друг от друга, что показывает нетоксическое действие вакцины. Кариотипическая стабильность и экспрессия рибосомных цистронов периферической крови интактных, опытных и контрольных самцов крыс в стадии ревакцинациии реабилитации в течении 7 дней при внутримышечном введении стрептококковой вакцины (0,40 мг) n = 18♂ остается без изменений, что доказывает токсическую безопасность [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклиническая оценка безопасности и эффективности стрептококковой вакцины, и ее влияние на гемопоэз / Косякова Г.П. // 2 всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. «Инновации в здоровье нации» 17 ноября 2014 г Сборник материалов посвященный 95 лет СПХФА. – СПБ. – 2014. – С. 163-167.

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

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

SUMMARY

KARYOTYPIC STABILITY AND EXPRESSION RIBOSOMAL CITRONS PERIPHERAL BLOOD IN THE PRECLINICAL STUDIES STREPTOCOCCAL VACCINE

Panteleeva A.A., 3st year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

We studied the effect of a streptococcal vaccine at the karyotypic stability and expression of ribosomal cistrons peripheral blood of the experimental and control male and female rats and mice. We tested cell populations of

rodents in acute, subacute phase and phase of rehabilitation after 14 days in the administration streptococcal vaccine of different doses intramuscularly and intraperitoneally for the detection of toxic and carcinogenic vaccine safety. Results of this investigation demonstrate the environmental safety of the vaccine components.

Keywords: CHM-frequency of erythrocytes with microkernels, CHLM- frequency of lymphocytes with microkernels, iEOR- interphase areas of nucleated chromosome, FC-fibrillar centers, streptococcal vaccine, toxic safety.

REFERENCES

1. Preclinical evaluation of the safety and effectiveness of streptococcal vaccine and its impact on hematopoiesis / Kosyakova G.P. // 2 All-Russian scientific-practical conference with international participation. «Innovation in the health of the nation,» November 17, 2014 Mr. collection of materials dedicated to the 95 years SPHFA. – SPB. – 2014. – C. 163 167.

2. Structural changes of the nucleolar organizing regions in Rhabdomiosarcoma RA-23 tumor cells induced by okadaic acid // Proshin SN, Kaminkasya EV, Kuzovatov SH, Vakhtin I.B., Gavrilov B.A, Kosyakova G.P., Yakovlev A.F. Cytology 2001. T. 43, № 8. C. 738-741.

3. Analiz mononuclear cells in vitro to assess the frequency of violations of the morphology of the cell nucleus // G.P.Kosyakova, S.N.Proshin, PD Shabanov, A.F.Yakovlev. 1 Materials of All-Russian Conference «intracellular signaling, transport, cytoskeleton,» October 11–13, Institute of Cytology RAS Zh.Tsitologiya 2011, volume 53, № 9 str. 706-707.

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ ГРЫЗУНАМ НА ОЦЕНКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИЕЛОГРАММЫ КОСТНОГО МОЗГА

Петрова В.А., студ. 2 курса
Руководитель: **Косякова Г.П.**, канд. биолог. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: veronika.petrova@pharminnotech.com

Мы применили метод анализа миелограммы подопытных крыс для оценки потенцирования кроветворения, вызванных стрептококковой вакциной. Поэтому нами изучалась миелограмма костного мозга при внутримышечном и внутрибрюшинном введении вакцины. Всесторонняя оценка результатов при доклиническом исследовании показала токсическую безопасность стрептококковой вакцины.

Ключевые слова: *ядросодержащие кроветворные клетки, форменные элементы, косный мозг, стрептококковая вакцина, миелограмма.*

Материалы и методы

Тазобедренные косточки вымывали 1 % физиологическим раствором для получения костного мозга 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 признаков дегенерации и повреждений. После окраски анализировали не менее 500 ядросодержащих кроветворных клеток. Расчет миелограммы проводили по методике [1,3].

Экспериментальная часть и обсуждение

Для всесторонней оценки безвредности стрептококковой вакцины подопытным мышам и крысам для определения потенцирования кроветворения, вызванных вакциной нами изучалась миелограмма костного мозга в острой фазе (табл.1, 2, 3). По мнению исследователей [1,2,3] после введения вакцины картина кро-

ветворения претерпевает изменения, но не существенные. Наблюдается заметный количественный сдвиг в соотношении отдельных пулов кроветворения, что может на наш взгляд являться характеристикой влияния вакцины разной дозы на состояние гемопоэза животных.

Таблица 1

Миелограмма костного мозга опытных и контрольных самок мышей в острой фазе при внутрибрюшинном введении стрептококковой вакцины (одноразовое введение 0,40 мг и 0,50 мг)

Клетки костного мозга, n=18♀ самок мышей	**Контроль, %**	**0,40 мг, %**	**0,50 мг, %**
	M ± m	**M ± m**	**M ± m**
Базофильные нормобласты.	1,74±0,12	1,86±0,13	1,77±0,14
Полихроматофильные и оксифильные нормобласты.	16,62±0,45	17,65±0,54	16,73±0,53
Промиелоциты	1,75±0,13	1,9±0,15	1,8±0,12
Миелоциты,метамиелоциты	19,22±0,67	19,2±0,65	19,3±0,85
Палочкоядерные	19,27±0,44	17,82±0,24	18,47±0,39
Сегментоядерные	21,65±0,67	19,57±1,63	20,96±1,74
Эозинофилы,базофилы	5,64± 0,36	5,79±0,55	5,58±0,43
Моноциты	2,12±0,14	2,25±0,73	2,25±0,82
Лимфоциты	7,28±0,92	8,5±0,84	8,5±0,84
Мегакариоциты	9,17±4,3	10,5±3,5	10,5±3,5
Недиф.бласты,миелобласты, проэритробласты	1,3±0,13	1,55±0,11	1,55±0,11
Митозы	0,3±0,01	0,3±0,02	0,4±0,02

Мазки крыс костного мозга богаты клеточностью, как в контроле, так и в опыте после введения стрептококковой вакцины. Полученные результаты выявили некоторые тенденции в процессах регенерации популяций кроветворных клеток.

Таблица 2

Миелограмма костного мозга контрольных и опытных самцов крыс при внутримышечном и внутрибрюшинном введении, стрептококковой вакцины в острой фазе (одноразовое введение 0,40 мг)

Клетки костного мозга, n=24♂ крыс	**Контроль-1, %**	**Доза-0,40мг.**	**Контроль -2, %**	**Доза-0,40мг.**
	M ± m	**M ± m**	**M ± m**	**M ± m**
Базофильные нормобласты.	1,82±0,15	1,86±0,14	1,92±0,10	1,97±0,13
Полихроматофильные и оксифильные нормобласты.	16,97±0,45	17,65±0,54	18,32±0,43	17,65±0,5
Промиелоциты	1,75±0,08	1,81±0,16	2,22±0,17	1,93±0,15
Миелоциты,метамиелоциты	18,8±0,57	19,2±0,65	17,40±0,6	18,2±0,65
Палочкоядерные	18,6±0,56	17,32±0,2	19,62±0,2	17,62±0,2
Сегментоядерные	19,92±0,3	20,57±1,6	18,3±0,80	19,57±1,6
Эозинофилы,базофилы	5,47±0,43	4,53±0,45	5,88±0,30	5,79±0,55
Моноциты	1,92±0,11	2,35±0,64	3,71±0,19	2,65±0,73
Лимфоциты	8,13±0,92	7,4±0,24	10,42±0,5	9,5±0,84

Клетки костного мозга, n=24♂ крыс	Контроль-1, %	Доза-0,40мг.	Контроль -2, %	Доза-0,40мг.
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Недиф.бласты,миелобласты, проэритробласты	1,7±0,21	1,56±0,11	2,02±0,64	1,45±0,21
Мегакариоциты	9,17±4,3	8,5±3,6	10,5±4,5	11,5±2,2
Митозы	0,3±0,04	0,4±0,05	0,4±0,02	0,5±0,03

Примечание: внутримышечное (контроль 1), внутрибрюшинное (контроль 2) введение.

Процентное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в костном мозге у контрольных самок мышей составило 19,24 и 21,65, после введения стрептококковой вакцины содержание нейтрофилов снизилось незначительно 17,82 и 19,57 при дозе 0.40мг, а также 19,57 и 20,96 при дозе 0.50 мг (табл. 1).

После введения стрептококковой вакцины наблюдалось также небольшое повышение некоторых популяций клеток в костном мозге. Таким образом, можно сделать следующие выводы, что при однократном введении стрептококковой вакцины в дозе 0,40 мг в костном мозге подопытных животных не наблюдалось достоверного повышения всех пулов кроветворения в опытной группе в сравнении с контрольной (табл. 2).

Мазки крыс костного мозга, как в контроле, так и в опыте после введения стрептококковой вакцины не отличаются друг от друга, что показывает о безопасности данного препарата, как при внутримышечном, так и при внутрибрюшинном введении (табл. 1).

Таблица 3

Миелограмма костного мозга контрольных и опытных самок крыс при внутримышечном и внутрибрюшинном введении стрептококковой вакцины в острой фазе (одноразовое введение 0,40 мг)

Клетки костного мозга, n=24♀ самок крыс	Контроль-1, %	Доза-0,40 мг.	Контроль-2, %	Доза-0,40мг.
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Базофильные нормобласты.	1,67±0,14	1,86±0,14	1,77±0,15	1,82±0,13
Полихроматофильные и оксифильные нормобласты.	16,62±0,45	18,55±0,54	19,75±0,53	17,95±0,54
Промиелоциты	1,75±0,13	1,82±0,14	1,89±0,12	1,71±0,16
Миелоциты,метамиелоциты	19,22±0,67	19,2±0,65	19,2±0,85	19,2±0,65
Палочкоядерные	19,27±0,44	20,32±0,23	18,83±0,34	18,32±0,24
Сегментоядерные	21,65±0,67	22,57±1,27	19,97±1,71	20,57±1,63
Эозинофилы, базофилы	5,58± 0,36	4,63±0,44	5,18±0,45	5,56±0,45
Моноциты	2,12±0,14	2,35±0,33	3,25±0,83	2,45±0,64
Лимфоциты	7,28±0,92	8,4±0,24	8,5±0,84	7,4±0,24
Недиф.бласты,миелобласты, проэритробласты	1,45±0,11	1,33±0,13	1,57±0,12	1,85±0,11
Мегакариоциты	9,17±4,3	9,19±4,3	8,18±4,3	10,5±3,5
Митозы	0,3±0,04	0,4±0,05	0,6±0,03	0,5±0,06

Примечание: внутримышечное (контроль 1), внутрибрюшинное (контроль 2) введение.

Проведенные исследования клеточных популяций костного мозга не позволяют достоверно выявить изменения в количественном соотношении этих форменных элементов (рис. 1). Содержание клеток миелоидного ростка было повышено в крови животных после введения стрептококковой вакцины. Однако эти различия оказались недостоверны.

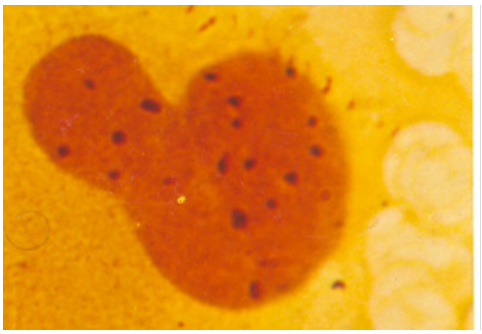


Рис. 1. Мегакариоцит в крови самцов крыс при введении стрептококковой вакцины.
Окрашено серебром. Увеличение 1000 х

Проведенные нами исследования касались проблем токсической безопасности компонентов стрептококковой вакцины. При оценке результатов исследований была доказана токсическая и экологическая безопасность после внутримышечного и внутрибрюшинного введения вакцины на популяциях клеток мышей и крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклиническая оценка безопасности и эффективности стрептококковой вакцины, и ее влияние на гемопоэз / Косякова Г.П. // 2 всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. «Инновации в здоровье нации» 17 ноября 2014 г. Сборник материалов, посвященный 95 лет СПХФА. – СПБ. – 2014. – С. 163-167.

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

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

SUMMARY

PRECLINICAL STUDIES OF STREPTOCOCCAL TOXIC SAFENESS OF STREPTOCOCCAL VACCINE WHEN INJECTED TO RODENTS TO ASSESS THE INDICATORS OF THE BONE MARROW MYELOGRAM

Petrova V.A., 2st year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We have applied the method of analysis immunograms of experimental rats to evaluate the potentiation of hematopoiesis (blood formation), caused by streptococcal vaccine. Therefore, we studied the myelogram of the bone marrow while the vaccine being injected intramuscular and intraperitoneal. A comprehensive assessment of the results in preclinical studies showed toxic safeness of the streptococcal vaccine.

Keywords: nucleated hematopoietic cells, corpuscles, bone marrow, streptococcal vaccine, myelogram.

REFERENCES

1. Preclinical evaluation of the safety and effectiveness of streptococcal vaccine and its impact on hematopoiesis / Kosyakova G.P. // 2 All-Russian scientific-practical conference with international participation. «Innovation in the health of the nation,» November 17, 2014 Mr. collection of materials dedicated to the 95 years SPHFA. – SPB. – 2014. – C. 163-167.

2. Structural changes of the nucleolar organizing regions in Rhabdomiosarcoma RA-23 tumor cells induced by okadaic acid // Proshin SN, Kaminkasya EV, Kuzovatov SH, Vakhtin I..B., Gavrilov. B.A, Kosyakova G.P., Yakovlev A.F. Cytology 2001. T. 43, № 8. C. 738-741.

3. Analiz mononuclear cells in vitro to assess the frequency of violations of the morphology of the cell nucleus. // G.P. Kosyakova, S.N. Proshin, PD Shabanov, A.F. Yakovlev. 1 Materials of All-Russian Conference «intracellular signaling, transport, cytoskeleton,» October 11-13, Institute of Cytology RAS Zh.Tsitologiya 2011, volume 53, № 9 str.706-707.

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОРБЦИИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

Пилипчук Ю.П., студ. 4 курса
Руководитель: **Глазова Н.В.**
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: yuliya.pilipchuk@pharminnotech.com

В настоящее время важную роль играет получение лекарственных средств на основе животных ферментов. Одним из таких препаратов является панкреатин. Панкреатин – ферментный препарат из поджелудочной железы крупнорогатого скота, восполняет недостаток ферментов поджелудочной железы и оказывает амилолитическое, протеолитическое и липолитическое действие. В данной работе исследуются условия обратимой сорбционной иммобилизации для получения новой кислотостойкой лекарственной формы в виде мелкодисперсного порошка, суспензии или быстро распадающихся таблеток без кислотостойкой оболочки.

Ключевые слова: *панкреатин, ферменты, гельхроматография, сорбенты, обратимая иммобилизация.*

Объекты и методы исследования

В работе используется панкреатин фирмы «Самсон-Мед». В состав препарата панкреатина входят следующие гидролитические ферменты: α-амилаза, протеаза и липаза.

Панкреатическая α-Амилаза (1,4-α-D-глюканглюканогидролаза) катализирует гидролиз α-1,4-гликозидных связей в крахмале, гликогене и в родственных им сахарах, что приводит к образованию мальтодекстринов, мальтотриозы, изомальтозы и глюкозы [6]. Это водорастворимый фермент, обладающий свойствами глобулина.

Панкреатические протеазы в ферментных препаратах представлены преимущественно химотрипсином и трипсином. Данные ферменты расщепляют пептиды и белки, трипсин также обладает эстеразной активностью.

Панкреатическая липаза – это водорастворимый фермент, относящийся к подклассу эстераз, который катализирует гидролиз липидов. В своем каталитическом центре может содержать остаток гистидина и серина.

Основные характеристики рассматриваемых панкреатических ферментов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Панкреатический фермент	Оптимум pH	Молекулярная масса, кДа
α-Амилаза	5.5–7	48
Протеаза	7.8–8.0	26
Липаза	4.0–5.0	43

В работе используются сорбенты марки «Пьюролайт» (PuroliteC-150 и Purolite/C-106), «Биокарб» и КУ-23, так же в качестве молекулярно-ситового геля используется сефадекс фирмы «Sigma» марки G-75 [7]. Основные характеристики сорбентов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сорбент	Функциональная группа	Коэффициент набухания	Тип полимерной матрицы
PuroliteC-150	-SO_3H	1.6	макропористый
PuroliteC-106	-COOH	1.1	макропористый
КУ-23	-SO_3H	1.25	макропористый
Биокарб	-COOH	5	макросетчатый

В работе также применялись: метод Лоури, для определения концентрации белков [1]; метод Кунитца – для определения протеолитической активности [2]; метод определения амилолитической [3] и липазной активности; метод элютивной гельхроматографии, основанный на разделении молекул различных веществ в соответствии с их размерами при прохождении через молекулярное сито [4].

Экспериментальная часть

Для анализа компонентного состава панкреатина использовали метод элютивной гельхроматографии на лабораторной колонке D x H = 1,0 x 20 см. Лабораторная колонка была предварительно откалибрована по белкам различной молекулярной массы, данные представлены на рис.1.

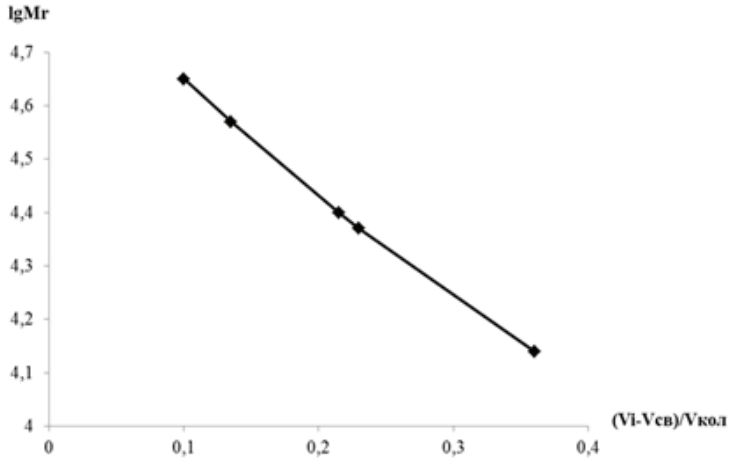


Рис. 1. Калибровочная кривая для определения молекулярной массы белков

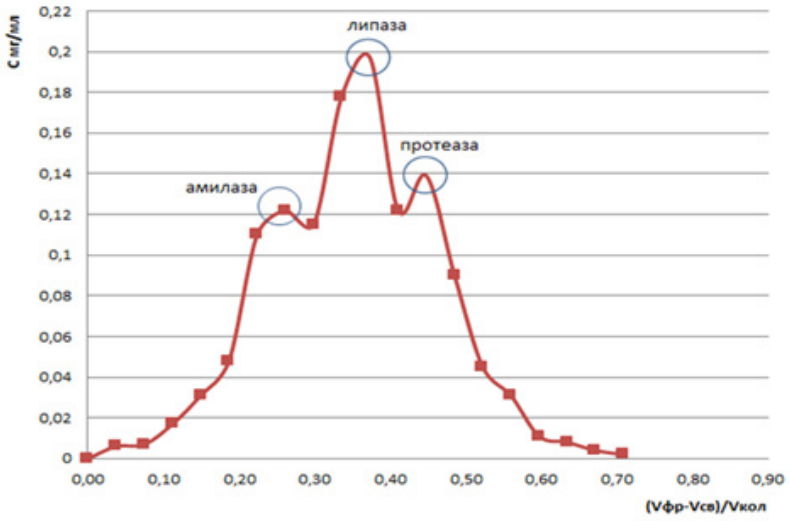


Рис. 2. Гельхроматограмма панкреатин

На колонку наносили пробу исследуемого раствора панкреатина, элюцию вели ацетатным буферным раствором (pH = 6,0). В отобранных пробах определяли концентрацию белков по методу Лоури и активности каждого из ферментов. По результатам анализа была построена гельхроматограмма панкреатина, данные представлены на рис. 2.

Как видно из гельхроматограммы (рис. 2.), состав панкреатина неоднороден, пики на гельхроматограмме соответствуют молекулярным массам: 48 кДа, 43 кДа и 26 кДа. Исходя из данных представленных в таблице 1, можно сделать вывод, что первой из колонки выходит α-амилаза, затем липаза и в последнюю очередь протеаза.

Выводы

Был изучен компонентный состав препарата панкреатина по активности ферментов. Выбраны сорбенты для обратимой сорбционной иммобилизации.

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. Григорьева Е.П. Совместная сорбционная имммобилизация гидролитических ферментов α-амилазы, протеазы Bac. Subtilis и витамина В12 на полимерном носителе // Диссертация на соискание ученой степени канд.биол.наук. – СПб: СПХФА, 2001. С. 125.

4. Tennjkova T.B., Svec F. // J. Chromatogr. v.590, 1992. P. 353.

5. Шатаева Л.К., Кузнецова Н.П., Елькин Г.Э. Карбоксильные катиониты в биологии. – Л.: Наука, 1979. С. 229.

6. Глазова Н.В., Тищенко Г.А., Муравьева Т.Д., Потехина Т.С., Елькин Г.Э., Самсонов Г.В. Сорбционная иммобилизация а-амилазы Bacillus subtilis сетчатыми карбоксильными полиэлектролитами // Ж. Прикладная биохимия и микробиология. Т. XXIII. Вып. 4, 1987. С. 542–546.

7. Климова М.А., Еппинцев А.Т., Очистка ферментов и методы исследования их каталитических свойств // Учебно-методическое пособие для вузов // Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2008.

SUMMARY

THE STUDY OF THE PARAMETERS OF SORPTION OF PANCREATIC ENZYMES ON SORBENTS OF DIFFERENT PATTERNS

Pilipchuk, Y. P., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,

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

Was investigated the component composition of a preparation of Pancreatin for enzymatic activity. Selected sorbents for reversible sorption immobilization.

REFERENCES

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. Cristalline M. Kunitz soybean trypsin ingibitor.// J. Gen. Phisiol., 1974. P. 291-300.

3. Grigorieva.P. Joint sorption immobilizatsiya hydrolytic enzymes α-amylase, proteasas. Subtilis and vitamin B12 in polymer media // The dissertation on competition of a scientific degree Cand.Biol.Sciences. – SPb: SPFA, 2001. S. 125.

4. Tennjkova T.B., Svec F. // J. Chromatogr. v. 590, 1992. P. 353.

5. Satawal To., Kuznetsova.P., Liking.Uh. Carboxylic cation exchangers in biology.-L.: Nauka, 1979. With. 229.

6. Glazov N. In., Tishchenko G. A., Murav'eva T. D., Potekhina T. S., Elkin G. E., Samsonov, G. V. Sorption immobilization of a-amylase of Bacillus subtilis reticular carboxylic polyelectrolytes // J. Applied biochemistry and Microbiology. T. XXIII. Vol. 4, 1987. With. 542-546.

7. Klimova M.A., Eprintsev A. T., Purification of enzymes and methods of their catalytic properties// textbook for high schools// Publishing and printing center of Voronezh state University, 2008.

ВЛИЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ПИТАНИЯ НА БИОСИНТЕЗ КИСЛОЙ ПРОТЕАЗЫ ГРИБОМ ASPERGILLUS ORIZAE

Рак Е.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Топкова О.В.**, доцент, канд. биол. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Elena.Rak@pharminnotech.com

Изучено влияние углеводсодержащих компонентов питательной среды на биосинтез кислой протеазы грибом Aspergillus oryzae. Показано, что оптимальная для биосинтеза кислой протеазы концентрация глюкозы и крахмала в питательной среде составляет 3 % для каждого из этих компонентов. Замена источника углерода глюкозы на более дешевое сырье зеленую патоку невозможна, так как это приводит к снижению активности фермента. Установлено, что дробное добавление крахмала в среду по ходу культивирования способствует увеличению биосинтеза кислой протеазы на 25 %.

Ключевые слова: *кислая протеаза, углеводное питание, продуценты ферментов, Aspergillus oryzae.*

Углеводы являются одной из важнейших составных частей питательных сред для культивирования микроорганизмов. Они используются для синтеза клеточных структур и являются одновременно источником энергии. Углеводы являются соединениями, богатыми углеродными атомами. Углерод входит в состав клеточных оболочек и ферментов. На его долю приходится около половины сухого веса всех микроорганизмов. Углероды обеспечивают построение структуры молекулы большинства антибиотиков, аминокислот и витаминов. Поэтому соединения, содержащие углерод, играют первостепенную роль в питании микроорганизмов.

Микроорганизмы-продуценты могут потреблять различные углеводы, но наиболее часто применяемыми для промышленного использования являются глюкоза или растворимый крахмал. Однако, его можно заменить на гидролизаты более дешевого нерастворимого крахмала.

Углеводы необходимы в течение всего времени культивирования. Важно поддерживать постоянную, но низкую концентрацию углеводов, так как высокая их концентрация подавляет продукцию фермента [1].

Именно крахмал, как источник углеводов, содержится в питательной среде для получения кислых протеаз.

Кислые протеазы – ферменты, гидролизующие белки, максимальная стабильность и активность которых достигается при pH = 2,0–5,0. Они являются активными компонентами во многих ферментных препаратах, применяемых для коррекции нарушений процесса пищеварения, которыми страдают больше половины всего населения России. Это и определяет актуальность создания лекарственных препаратов на основе микробных ферментов гриба Aspergillus oryzae.

Кислые протеазы действуют только в кислой среде желудка и при попадании в щелочную среду двенадцатиперстной кишки становятся неактивными. Они расщепляют пептидные связи, образованные ароматическими и гидрофобными аминокислотами, и способны гидролизовать казеин, гемоглобин, альбумин и белки [2]. Протеолитический комплекс, проявляющий активность в кислой среде pH, позволяет использовать его не только в фармацевтической промышленности, но и для гидролиза животного и молочного белка в мясо-молочной и сыроваренной промышленностях [3].

Экспериментальная часть

В работе использовали плесневой гриб Aspergillus oryzae штамм 55 – продуцент комплекса ферментов, в том числе кислой протеазы. Культивирование гриба проводили глубинным способом в колбах объемом 750 мл при непрерывном перемешивании на качалке (220 мин$^{-1}$). Состав жидкой питательной среды (контроль): глюкоза – 3 %, крахмал – 3 %, кукурузный экстракт – 3 %, соевая мука – 2 %, аммоний серно-

кислый – 0,2 %, кальция карбонат – 0,3 %, pH среды 6,7–7,0. Содержание кислой протеазы по окончании культивирования определяли модифицированным методом Ансона, с использованием в качестве субстрата бычьего гемоглобина. Редуцирующие сахара определяли по методу Бертрана.

На первом этапе исследований мы определяли оптимальные концентрации в питательной среде источников углеродного питания – глюкозы и крахмала. Эксперименты показали, что при повышении концентраций в питательной среде каждого из этих компонентов с 3 до 5 % количество образующейся кислой протеазы увеличивается, однако не очень значительно. Нами был проведен анализ содержания углеводов в исходной среде и остаточного количества углеводов в культуральной жидкости по окончании биосинтеза. Опыты показали, что при общем количестве углеводов в исходной питательной среде, составлявшем 257 мкг/мл, содержание редуцирующих сахаров в культуральной жидкости оказалось равным 174 мкг/мл.

Полученные данные дали основание сделать вывод, что увеличение содержания данных компонентов нецелесообразно, так как продуцент не утилизирует их полностью.

Следующим этапом исследований стало изучение возможности замены глюкозы на более дешевое сырье – зеленую патоку (отход производства кристаллической глюкозы). Для выяснения влияния данного компонента на синтез кислой протеазы в ферментационную среду добавляли зеленую патоку в количестве 3 %, 4 %, 5 %. По окончании эксперимента получили следующие данные (табл. 1).

Таблица 1

Влияние замены источника углевода на выход кислой протеазы

Вариант	**Глюкоза, %**	**Средняя активность фермента, мкAU/мл**
Контроль	3,00	0,440±0,022
Зеленая патока, %		
1	3,00	0,362±0,018
2	4,00	0,378±0,019
3	5,00	0,381±0,019

Из данных, приведенных в таблице, видно, что наибольшую активность в культуральной жидкости – 0,440±0,022 мкAU/мл обеспечивало использование глюкозы в качестве источника углерода. Замена глюкозы на зеленую патоку не оказала положительного результата, а напротив, привела к снижению активности фермента, что исключает использование зеленой патоки вместо глюкозы в составе питательной среды.

Известно, что количество накапливаемого фермента часто удается повысить, если по мере исчерпания источников углерода и азота в среду по ходу процесса дополнительно вводить небольшие количества этих питательных веществ. Организация дробной «подпитки», общий объем которой не превышает 10 % объема исходной питательной среды, приводит к активизации биосинтетической деятельности микроорганизмов.

В серии опытов мы добавляли крахмал небольшими порциями в колбы по ходу культивирования. Начальная концентрация крахмала в среде составляла 2 %, затем через 24 часа и 36 часов после засева колб асептично проводили доливы стерильного 10 %-го раствора крахмала до концентрации его в колбе 0,5 %. Опыты показали, что при дробном внесении крахмала количество образующейся кислой протеазы увеличивается на 25 % по сравнению с контрольными условиями.

Выводы

Показано, что оптимальная для биосинтеза кислой протеазы концентрация глюкозы и крахмала в питательной среде составляет 3 % для каждого из этих компонентов. Замена источника углерода глюкозы на более дешевое сырье зеленую патоку невозможно, так как это приводит к снижению активности фермента. Установлено, что дробное добавление крахмала в среду по ходу культивирования способствует увеличению биосинтеза кислой протеазы на 25 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева И.М. Технология ферментных препаратов / И.М. Грачева, А.Ю. Кривова, М.: Изд-во «Элевар» – 2010. – 512 с.

2. Протеолитические ферменты/ Портал функциональная гастроэнтерология. – 2015. – Режим доступа: http://www.gastroscan.ru/handbook/120/2894.

3. Кислухина О.В. Ферменты в производстве пищи и кормов. – М.: ДеЛи принт, 2002.

SUMMARY

INFLUENCE OF CARBOHYDRATE FOOD ON BIOSYNTHESIS ACID PROTEASE FUNGUS ASPERGILLUS ORIZAE

Rak. E. S., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The influence of carbohydrate-containing components of the nutrient medium on the biosynthesis of acid protease fungus Aspergillus oryzae. It is shown that optimal for biosynthesis acid protease concentration glucose and starch in the medium was 3 % for each of these components. Substitution the carbon source glucose on cheaper raw green molasses is impossible, since this leads to reduced activity of the enzyme. It is found that the fractional addition of starch in the medium during culturing increases biosynthesis acidic protease by 25 %.

Keywords: acid protease, carbohydrate food, autotrophy of enzymes , Aspergillus oryzae.

REFERENCES

1. Grachev I.M. The technology of enzyme preparations / I.M. Grachev, A.Yu. Krivova, M.: Publishing house «ELEVAR» – 2010. – 512 S.

2. The proteolytic enzymes / Portal functional gastroenterology. – 2015. – Access mode: http://www.gastroscan.ru/handbook/120/2894.

3. Kisluhina O.V. The enzymes in the production of food and feedstuffs. – M.: DeLee print 2002.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОРИТМОВ СПОРТСМЕНОВ ЭЛЕКТРОПУНКТУРНОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ПО МЕТОДУ Р.ФОЛЛЯ

Рыкова А.В., студ. 5 курса

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

Руководитель: **Коноплева Е. В.**, канд. мед. наук, доц.

***E-mail**:* elena.konopleva@pharminnotech.com

Разработана методика определения биоритмов спортсменов электропунктурной диагностикой по методу Р. Фолля.

Ключевые слова: *электропунктурная диагностика, функциональное состояние, биологические ритмы*

Биологические ритмы (биоритмы) – это периодически повторяющиеся изменения характера и интенсивности биологических процессов и явлений. Организм человека в разное время суток представляет собой совершенно различную физиологическую и биохимическую систему. Солнечные ритмы связаны с изменением гравитационного и магнитного полей, выбросами плазмы, образованием протуберанцев и т. д. В те промежутки времени, когда Земля пересекает границы секторов магнитного поля Солнца, что происходит в среднем раз в неделю, меняются многие показатели функционирования организма, сбиваются суточные ритмы, усиливаются болезни нервной системы. В настоящее время проблема воздействия слабых полей вообще и солнечной активности в частности на функционирование биологических систем остается предметом дискуссии, несмотря на огромное количество работ, посвященных этой тематике.

Одним из важнейших физических факторов влияния Луны является гравитационное поле. Наиболее сильно это влияние сказывается на водной среде. Дни близкие к новолунию и полнолунию особенно неблагоприятны для зачатия ребёнка, его рождения и выздоровления от болезней.

Метод электропунктуры возник как синтез классической китайской акупунктуры и тех технических возможностей, которые принёс с собой XX век [1]. Метод электропунктурной диагностики по Фоллю основан на измерении электрофизиологических характеристик биологически активных точек. Диагностика методом Р. Фолля (EAV) является наиболее широко распространённым методом электропунктурной диагностики. Метод Р. Фолля – это диагностический метод, основанный на корреляции между изменениями электропроводных свойств точек измерения по Р. Фоллю и функциональным состоянием соответствующих им органов и систем. Рождение этого метода датируется 1953 годом, когда Р. Фолль в сотрудничестве с инженером Ф. Вернером начал разработку новых методов диагностики и электропунктурной терапии [2].

Целью исследования явилось исследование активности биологически активных точек (БАТ) по Р. Фоллю в зависимости от фазы лунного цикла, магнитных бурь, пола людей и фазы менструального цикла у женщин.

Задачи исследования:

1. Разработать методику для оценки физической работоспособности методом Фолля.
2. Изучить влияние биологических ритмов на физическую работоспособность.
3. Выяснить зависимость электрофизиологических характеристик биологически активных точек (БАТ) от вида физической нагрузки.

Экспериментальная часть

В течение 1,5 месяцев (с 07.10.15 по 18.11.15) с периодичностью один раз в неделю наблюдали двадцать студентов 5 курса СПХФА дневной формы обучения в возрасте от 20 до 25 лет. В качестве контрольной группы показателям обследовано 10 студентов, нерегулярно занимающихся физическими упражнениями. Для проведения исследования привлечены 8 студентов со спортивной квалификацией от III-II разряда по легкой атлетике, акробатике, аэробике и 2 студента, занимающиеся регулярно тренировочным бегом в спортивном зале. Проводилось подробное изучение образа жизни, эмоционального состояния, социальных условий, собирался подробный анамнез. Анализ значений электрокожного сопротивления (ЭС) проводился по величине абсолютных показателей аппарата для электроакупунктурной диагностики методом Фоля (ЭАФ-диагностики) серии «МИНИ-ЭКСПЕРТ-ДТ» (в условных единицах). Репрезентативные биологически активные точки (БАТ): сосуда лимфатической системы, меридиана легких, меридиана толстой кишки, сосуда нервной дегенерации, меридиана кровообращения (перикарда), сосуда аллергии или внутрисосудистых поражений, сосуда дегенерации эпителия и паренхимы органов, меридиана тройного обогревателя, меридиана сердца, меридиана тонкой кишки. Исследование БАТ проводили до и после физической нагрузки.

Физическая нагрузка включала подъем и спуск по лестнице со 2-го до 6-го этажа в быстром темпе. Регистрировали сердечный ритм у студентов разных групп (контрольной и исследуемой) как характеристику адаптационных резервов организма человека. Частота сердечных сокращений не превышала в покое 80, после нагрузки – 120 ударов в минуту.

Результаты исследований

Солнечные, лунные ритмы, магнитные бури изменяют величины электрокожного сопротивления (ЭС) БАТ. При магнитных бурях наблюдается снижение показателей электрического потенциала действия (ЭПД) после физической нагрузки.

Анализ значений электрокожного сопротивления (ЭС) в зависимости от фазы луны и магнитных бурь представлен на рис. 1.

С точки зрения биоритмики человеческого организма лунный цикл разбивается на две части по 14,5 дня каждая: период растущей Луны и период убывающей Луны. В первый период – от полнолуния до новолуния – у человека наблюдается спад активности БАТ, а во второй – 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.

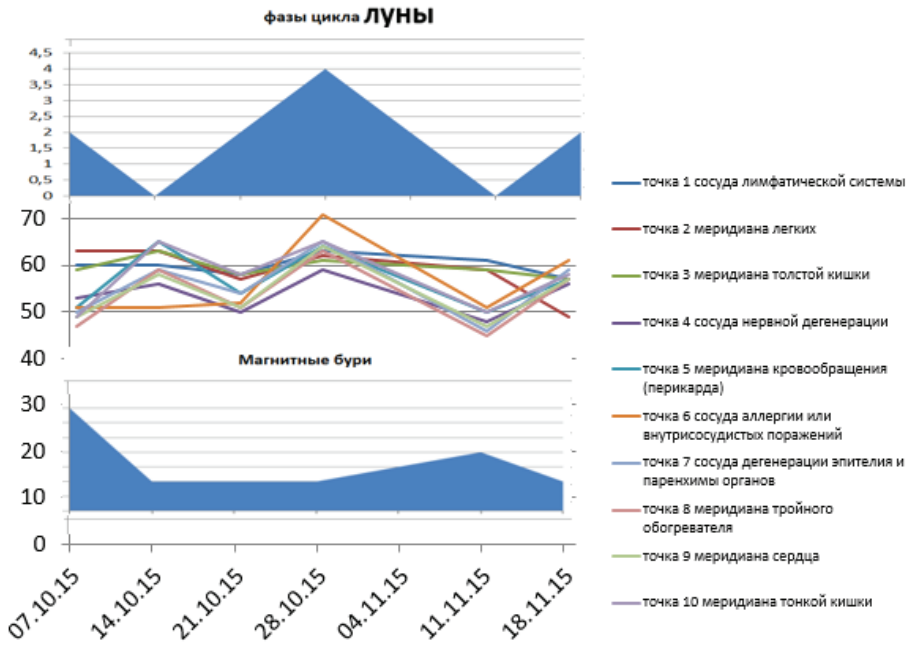


Рис. 1. Анализ значений электрокожного сопротивления (ЭС) в зависимости от фазы луны и магнитных бурь. По оси ординат – условные единицы лунной активности и электрокожного сопротивления

Наложение магнитных бурь на циклы лунной активности несколько видоизменяет картину. Пик солнечной активности соответствует снижению активности БАТ при инструментальной диагностике исследуемых меридианов.

Характерной особенностью были заниженные показатели в точке меридиана нервной дегенерации.

У женщин отмечена зависимость ЭС БАТ от фаз менструального цикла.

При анализе значений электрокожного сопротивления (ЭС) в зависимости от фазы менструального цикла наименьшая активность БАТ отмечена при овуляции и на фоне менструального кровотечения.

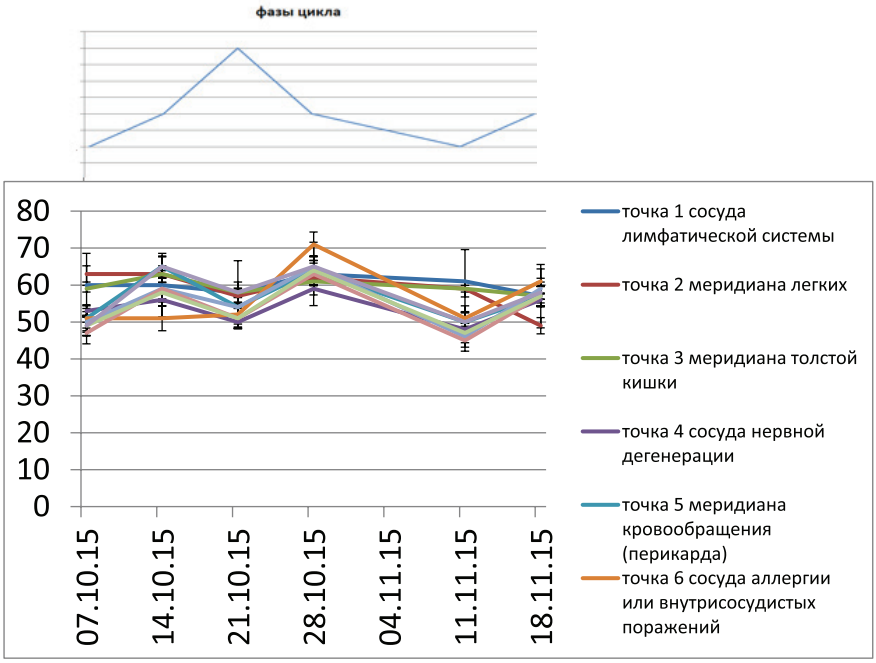


Рис. 2. Анализ значений электрокожного сопротивления (ЭС), выраженного в условных единицах, в зависимости от фазы менструального цикла

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.

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).

Максимальная активность БАТ сосуда аллергии или внутрисосудистых поражений отмечена на седьмой день после овуляции, минимальная с наступления месячных.

Анализ значений электрокожного сопротивления (ЭС) у спортсменов представлен на рисунке 3.

При проведении тестирования по Фоллю отмечено, что для активного тренировочного процесса при занятиях легкой атлетикой величина ЭС БАТ меридианасосуда лимфатической системы, тройного обогревателя, меридиана толстой кишки,сосуда нервной дегенерации, меридиана кровообращения (перикарда), сосуда аллергии или внутрисосудистых поражений,меридиана тонкой кишки, близки к 90 усл. ед.Наблюдается достоверное увеличение электрофизиологических характеристик этих биологически активных точек (БАТ) после физической нагрузки, что является благоприятным критерием адаптации. Увеличение электрофизиологических характеристик БАТ меридиана легких, сосуда дегенерации эпителия и паренхимы органов, меридиана сердца после физической нагрузки не достигает максимального уровня значимости. Эти испытуемые находятся в хорошем функциональном состоянии, готовы к соревнованиям.

При занятиях акробатикой ЭС БАТ сосуда лимфатической системы, сосуда дегенерации эпителия и паренхимы органов, меридиана тонкой кишки близки к 90 усл. ед. Показатели остальных ЭС БАТ лежат в пределах 81-66 усл. ед.

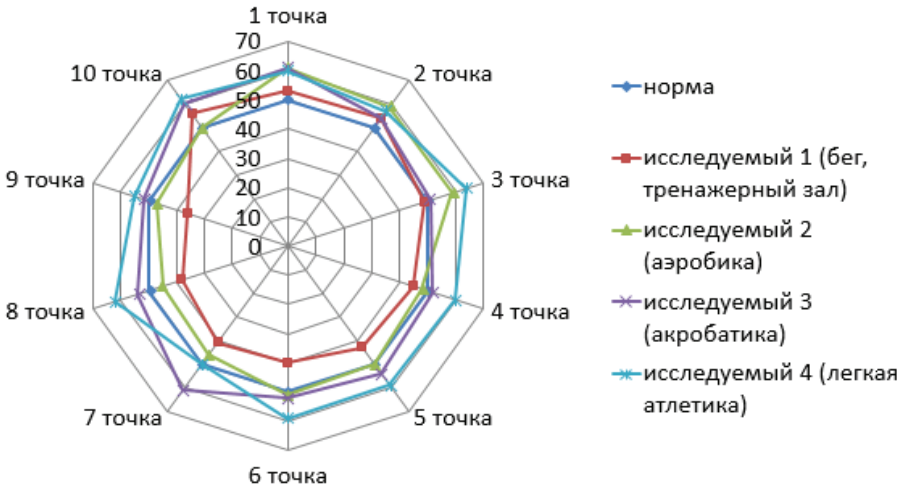


Рис. 3. Анализ значений электрокожного сопротивления (ЭС), выраженного в условных единицах, у спортсменов

При занятиях аэробикой показатели БАТ наиболее гармоничны и находятся в пределах 65-51 усл. ед. Отсутствие каких-либо заметных изменений показателей ЭПД после физической нагрузки указывает на пик спортивной формы.

Показатели БАТ 49-42 усл. ед при занятиях бегом в тренажёрном зале свидетельствуют о переутомлении, сочетаются со снижением физических достижений.

Выводы

Солнечные, лунные ритмы, магнитные бури изменяют величины ЭС БАТ.

При магнитных бурях наблюдается снижение показателей ЭПД после физической нагрузки.

В полнолуние повышаются показатели ЭС БАТ выше средних.

У женщин-спортсменов отмечена зависимость ЭС БАТ от фаз цикла.

Определение уровня тренированности и степени подготовки к соревнованиям целесообразно проводить по разработанной методике изучения физической работоспособности электропунктурной диагностикой по методу Р. Фолля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсукова Е.А. Новые возможности для определения качества общественного здоровья в здравоохранении/ Е.А. Барсукова, Е.Н. Колесникова, А.В. Рыкова // Сборник материалов международной научной конференции молодых ученых и студентов «Взгляд молодых ученых и студентов на решение современных проблем здравоохранения» Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова 30 октября 2015 года. – Алма-Ата. – 2015. – с. 4-6.

2. Коноплева Е. В. Использование возможностей метода Фолля для определения качества здоровья/ Е. В. Коноплева// Сборник материалов конференции «Инновации в здоровье нации» ноябрь 2014. – СПБ-СПХФА. – 2014. – с. 162-163.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNIQUES OF ELECTROACUPUNCTURAL DIAGNOSTIC OF BIORHYTHMS IN ATHLETES BY METHOD OF REINHOLD VOLL

Rykova A.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We have developed a method of determining the biorhythms athletes with electroacupunctural diagnostic by method of Reinhold Voll.

***Keywords**:* electroacupuncture diagnostics, functional status, biological rhythms.

REFERENCES

1. Barsukov E. A. New opportunities for the determination of the quality of public health in health / E. A. Barsukov, E.N. Kolesnikova, A.V. Rykov// Collected materials of the international scientific conference of young scientists and students' views of young scientists and students on contemporary issues of health, "the Kazakh National Medical University. SD Asfendiyarov October 30, 2015. S.4-6

2. Konopleva E.V. Using opportunities Voll method for determining the quality of health / E.V. Konopleva // Proceedings of the conference "Innovations in Health of the Nation" in November 2014 – SPHFA SPB-2014-s.162-163.

ВЫДЕЛЕНИЕ КИСЛОЙ ПРОТЕАЗЫ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ASPERGILLUS ORYZAEA СОРБЦИОННЫМ МЕТОДОМ

Свиридова О.Я., студ. 4 курса
Руководитель: **Котова Н.В**., доцент, кандидат химических наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14,. Российская Федерация

E-mail: ol.swiridowa2013@yandex.ru

Проведен сравнительный анализ нескольких сорбентов для разработки извлечения кислых протеаз в статических условиях, на основании которых был выбран оптимальный сорбент лучшего качества для дальнейшего изучения сорбционного процесса в динамических условиях.

Ключевые слова: *кислая протеаза, нативный раствор, сорбция, сорбент.*

Пищеварение является целостным процессом благодаря тесной взаимосвязи между деятельностью различных отделов пищеварительного тракта. Бесперебойной работе всех органов ЖКТ способствует комплекс ферментов: липазы (расщепляют триглицериды до моноглицеридов и жирных кислот); протеазы (белки до аминокислот); амилазы (полисахариды до дисахаридов).

Протеолитические ферменты относятся к гидролазам, образуя группу пептидгидролаз. Их действие заключается в ускорении гидролиза пептидных связей в белках и пептидах. Важная их особенность – выборочный, селективный характер действия на пептидные связи в белковой молекуле.

В промышленности протеолитические ферменты классифицируют по способности проявлять активность в определенной области pH:

• pH 1.5 – 3.7 – кислые протеазы;
• pH 6.5 – 7.5 – протеазы;
• pH> 8.0 – щелочные протеазы.

Основной промышленный продуцент протеаз и α-амилаз – плесневой гриб Aspergillus oryzae. Преимуществом грибов этого вида как продуцентов делает отсутствие патогенных свойств, а также способность к размножению в различных условиях.

Протеазы, синтезируемые Aspergillus oryzae кислые и слабокислые. Кислая среда желудка оптимальна для их функционирования. Лечебный эффект препарата, созданного на основе таких протеаз значительно увеличивается, поскольку исчезает необходимость использования кислотоустойчивой оболочки. Использование таких препаратов является перспективным направлением для лечения одной из ключевых патологий современного человека – заболеваний ЖКТ [4].

Для сохранения биологической активности, фармакокинетики и фармакодинамики будущих препаратов следует обеспечить избирательное извлечение ферментов из нативного раствора и их концентрирование. Наиболее перспективным является ионообменный метод, основанный на правильном подборе сорбента, обладающего необходимой емкостью и избирательностью по отношению к целевому продукту.

Экспериментальная часть

В работе использовали продуцент кислой протеазы плесневой гриб Aspergillus oryzae. В качестве посевного материала была взята взвесь спор гриба, выросшего на агаризованной питательной среде (сусло – агар). Исходной питательной средой для культивирования являлась комплексная среда, содержащая глюкозу, крахмал, соевую муку, кукурузный экстракт, аммоний сернокислый, кальция карбонат.

Объекты исследования – сорбенты: карбоксильный катионит КБ-2,макропористый сульфокатионит КУ-23, стиросорбы фирмы Пьюролайт С-106 (карбоксильный катионит), С-160 (сульфокатионит). [1]

В таблице 1 приведены характеристики используемых сорбентов.

Таблица 1.

Характеристика используемых сорбентов

Сорбент	Средний размер зерна сорбента, мм	Коэффициент набухания	Внешний вид: форма зерен, цвет	Функциональные группы
КБ-2	0,4	2,6	Сферическая, белый	COOH
КУ-23	0,25-0,4	1,5	Сферическая, от светло- до темно-серого	SO_3H
С-106	0,4	2,2	Сферические, полупрозрачные кремовые частицы	COOH
С-160	0,45-0,6	2,3	Сферические, полупрозрачные кремовые частицы	SO_3H

Концентрация белка определялась методом Лоури, основанном на восстановлении фенольной группой тирозина фосфомолибденовой кислоты реактива Фолина, с образованием окрашенного в голубой цвет соединения, определяемого на спектрофотометре (при λ =750 нм). [2]

Протеалитическую активность определяли модифицированным методом Ансона, с использованием в качестве субстрата бычьего гемоглобина (марки А). Оптическую плотность растворов определяли с помощью спектрофотометра (ПЭ- 5400ви).

Компонентный анализ нативного раствора проводился на колонке, заполненной сефадексом фирмы «Sigma» марки G-75 методом элютивной хромотографии. По данным гельхромотографического анализа

следует, что нативный раствор не однороден по белку (около 50 % составляют белковые неактивные примеси).[3]

Подобраны оптимальные условия проведения процесса сорбции кислой протеазы на различных сорбентах (pH=3,5; $c_{сорбента}$=2 мг/мл).

Для изучения избирательности процесса сорбции построены изотермы сорбции на сорбентах КУ-23, КБ-2, С-106, С-160; рассчитаны коэффициенты распределения между фазами исследуемых сорбентов и растворами. Процесс проводился в статических условиях, при постоянном перемешивании (t = 20-22 ^{0}C) до установления равновесия.

Показано, что изотерма сорбции на КУ-23 имеет вид кривой с насыщением, аналогичный изотерме Лэнгмюра. На катионитах КБ-2, С-106 и С-160 вид «S» образных кривых (кооперативных изотерм).



Рис. 1. Изотерма сорбции на сульфокатионите КУ-23

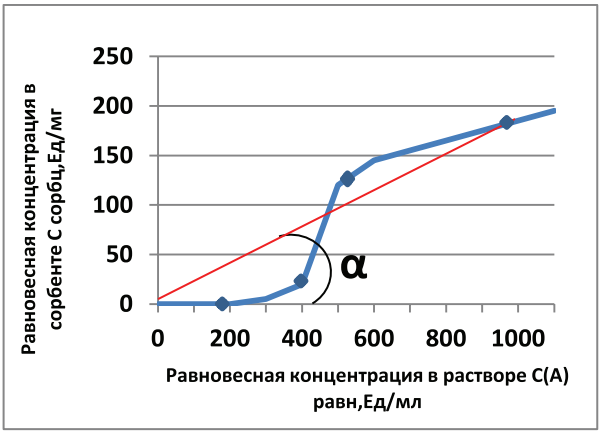


Рис. 2. Изотерма сорбции на карбоксильном катионите С-106

Установлено, что процесс сорбции кислой протеазы на КУ-23 осуществляется с наибольшей избирательностью, о чем свидетельствует высокий коэффициент распределения K_d, равный 35 мл/г.

Таким образом, для дальнейших исследований процесса сорбции кислой протеазы в динамических условиях был выбран катионит КУ-23.

Выводы

1. Подобраны оптимальные условия проведения процесса сорбции кислой протеазы на сорбентах.
2. Построены изотермы сорбции и рассчитаны коэффициенты распределения. Наибольшее значение K_d получено для катионита КУ-23 и составило 35 мл/г.
3. Выбран оптимальный сорбент – КУ-23 для дальнейшего изучения процесса сорбции в динамических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лейкин, Ю.А. Физико-химические основы синтеза полимерных сорбентов: учебное пособие/ Ю.А. Лейкин. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 413 с.
2. Скоупс, Р. Методы очистки белков: пер с англ./ Р. Скоупс.- М. Мир, 1985. – с. 45.
3. Ибрагимов, А. Н. Хромотографические методы очистки белков. Учебно-методическое пособие/ А. Н. Ибрагимов, А.Г. Бикмуллин, Д.А. Сатаева и др. – Казань: ФГАОУ ВПО КФУ,2013. – 48с
4. Ковалева К.А. Ферментные препараты в гастроэнтерологической практике // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2008. – том 10. – № 2. – с. 76-79.

SUMMARY

ISOLATION OF ACID PROTEASE FROM CULTURAL LIQUID OF ASPERGILLUS ORYZAEA BY SORPTION METHOD

Sviridova O.Y., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy

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

A comparative analysis of several sorbents for the development of technology of selection acidic protease under static conditions, based on which was selected optimum sorbent with best qualities for further study of the sorption process under dynamic conditions.

Keywords: acidic protease, native solution, sorption, sorbent.

REFERENCES

1. Leykin,Y.A. Physical and chemical bases of synthesis of polymeric sorbents : a tutorial / Y.A. Leykin . – M.: BINOM . Laboratoria znaniy, 2014. – 413 c.
2. Scopes, R. Methods for purification of proteins: lane with English. / R. Skoups. – M.Mir, 1985. – p.45 .
3. Ibrgimov, A.N. Chromatographic methods for the purification of proteins . Study guide / A.N. Ibragimov A.G. Bikmullin, D.A. Sataeva et al . – Kazan: FGAOU VPO KFU, 2013 – 48 c.
4. Kovalev K.A. Enzyme preparations in gastroenterological practice // RMG . Diseases of the digestive system. – 2008. – Tom 10. – № 2. – p. 76-79.

ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ КОРОТКИХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА А ЧЕЛОВЕКА

Снитко П.Ф., студ. 4 курса

Руководители: **Ананьева Е.П.**, к.б.н., доц.

Петрова А.В., м.н.с. ФГБУ НИИ гриппа

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: snitko-polina@mail.ru

Проведена оценка противовирусной активности коротких интерферирующих РНК, направленных на подавление трансляции мРНК вируса гриппа А человека in vitro методом иммуноферментного анализа и реакции гемагглютинации.

Ключевые слова: *вирус гриппа А, РНК-интерференция, короткие интерферирующие РНК, противовирусная активность.*

Грипп – острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусом гриппа. Вирус гриппа относится к семейству *Orthomyxoviridae.* Вирус является сложным, т. к. имеет суперкапсидную оболочку, геном представлен одноцепочечной негативной РНК. Геном вируса гриппа А содержит 10 генов, распределенных по восьми сегментам РНК, прокрытым белком NP [1].

К гриппу восприимчивы все возрастные категории людей. Эпидемии гриппа, вызванные серотипом А, возникают примерно каждые 2-3 года. Около двадцати процентов населения мира заражаются гриппом ежегодно, что приводит к высокой заболеваемости и смертности, особенно среди младенцев, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом. Современные вакцины и антивирусные препараты имеют ограниченное применение из-за высокой скорости мутации вируса и побочных эффектов. Одним из перспективных способов борьбы с инфекцией является применение коротких интерферирующих РНК (киРНК), действие которых основано на явлении РНК-интерференции [3].

РНК-интерференция – это высокоспецифичный механизм подавления экспрессии гена на посттранскрипционном уровне за счет деградации мРНК. Деградация мРНК происходит в результате ее связывания с комплексом, содержащим короткую интерферирующую РНК (siРНК), комплементарную нуклеотидным последовательностям этой мРНК, и клеточные белки, в т. ч. эндонуклеазы. Короткие интерферирующие РНК представляют собой двуцепочечные РНК длиной 21-25 нуклеотидов с двумя неспаренными выступающими нуклеотидами на 3’-концах. Каждая цепочка нуклеотидов имеет фосфатную группу на 5’-конце и гидроксильную группу на 3’-конце.

Следует отметить, что искусственно синтезированные экзогенные интерферирующие РНК потенциально иммуногенны, обладают невысокой стабильностью и нуждаются в эффективных и безопасных средствах доставки в клетки-мишени [2, 4]. В данной работе таким средством доставки являлся хитозан.

Хитозан – аминосахар, производное линейного полисахарида, макромолекулы состоят из случайно-связанных β-(1-4) D-глюкозаминовых звеньев и N-ацетил-D-глюкозамина. Молекула хитозана содержит в себе большое количество свободных аминогрупп, что позволяет ему связывать ионы водорода и приобретать избыточный положительный заряд. Отсюда и идёт свойство хитозана, как хорошего катионита. Протонированные аминогруппы хитозана связываются ионной связью с остатками фосфорной кислоты в молекуле РНК, образуя полиплексы, способные проникнуть внутрь клетки.

Кроме того, есть несколько особенностей вируса гриппа, которые необходимо учитывать при дизайне киРНК. Во-первых, геномная РНК вируса связана и, следовательно, защищена белком NP. То есть киРНК должны быть направлены на подавление мРНК, а не геномной РНК. Во-вторых, учитывая высокую изменчивость генома вируса, целью киРНК следует сделать наиболее консервативные гены . Для вируса гриппа А это NP, PB1, PB2, M и NS гены [3].

Экспериментальная часть

Противовирусная активность коротких интерферирующих РНК в данной работе оценивалась по результатам двух тестов: реакции гемагглютинации (РГА) и иммуноферментного анализа (ИФА). Тесты проводились на зараженной вирусом гриппа А культуре клеток эпителия почки собаки – MDCK, характеризующихся наиболее высокой чувствительностью к современным вирусам гриппа. Препарат сравнения – озельтамивир. Инфицированные культуры инкубировали в термостате при 37 °С, контролируя под микроскопом состояние монослоя. Реакцию гемагглютинации проводили в планшете с круглодонными лунками [6]. Если наблюдался осадок, значит, в исследуемом материале произошло подавление размножения вируса, если осадка не было, значит, вирус реплицировался в клетке. ИФА проводили в лунках планшета с плоским дном [5]. О содержании вируса в клетках судили по интенсивности синего окрашивания: интенсивность окрашивания пропорциональна содержанию антигенов вируса гриппа.

Предварительные эксперименты показали наличие специфической активности киРНК, комплементарной к мРНК NP фрагмента вирусного генома.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего углубленного изучения взаимодействия киРНК с мишенями вируса и возможности разработки эффективного инновационного препарата для лечения гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knipe D.M., Howley P.M. Fields Virology, six edition, 2013, P. 1151-1171.

2. Kurreck J. RNA Interference: From Basic Research to Therapeutic Applications. – Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – 48. – 1378-1398.

3. Barik S., siRNA for Influenza Therapy, Viruses 2010, 2, 1448-1457.

4. Baumann V., Winkler J. MiRNA-based therapies: strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents, Future Med. Chem. 2014; 6(17), 1967–1984.

5. Кривицкая В.З. Использование микрокультурального иммуноферментного анализа для субтиповой идентификации циркулирующих вирусов гриппа А (H1) и А(H3). В.З. Кривицкая, Е.В. Сорокин, Т.Р. Царева, Е.Р. Петрова, Н.И. Коновалова, М.М. Писарева, Ж.В. Бузицкая, Т.Д. Смирнова, А.А. Соминина // Независимые микробиологические исследования 2015; 2, 39-43.

6. Соминина А.А. Практические рекомендации по диагностике вирусных инфекций/ А.А. Соминина, В.З. Кривицкая, Е.М. Войцеховская, Н.А. Медведева, Н.В. Липина, Л.Б. Потапенко. – Санкт-Петербург, 2005.

SUMMARY

EVALUATE THE ANTIVIRAL ACTIVITY SHORT INTERFERING RNA AGAINST INFLUENZA VIRUS A

Snitko P.F., 4th year student

Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The evaluation of the antiviral activity of short interfering RNA designed to suppress mRNA translation of human influenza A virus invitro by ELISA and hemagglutination reaction.

***Keywords**:* influenza A virus, RNA interference, short interfering RNA antiviral activity.

REFERENCES

1. Knipe D.M., Howley P.M., Fields Virology, six edition, 2013. – 1151-1171.

2. Kurreck J., RNA Interference: From Basic Research to Therapeutic Applications, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1378-1398.

3. Barik S., siRNA for Influenza Therapy, Viruses 2010, 2, 1448-1457.

4. Baumann V., Winkler J. MiRNA-based therapies: strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents, Future Med. Chem. (2014) 6(17), 1967-1984.

5. Krivitskaya V, Sorokin E., Tsareva T., Petrova E., Konovalova N., Pisareva M., Buzitskaya Z., Smirnova T., Sominina A. Development of the cell-ELISA for subtype identification of circulating influenza A(H1) and A(H3) viruses, Microbiology Independent Research Journal, 2015; 2, 39-43.

6. Sominina A.A., Krivitskaya V.Z., Voytsekhovskaya E.M., Medvedeva N.A., Lipina N.V., Potapenko L.B. Practical recommendations for the diagnostics of viral infections. St. Petersburg, 2005.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХЕЙЛО- И УРАНОПЛАСТИКЕ У ДЕТЕЙ С ПОРОКАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Содиков Б.Р., студ. 5 курса

Руководитель: **Иноятов А.Ш.**, к.м.н., доц.

Бухарский филиал Ташкентского государственного стоматологического института

200119, Бухара. пр. Навои 1, Республика Узбекистан

E-mail: gavhar72@inbox.ru

При оценке общего состояния пациентов после курса лечения с использованием иммунокорригирующих препаратов выявлено значительное увеличение скорости очищения, заживления, быстрая эпителизация раневой поверхности, улучшение общего самочувствия и сокращение сроков лечения. Успех оперативного лечения у детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба зависит от своевременного проведения комплексного лечения с включением иммунокорригирующего препарата.

***Ключевые слова*:** *иммунотерапия, пороки челюстно-лицевой области у детей.*

Врожденные расщелины верхней губы и нёба (ВРГН) относятся к наиболее распространенным и тяжёлым порокам развития челюстно-лицевой области. По данным ВОЗ (2006), частота рождения больных с расщелинами в мире составляет 0,6-1,6 на 1000 новорожденных. Выяснение причин формирования ВРГН и их профилактика чрезвычайно важны для современной стоматологии.

Цель. Обоснование эффективности иммунной терапии при хейло- и уранопластике у детей с пороками челюстно-лицевой области.

Материалы и методы. На базе отделения детской челюстно-лицевой хирургии Бухарского областного многопрофильного медицинского центра обследованы 186 детей с различными видами расщелины губы и неба. Из них 112-проживающие в Бухарской области и 74 в Навоинской области. Возраст наблюдаемых нами больных составил от рождения до 14 лет. 65 детям в возрасте до 6 лет была проведена динамика параметров иммунной системы и стоматологического здоровья в результате лечения с включением иммунокорригирующих препаратов (деринат и полиоксидоний) до и после оперативного вмешательства (хейлопластика и уранопластика). Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере IBM – AT с помощью программы Excel пакета MS OFFICE и программы STATISTICA 6. Статистически значимыми считали различия при $P<0,05$.

Результаты. В период с 2009 по 2014 гг. были обследованы 186 детей с различными видами врожденной расщелины губы и неба. Анализ возрастного анамнеза показал, что детей в возрасте до 1 года было 41 (22,0 %), а от 1 года до 3 лет – 70 (37,6 %). Детей в возрасте от 4 до 6 лет было 37 (19,8%). От 7 до14 лет было 38 (20,4 %) детей. В зависимости от степени анатомических нарушений у обследованных детей наблюдались 2 формы расщелин верхней губы и неба: у 20 (10,6 %) – неполная расщелина губы, изолированная расщелина неба у 52 (27,8 %) детей и у 83 (44,6 %) – односторонняя полная сквозная расщелина губы и неба, а 31 (16,0 %) ребенка наблюдалась двухсторонняя полная сквозная расщелина губы и неба. У детей со скрытой расщелиной верхней губы наблюдалось расщепление мышечного слоя с сохранением непрерывности кожного покрова и слизистой оболочки. Состояние иммунной системы было изучено у 65 детей, которые были разделены на две группы в зависимости от возраста. Первую группу составили дети в возрасте до 1 года, 2-ю группу – от 4 до 6 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста. Анализ результатов проведенных исследований показал, что у детей с ВПЧЛО показатели иммунной системы отличаются от показателей детей, составивших контрольную группу. Так, уровень Т-лимфоцитов у детей основной группы был в 1,1 раз ниже значений контрольной группы. Более глубокий дефицит наблюдался относительно Т-хелперов/индукторов ($P<0,01$). Следовательно, в Т-звене иммунной системы при ВПЧЛО обнаруживается дисбаланс, который проявляется дефицитом Т-лимфоцитов и Т-хелперов и некоторым повышением CD8-позитивных лимфоцитов, что проявляется иммунорегуляторным дисбалансом ($P<0,05$). Количественное изучение NK-клеток показало, что у детей с ВПЧЛО 1-й группы в периферической крови уровень этих клеток достоверно ниже контрольных значений ($P<0,05$), а у больных детей постарше содержание CD16+-лимфоцитов достоверно выше контрольных значений в 1,7 раза ($P<0,05$). У детей с врожденными расщелинами губы и неба в значительной мере изменена неспецифическая резистентность организма. Проведенные нами исследования по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов показали, что у детей 2-группы уровень фагоцитарной активности значительно ниже и контрольных значений ($P<0,01$) и значений детей 1-й группы ($P<0,05$). Было выявлено, что в обеих группах уровень В-лимфоцитов был достоверно выше контрольных значений ($P<0,05$). Полученные результаты позволяют считать, что для врожденных расщелин характерна активация В-клеточного звена иммунной системы на фоне дисбаланса в популяции Т-лимфоцитов. Анализ результатов исследования концентрации IgG и IgA показал, что у детей обеих групп с врожденной расщелиной они достоверно снижены ($P<0,05$). Концентрация IgM у детей с врожденной расщелиной 1-й группы был повышенным в 1,8 раза ($P<0,01$), а у детей 2-й группы – в 1,4 раза ($P<0,05$) по сравнению с данными контрольной группы. Как известно, этот тип антител вырабатывается против инфекционных агентов, активирует комплемент и усиливает фагоцитоз. Возможно, повышенный синтез IgM в группе больных детей связан с присоединением инфекционного процесса. Следующим этапом исследование было изучение клинико-иммунологического состояния детей с врожденными расщелинами губы и неба в результате подключения иммунокорригирующей терапии в периоды до и после операционных мероприятий. Хейлопластика – используется для коррекции форм губ в возрасте ребенка до 1 года. Наиболее благоприятный возраст до 6 месяцев. 30 детям в возрасте до 1 года была проведена хейлопластика. Эти дети были разделены

на 2 группы: 1-я группа – 13 детей, которым проводилась традиционная подготовка к операции и традиционное лечение после операционного периода. 2-я группа – 17 детей, которым за 3-4 дня до операции на фоне традиционной подготовки проводили иммунотерапию препаратом Деринат в нос в дозе по 2 капли 3 раза в день и 10 дней после операции в той же дозе. Анализ результатов исследования показал, что у 69,2 % (n=9) оперированных нами детей первой группы и у 29,4% (n=5) второй группы наблюдалось развитие воспалительного процесса в послеоперационной ране. После рационально проведенного послеоперационного ухода на 8-10 сутки рана эпителизировалась, у 3 из первой группы для устранения местных осложнений в последующем требовалось проведение повторных хирургических вмешательств. При выяснении причин факторов риска развития послеоперационных осложнений было выявлено, что у этих детей наблюдалась «неблагоприятная» форма расщелины – широкая, «подковообразная», скрытая с выраженной гипотрофией мышц неба. Иммунологическое обследование проводилось после корригирующей терапии в послеоперационном периоде в группах с традиционным лечением и включением в традиционное лечение препарата деринат. Проведенная терапия оказала положительное воздействие на изученные параметры. У детей, которым был подключен деринат изученные иммунологические параметры были наиболее близкими по значению к контрольной группе. Сочетанное лечение с включением дерината, способствовало достоверному повышению уровня CD3+- и CD4+-клеток – (48,2±1,3) % и (28,3±1,1) % ($P<0,05$). Уровень CD8+-лимфоцитов под воздействием традиционного лечения изменениям не подвергался, а у детей получавших комплексное лечение с включением дерината наблюдалась тенденция к снижению супрессорной активности. И, как следствие, наблюдалось повышение уровня иммунорегуляторного индекса – 1,39±0,05 против значений группы до лечения и группы с традиционным лечением- 1,0±0,04 ($P<0,01$). Весьма примечательно, что положительная динамика клеточного иммунитета у 96,7 % больных детей, которым проводилось комплексное лечение с включением дерината, сопровождалось повышением плотности к IL-2 (18,5±0,8) % против (14,5±1,0) % до лечения) ($P<0,01$). При стандартном лечении содержание CD25+ оставалось без изменения (15,4±0,7%). Положительное влияние дерината сказалось и на содержании CD95+-лимфоцитов, число которых снизилось в 1,3 раз (25,3±1,0) % против (33,6±1,6) % до лечения) ($P<0,01$), а в группе, где проводилось традиционное лечение, наблюдалось статистически не значимое снижение. Уровень киллерной и фагоцитарной активности повысился у детей с комплексной терапией ($P<0,05$). Что касается продукции В-лимфоцитов-иммуноглобулинов, то необходимо отметить, что включение дерината способствовало достоверному повышению уровня IgG ($P<0,05$), а концентрация IgM была достоверно снижена в 1,2 раза ($P<0,05$). У детей с традиционным лечением уровень IgM не изменился. В процессе лечения в группе больных детей с ВРГН, которым был подключен иммунокорректор, уровень провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α достоверно снизился ($P<0,01$), в то время как концентрация IFN-γ повысилась в 1,6 раза (29,6±2,1) пкг/мл, $P<0,001$). Комплексная терапия с включением полиоксидония способствовала нормализации уровня IgA и IgG. Что касается уровня IgM, то повышенный его уровень в группе до лечения, после проведенной комплексной терапии достоверно снизился ($P<0,05$).

Выводы

Таким образом, для детей с врожденной расщелины губы и неба характерно наличие вторичной иммунной недостаточности, которая проявляется дефицитом Т-системы иммунитета, дисбалансом содержания иммуноглобулинов основных классов. В цитокиновом статусе наблюдаются колебания синтеза IL-1β, TNF-α и IFN-γ. Разработанный комплекс иммунокорригирующей терапии у детей с ВРГН до и после оперативных вмешательств способствует снижению частоты послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дусмухамедов М.З. Состояние микроциркуляции тканей мягкого неба после различных методов уранопластики/ М.З. Дусмухамедов, Р.Ш. Мавлян-Ходжаев, З.А.Ходжаева, А.Ш. Иноятов // Стоматология детского возраста и профилактика. Москва 2009 – том VIII, 1(28), С.41-43.

2. Иноятов А.Ш. Распространение врожденных расщелин верней губы и нёба в Бухарской области/ А.Ш. Иноятов //Проблемы биологии и медицины. Самарканд. 2009.- С.48-50

3. Иноятов А.Ш. Характеристика частоты встречаемости врожденных патологий в Бухарской области Вісник проблем біології і медицини/ А.Ш. Иноятов – Полтава, Украина. – 2010. – Выпуск 1. – С. 238-240.

4. Мусаходжаева Д.А., Азимов М.И., Иноятов А.Ш. Состояние иммунной системы женщин, родивших младенцев с расщелиной губы и неба// Цитокины и воспаление Т.10, №4, 2011, С.118-125.

5. Эшбадалов Х.Ю. К вопросу методике хирургического закрытия врожденных расщелин нёба / Х.Ю. Эшбадалов, Ф.А. Джумаев, К.Р. Ешмуродов, Р. Эрназаров, М.Ш. Шодиев, З.К. Рахимов, А.Ш. Иноятов// 2-Центрально-Азиатская конференция по пластической хирургии Симпозиум ISAPS Ташкент, 12-14 май 2010 г. – С. 59.

SUMMARY

EFFICIENCY OF IMMUNE THERAPY AT HEYLO-AND URANOPLASTIKE AT CHILDREN WITH DEFECTS OF MAXILLOFACIAL AREA

Sodikov B.R., 5th year student

Bukhara branch of the Tashkent state dental institute

200119, Bukhara. ave. Navoi 1, Republic of Uzbekistan

At an assessment of the general condition of patients after a course of treatment with use of immunocorrective preparations also significant increase in speed of clarification, healing, a fast epitelization of a wound surface, improvement of the general health and reduction of terms of treatment is revealed. Therefore, the success of expeditious treatment at children with VRGN depends on timely carrying out complex treatment with inclusion of an immunocorrective preparation.

***Keywords*:** an immunotherapy, defects of maxillofacial area at children.

REFERENCES

1. Dusmukhamedov M.Z., Mavlyan-Hodzhayev R.Sh., Hodzhayeva Z.A., Inoyatov A.Sh. Sostoyaniye of microcirculation of fabrics of a soft palate after various methods of an uranoplastika//Stomatology of children's age and prevention. Moscow 2009 – volume VIII, 1(28), S.41-43.

2. Inoyatov A.Sh. Distribution of congenital crevices is more right than a lip and the sky in Bukhara area// Problem of biology and medicine. Samarkand. 2009. – Page 48-50.

3. Inoyatov A.Sh. The characteristic of frequency of occurrence of congenital pathologies in the Bukhara// Visnik area of problems biologi ï i meditsini-Poltava, Ukraine. – 2010. – Release 1. – Page 238-240.

4. Musakhodzhayeva D. A., Azimov M. I., Inoyatov of A.Sh. Sostoyaniye of immune system of the women who gave birth to babies with a crevice of a lip and the sky//Tsitokina and an inflammation of T.10, No. 4, 2011, S. 118-125.

5. Eshbadalov H.Yu., Dzhumayev F.A., Eshmurodov K.R., Ernazarov R., Shodiyev M.Sh., Rakhimov Z.K., Inoyatov A.Sh. To a question to a technique of surgical closing of congenital crevices of the sky/2 – Central Asian conference on plastic surgery ISAPS Tashkent Symposium, 12-14 May, 2010 – Page 59.

ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ РАЗРАБОТАННОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО НАПИТКА

Соловьева А.В., студ. 5 курса

Руководитель: **Калюжная О.С**., канд. фарм. наук, доц.

Национальный фармацевтический университет,

61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53, Украина

E-mail: soloviova.alina@gmail.com

На основе анализа данных научной литературы доказана целесообразность использования функциональных продуктов питания, в том числе нетрадиционных для нашего региона – кумыса, тана, айрана и др. Проанализировано сырье для производства напитков типа кумыс, выбраны рациональные и доступные компоненты. Проведены исследования по определению технологических параметров процесса производства, приготовлен напиток по предложенной технологии. Исследованы качественный и количественный состав напитка, изучены его антимикробные свойства.

Ключевые слова: *функциональные продукты, кумыс, качественный и количественный состав, антимикробные свойства.*

Научно обосновано, что подавляющее большинство так называемых, болезней цивилизации – сердечно-сосудистые, диабет, аллергия, анемия, нарушения обменных процессов – являются алиментарнозависимыми и могут корректироваться с помощью специальных продуктов с заданным физиологическим действием – антиоксидантным, иммуномодулирующим, регулирующим. Согласно статистике стран Европейского союза человек потребляет в год около 1 т пищевых продуктов. Однако исследования последних лет показывают, что при современных технологиях производства они в значительной степени обеднены полезными и крайне необходимыми макро- и микронутриентами [2]. В таких условиях большое значение приобретают технологии обогащения продуктов питания этими необходимыми ингредиентами.

Под термином «функциональные продукты питания» понимают систематическое использование продуктов природного происхождения, способных нормализовать и регулировать отдельные функции и биохимические реакции как отдельных систем и органов, так и организма в целом [5]. К данной группе относятся продукты, содержащие живые клетки пробиотических бактерий, бифидогенные факторы растительного, микробного и животного происхождения и пищевые волокна [5].

Одной из популярных на сегодняшний день группой функциональных продуктов питания являются кисломолочные продукты (КМП). Для нашего региона традиционными кисломолочными продуктами (КМП) являются: кефир, ряженка, йогурт, сметана и др.; разновидностями кисломолочных продуктов является нетрадиционные: катык, чургот, мацун (мацони) и тан, чекизе, гамик, айран, кумыс [1, 3].

Кумыс получают путем сквашивания молока молочнокислыми бактериями и дрожжами, которые синтезируют витамины группы С и В, образуют спирт, активно выделяют углекислоту.

Благодаря воздействию микроорганизмов белки кумыса находятся в основном в растворенном или полурастворенном состоянии, а нерастворенные белки в виде мелких хлопьев. Кумыс обладает выраженной антимикробной активностью в связи с наличием в нем антибиотических веществ, вырабатываемых микроорганизмами при брожении, обладает значительной питательной ценностью и способен стимулировать биологические процессы в организме. Благодаря наличию спирта, углекислоты и молочной кислоты кумыс возбуждает деятельность желудочных желез и улучшает пищеварение. Антибиотические вещества кумыса повышают сопротивляемость организма к инфекциям, а молочнокислые бактерии создают благоприятную для организма микрофлору кишечника и подавляют в нем гнилостные процессы, ведущие к самоотравлению организма. При кумысолечении значительно улучшаются аппетит, секреция желудочного сока и всасывание пищи, повышается усвояемость белков и жиров пищи. Кумыс способен в определенной степени замещать соляную кислоту при недостатке ее в желудочном содержимом. Существуют сведения о возможности использования кумыса при лечении некоторых форм туберкулеза, а также при упадке аппетита после тяжелых, изнуряющих болезней, при анемиях, болезнях желудка, для восстановления нормальной микрофлоры кишечника [1].

На сегодняшний день реализуются технологии производства кумыса из разных сырьевых источников. Производство кумыса из кобыльего молока ограничено районами коневодства. В ряде регионов такой кумыс не производится в связи с отсутствием сырья, в то время как потребность в нем существует. Решение проблем подбора оптимальных состава и технологии производства кумыса на сегодня является важным вопросом в рамках здорового питания человека.

Экспериментальная часть

Объектами исследования были лабораторные образцы функционального кисломолочного напитка типа кумыс, изготовленные по разработанной нами технологии из актуальных для нашего региона ингредиентов: молоко коровье обезжиренное пастеризованное – основное молочное сырье, молоко сухое обезжиренное – компонент для обогащения продукта сывороточной белками, дрожжи сухие хлебопекарные – в качестве спиртовой микрофлоры, готовый биокефир или кефирный гриб – в качестве молочнокислой микрофлоры, мед – в качестве углеводного субстрата для дрожжей и компонента, дополнительно обогащающего готовый продукт лечебными свойствами.

Для оценки эффективности процесса ферментации определяли количество дрожжевых клеток и титруемую кислотность. Общее количество дрожжевых клеток подсчитывали в камере Горяева с использованием оптического микроскопа. Титруемую кислотность определяли согласно ГОСТ 3624-92 [4].

Изучение качественного состава образцов (наличие молочнокислых бактерий и дрожжей) проводили дифференциально-диагностическим методом окраски по Граму. Изучение количественного состава продуктов (количество молочнокислых бактерий и дрожжевых клеток) проводили методом серийных разведений с последующим посевом на плотную питательную среду (чашечный метод Коха) [4].

Изучение антимикробных свойств проводили модифицированным методом совместного культивирования с тест-штаммами бактерий *Escherichia coli ATCC 25922* и *Staphylococcus aureus ATCC 25923*, которые предварительно выращивали в течение 24 ч при температуре (37 ± 1) ° С.

Выводы

Проведенный анализ и исследования позволили выбрать компоненты и их оптимальное соотношение в составе продукта (количество закваски 20%, соотношение молочнокислой и дрожжевой флоры в закваске 2:1). На основе определения параметров основного этапа производства кумыса был выбран рациональный метод ферментации – раздельное сквашивание. Проведенные исследования показали высокое содержание молочнокислой и дрожжевой флоры с ее рациональным соотношением и высоким антимикробным эффектом по отношению к *E. coli* и *S. aureus*, что, в свою очередь, свидетельствует о выраженном потенциальном лечебно-профилактическом эффекте разработанного продукта и позволяет рекомендовать его как средство для восстановления микрофлоры человека при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максютов Р. Р. Разработка технологии и товароведная оценка йодобогащённых кумысных напитков с инулином : дис. … кандидата техн. наук : 05.18.15 / Максютов Руслан Ринатович. – Москва, 2014. – 136 с.

2. Ростроса И.К. Технология молока и молочных продуктов / И. К. Ростроса. – М: Пищевая промышленность, 2013. – 190 с.

3. Технология молока и молочных продуктов / П. Ф. Дяченко, М. С. Коваленко, А. Д. Грищенко, А. В. Чеботарьов. – М: Пищевая промышленность, 2011. – 447 с.

4. Functional aspects of dairy foods in human health: An overview / S. K. Bharti, N. K. Sharma, K. Murari [et al] // Critical review in pharmaceutical sciences. – 2012. – № 1. – P. 35-42.

5. Functional Foods / European Commission. – Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010. – 24 p.

SUMMARY

STUDY OF PROPERTIES DEVELOPED FUNCTIONAL BEVERAGE

Solovieva A.V., 5th year student

National university of pharmacy;

53, Pushkynskaya St., Kharkov, 61002, Ukraine

Based on analysis of scientific literature has been proved expediency of using functional foodstufs, including, nonconventional for our region – koumiss, tan, ayran and so on. Has been analyzed the raw of materials for producing the beverage koumiss type, chosen the rational and accessible components. Have been identified technological parameters of the production process, prepared the beverage by the proposed technology. Has been investigated qualitative and quantitative composition of the beverage, studied its antimicrobial properties.

Keywords: functional products, koumiss, qualitative and quantitative composition, antimicrobial properties.

REFERENCES

1. Maksutov R. R. Development of technology and commodity research of enriched with iodine koumiss beverages with inulin: diss. phd : 05.18.15 / Maksutov Ruslan Rinatovich. – Moscow, 2014. – 136 p.

2. Rostrosa I.K. Technology of milk and milk products / I. K. Rostrosa. – M: Food industry, 2013. – 190 p.

3. Technology of milk and milk products / P. P. Dyachenko, M. S. Kovalenko, A. D. Grischenko, A. V. Chebotariov. – M: Food industry, 2011. – 447 p.

4. Functional aspects of dairy foods in human health: An overview / S. K. Bharti, N. K. Sharma, K. Murari [et al] // Critical review in pharmaceutical sciences. – 2012. – № 1. – P. 35-42.

5. Functional Foods / European Commission. – Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010. – 24 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И МЕХАНИЗМОВ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ И ПОЛИПЛЕКСНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ КОРОТКИХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК

Софьина В.В., студ. 4 курса

Руководитель: **Гурина С.В**. доцент, кандидат биологических наук, СПХФА

Горшков А. старший научный сотрудник, ФГБУ НИИ гриппа

Санкт-Петербургская Государственная Химико-Фармацевтическая Академия,

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

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

Проведена оценка эффективности трансфекции плазмидной ДНК в клетки a549, Hek293 и MDCK. Изучены механизмы доставки противовирусных коротких интерферирующих РНК с помощью липосом и положительно заряженных полимеров и определена эффективность их доставки с флуоресцентной меткой. Рассмотрена динамика комплекса хитозан-siРНК в клетке.

Ключевые слова: *siРНК, РНК интерференция, липосомы, полиплексы.*

Одним из перспективных способов борьбы с вирусами является применение коротких интерферирующих РНК (киРНК, siРНК), которые представляют собой двуцепочечные РНК (21-25 нуклеотидов) с двумя неспаренными выступающими нуклеотидами на 3’-концах.

Действие siРНК основано на явлении РНК-интерференции – процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции или трансляции, в результате которого блокируется синтез соответствующего белка. Короткая siРНК, комплементарная нуклеотидным последовательностям мРНК исследуемого гена, образует с клеточными белками (в т.ч. эндонуклеазами) комплекс, который связывается с мРНК и происходит её деградация.

Определенное количество олигонуклеотидов может самопроизвольно поступать в клетку in vivo, то есть siRNA может работать без носителя при местном применении (интраназально, интратрахеально, интратекально и напрямую в опухоль). Если говорить о систематической доставке, то siRNA должна пройти большое количество различных барьеров для проявления своей активности. Поэтому доставка siRNA в клетки представляет одну из самых сложных задач в применении РНК интерференции, так как siRNA имеет определенные, вызывающие трудности, физико-химические свойства (отрицательный заряд, большой молекулярный вес и размер), а также нестабильность в плазме (период полураспада 10 минут) и деградация в лизосомах после эндоцитоза.

В качестве переносчиков нуклеиновых кислот часто и достаточно эффективно применяются ретровирусные векторы, а также векторы на основе ДНК-содержащих вирусов, например, аденовирусов. Однако возникновение иммунного ответа на белки вируса при повторном введении является нерешенной проблемой использования векторов на основе вирусов.

Альтернативой переносу генетического материала в клетки с помощью вирусных векторов является использование невирусных носителей. Они обладают меньшей токсичностью по сравнению с вирусными векторами, в большинстве случаев не вызывают специфического иммунного ответа, менее трудоемки в получении, удобны в хранении. Невирусные siRNA вектора представляют собой комплексы siRNA с положительно заряженным вектором (катионные белки, катионные полимеры и дендримеры, катионные липиды), конъюгаты siRNA с малыми молекулами (холестерол, желчные кислоты и липиды), полимерами, антителами и РНК, упаковка siRNA в наночастицы. Данная работа направлена на изучение двух классов носителей: полиплексов и липосом.

Линейные и разветвленные катионные полимеры – эффективные трансфекционные агенты. Структурные и химические свойства таких полимеров хорошо изучены. Положительно заряженные полимеры через электростатические взаимодействия образуют полиплексы с отрицательно заряженными фосфатными группами. Отношение положительно заряженных групп полимеров к числу отрицательно заряженных фосфатных групп siРНК определяет заряд комплекса, влияющий на степень компактизации нуклеиновой кислоты.

Для обеспечения стабильности полиплекса и защиты siРНК от действия нуклеаз клетки, поликатионы в его составе должны находиться в избытке, что и приведет к образованию положительно заряженных, растворимых в воде комплексов. В клетке наблюдается pH-буферный эффект (протонной губки), при кислом pH идет протонирование полимера, сопровождающееся притоком ионов и воды в эндосому, ее набуханию, разрыву и высвобождению siRNA в цитоплазму.

В роли полимеров, связывающих нуклеиновые кислоты, могут выступать катионные белки, хитозан, полиэтиленимин, синтетические гомополимеры аминокислот (полилизины, полиаргинины), дендримеры и другие модифицированные полимеры.

Липосомы – это липидные структуры, образованные одним или несколькими бислоями фосфолипидов, которые имеют гидрофобные головки и гидрофильные хвосты. Липосомы применяют для доставки водорастворимых веществ, помещенных в их гидрофильное ядро. Благодаря их относительной простоте и хорошо известным свойствам, липосомы очень популярны как носители siRNA.

Катионные липиды особенно широко используются в доставке негативно заряженных нуклеиновых кислот. Они спонтанно формируют многослойные структуры с анионной siRNA при перемешивании. Комплексы на основе катионных липидов и нуклеиновых кислот называют липоплексами. Формирование таких липоплексов защищает siRNA от деградации, способствует эндоцитозу, усиливает выход siRNA из эндосом и аккумулирует ее в цитозоле.

Обычно липоплексы и липосомы окружены полиэтиленгликолем для достижения длительной циркуляции в кровяном потоке и уменьшения токсичности.

Наиболее эффективным катионным липидным трансфекционным реагентом считается Lipofectamine 2000. Он применяется для широкого спектра клеточных линий в качестве универсального трансфецирующего реагента: подходит для плазмидной ДНК, для кодирующих микроРНК (miRNA), для доставки малых интерферирующих РНК (siRNA) и плазмид в клетки млекопитающих. Препарат характеризуется высоким уровнем экспрессии рекомбинантного белка в трансфецированных клетках. Для некоторых клеточных линий эффективность трансфекции достигает до 99 %.

Экспериментальная часть

По данным флуоресцентной микроскопии фиксированных клеток MDCK с окраской актина было детектировано и визуально оценено проникновение комплекса хитозан-киРНК с флуоресцентной меткой в клетки на различных временных точках от 1 минуты до 24 часов после внесения комплекса в среду клеток MDCK. Было показано наличие и накопление комплексов в цитоплазме начиная с первой минуты эксперимента и до 20 минут. Также было подтверждено накопление комплексов хитозан-РНК с флуоресцентной меткой, начиная с первой минуты после внесения, данными микроскопии в режиме реального времени на конфокальном микроскопе (Carl Zeiss, Германия) на клеточных моделях MDCK и HEK249.

Была оценена эффективность трансфекции киРНК поликатионами хитозаном и ПЭИ на клеточных моделях MDCK и A549 в зависимости от соотношения N/P – мольного соотношения азотных групп поликатиона к фосфатным группам РНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knipe D.M., Howley P.M. Fields Virology, six edition. 2013. P. 1151-1171.

2. RNA Interference: From Basic Research to Therapeutic Applications. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1378-1398.

3. Barik S., siRNA for Influenza Therapy, Viruses 2010, 2, 1448-1457.

4. Baumann V., Winkler J. MiRNA-based therapies: strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents, Future Med. Chem. 2014; 6(17), 1967-1984.

SUMMARY

LIPOSOMAL AND POLYPLEX DELIVERY OF ANTIVIRAL SHORT INTERFERING RNA: MEHANISMS AND EFFICACY

Sofina V. V., 4th year student

Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Evaluation of DNA plasmid transfection efficacy to a549, Hek293 and MDCK cell cultures. Liposome and cationic polymer delivery of siRNA mehanisms and efficacy study. Dynamics of chitosan-siRNA complex in the cell.

***Keywords**:* RNA interference, short interfering RNA, liposomes, polyplex.

REFERENCES

1. Knipe D.M., Howley P.M., Fields Virology, six edition, 2013. – 1151-1171. Kurreck J.,

2. RNA Interference: From Basic Research to Therapeutic Applications. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1378-1398.

3. Barik S., siRNA for Influenza Therapy, Viruses 2010, 2, 1448-1457. Baumann V., Winkler J. MiRNA-based therapies: strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents, Future Med. Chem. (2014) 6(17), 1967-1984.

АНАЛИЗ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПТИЧЕСКИХ БИОСЕНСОРОВ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ГРАФЕНА

Стебунов Ю.В., асп. 3 года обучения, Афтеньева О.А., студентка 4 курса

Руководитель: **Арсенин А.В.,** к.ф.-м.н., вед. научн. сотр.

Московский физико-технический институт (государственный университет),

лаборатория нанооптики и плазмоники

141707, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9, Российская Федерация

E-mail: stebunov@phystech.edu

Предложен новый тип связующего слоя на основе оксида графена для иммобилизации биологических объектов на детектирующую поверхность оптических биосенсоров. Использование нового углеродного материала в качестве связующего слоя позволило повысить чувствительность биодетектирования. При этом разработанные биосенсоры на основе оксида графена обладают свойством биоспецифичности по отношению к детектируемым молекулам и могут быть использованы многократно.

Ключевые слова: *оптические биосенсоры, поверхностный плазмонный резонанс, оксид графена.*

Безмаркерные биосенсоры используются в фармакологии для исследования взаимодействий различных биологически важных молекулярных объектов, таких как нуклеиновые кислоты, белки, включая, антитела и мембранные белки, вирусы и бактерии [1]. При этом нет необходимости использовать флуоресцентные или радиологические метки, что упрощает проведение исследований, а также снижает вероятность получения ошибочных данных, связанную с влиянием меток на прохождение биомолекулярных реакций. Значительная часть безмаркерных биосенсоров основана на оптическом явлении поверхностного плазмонного резонанса (ППР) (рис. 1) [2].

Повысить эффективность биологических сенсоров можно используя двумерные наноматериалы, такие как графен и его производные, в детектирующих интерфейсах, предназначенных для иммобилизации исследуемых мишеней на поверхность биосенсора. В работе рассмотрены запатентованные высокочувствительные биосенсорные чипы со связующим слоем, выполненным из оксида графена [3-4]. Теоретически и экспериментально определены оптимальные условия для создания связующих слоев из оксида графена, а также изучены их оптические и структурные свойства.

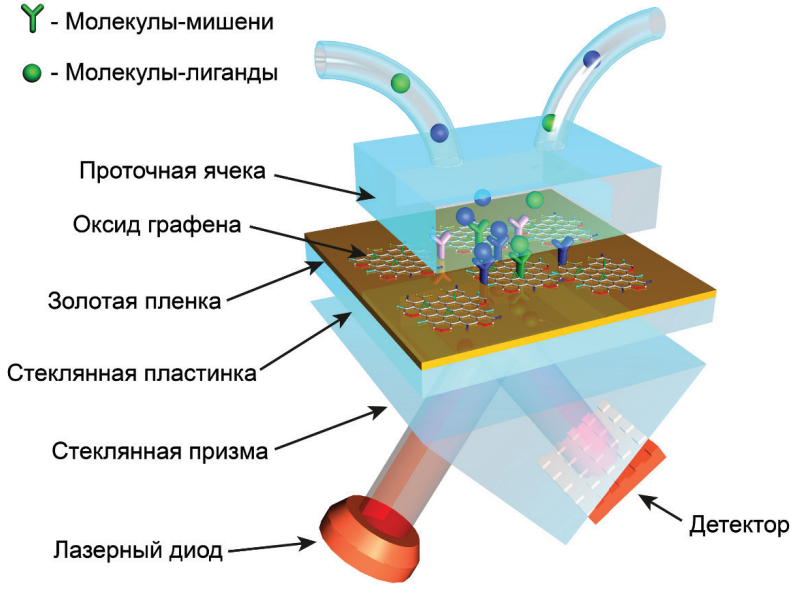


Рис. 1. Схематичное изображение безмаркерного биосенсора, использующего связующий слой из оксида графена для иммобилизации биологических мишеней

Экспериментальная часть

На основе чипов со связующими слоями из оксида графена был создан протокол анализа биохимических взаимодействий, при котором один из взаимодействующих объектов имеет биотиновый остаток. Для этого на поверхность сенсорного чипа, включающего связующий слой из оксида графена толщиной 8.8 нм, напыленный на поверхность золотой пленки толщиной 32 нм, был конформно и однородно иммобилизован слой молекул стрептавидина. Для сравнения молекулы стрептавидина были иммобилизованы на поверхность коммерческого сенсорного чипа на основе слоя карбоксиметилированного декстрана толщиной 100 нм и на поверхность сенсорного чипа на основе однослойного графена, перенесенного на поверхность золотого чипа при помощи полимерной матрицы. Молекулы стрептавидина были иммобилизованы на полимерный чип при помощи процедуры аминосвязывания, приводящей к ковалентному взаимодействию, а на поверхность чипов со связующими слоями из оксида графена и монослойного графена за счет стэкинг взаимодействия.

Отклик биосенсора при адсорбции стрептавидина на поверхность карбоксиметилированного декстрана составил 1270 RU (рис. 2(А)). При адсорбции стрептавидина на поверхность однослойного графена результирующее изменение сигнала биосенсора составило 980 RU (рис. 2(Б)). В свою очередь четыре последовательные инжекции раствора стрептавидина над поверхностью сенсорного чипа на основе связующего слоя из оксида графена привели к изменению сигнала – 3190 RU (рис. 2(Б)).

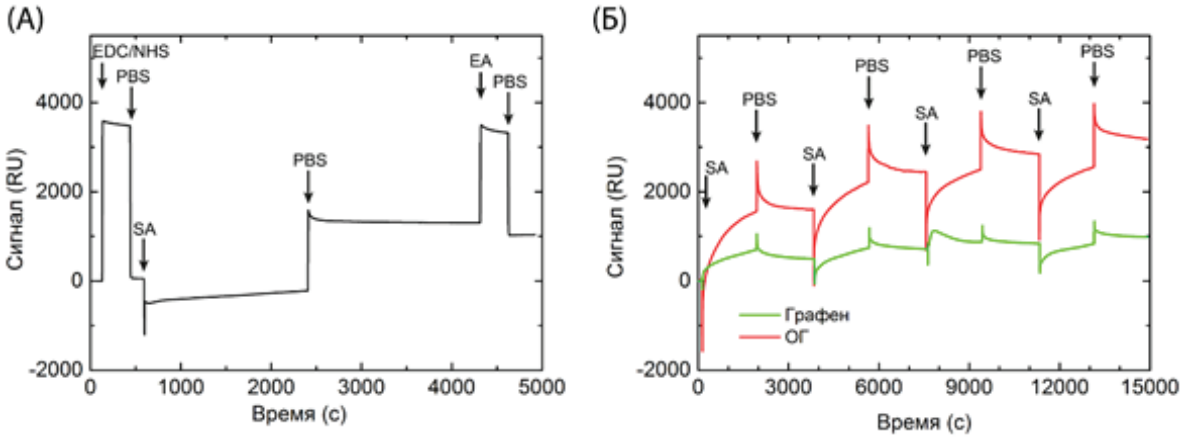


Рис. 2. Сенсограммы адсорбции стрептавидина на поверхности (А) коммерческого сенсорного чипа на основе карбоксиметилированного декстрана и (Б) сенсорных чипов на основе оксида графена и однослойного графена

Выводы

Разработанные сенсорные чипы на основе оксида графена имеют в 2.9 раза более высокую чувствительность, чем коммерческие сенсорные чипы на основе карбоксиметилированного декстрана и в 3.7 раз более высокую чувствительность, чем сенсорные чипы на основе однослойного графена. Также было получено, что сенсорные чипы на основе оксида графена с иммобилизованным на его поверхность стрептавидином специфичны по отношению к биотинилированным биомолекулам. Более того в рассматриваемом протоколе анализа реакции гибридизации ДНК проводилась регенерация сенсорного чипа 20 мМ раствором гидроксида натрия, инжекция которого разрушала водородные связи между комплементарными цепочками олигонуклеотидов. В результате было показано, что сенсорные чипы на основе оксида графена могут быть использованы многократно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fan, X.; White, I.M.; Shopova, S.I.; Zhu, H.; Suter, J.D.; Sun, Y. Sensitive Optical Biosensors for Unlabeled Targets: A Review. Anal. Chim. Acta 2008, 620, 8-26.

2. Schasfoort, R.B.M. and Tudos, A.J. Handbook of Surface Plasmon Resonance, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.

3. Y. Stebunov, A. Arsenin, Biological Sensor and Method of Its Manufacture, RU Appl. No.: 2013107267; WO/2014/129933 International Application No. PCT/RU2013/001100 (Aug 2014), US Patent Application no. 2015/0301039.

4. Stebunov, Y.V., Aftenieva, O.A., Arsenin, A.V., Volkov, V.S. Highly sensitive and selective sensor chips with graphene-oxide linking layer. ACS Appl. Mat. Interfaces 2015, 7, 21727-21734.

SUMMARY

ANALYSIS OF INTERMOLECULAR INTERACTIONS BY OPTICAL BIOSENSORS BASED ON GRAPHENE OXIDE

Stebunov Y.V., 3d year postgraduate student, Aftenieva O.A., 4th year student
Moscow institute of physics and technology (state university);
9, Institutskiy lane, Dolgoprudny, 141700, Russian Federation

A new type of linking layers based on graphene oxide was proposed for the immobilization of biological objects on the sensing interface of optical biosensors. The usage of a new carbon material as a linking layer provides higher sensitivity of biosensing. Moreover, proposed graphene oxide biosensors possess the property of bioselectivity and can be used multiple times.

Keywords: optical biosensors, surface plasmon resonance, graphene oxide.

REFERENCES

[1] Fan, X.; White, I.M.; Shopova, S.I.; Zhu, H.; Suter, J.D.; Sun, Y. Sensitive Optical Biosensors for Unlabeled Targets: A Review. Anal. Chim. Acta 2008, 620, 8-26.

[2] Schasfoort, R.B.M. and Tudos, A.J. Handbook of Surface Plasmon Resonance, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.

[3] Y. Stebunov, A. Arsenin, Biological Sensor and Method of Its Manufacture, RU Appl. No.: 2013107267; WO/2014/129933 International Application No. PCT/RU2013/001100 (Aug 2014), US Patent Application no. 2015/0301039.

[4] Stebunov, Y.V., Aftenieva, O.A., Arsenin, A.V., Volkov, V.S. Highly sensitive and selective sensor chips with graphene-oxide linking layer. ACS Appl. Mat. Interfaces 2015, 7, 21727-21734.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОДУЦЕНТА *N*-КОНЦЕВОГО ВНЕКЛЕТОЧНОГО ДОМЕНА NR1 СУБЪЕДИНИЦЫ NMDA-РЕЦЕПТОРА ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ МЕТИЛОТРОФНЫХ ДРОЖЖЕЙ *P. PASTORIS*

Стрелкова А.Н., студ. 2 курса
Руководитель: **Герасимов А.С.**, канд. биол. наук, доц.
Вятский государственный университет,
610000, Киров, ул. Московская, д.36, Российская Федерация

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

Сконструирован ген и экспрессионный вектор для получения *N*-концевого внеклеточного домена NR1 субъединицы NMDA-рецептора человека в клетках метилотрофных дрожжей *P. pastoris*. Данный полипептид будет использоваться в качестве антигена для разработки тест-систем на количественное определение уровня аутоантител NMDA-рецептора у неврологических больных.

Ключевые слова: *NMDA-энцефалит, аутоантитела, рекомбинантный антиген, Pichia pastoris.*

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит – тяжёлое неврологическое заболевание, вызванное аутоантителами к NR1- и NR2-субъединицам N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора [1]. Заболевание встречается у чаще женщин и в некоторых случаях ассоциировано с тератомами яичников. По некоторым данным, доля пациентов в возрасте менее 18 лет составляет порядка 40% [2]. Более того, по последним данным, антитела против NMDA-рецепторов, имеют место при развитии шизофрении и других органических психических расстройств [3]. Интересно также отметить, что подобный психиатрический дебют наблюдается при развитии данной формы энцефалита.

На сегодняшний день, терапия аутоиммунных заболеваний включает в себя несколько довольно эффективных методов, начиная от недорогих глюкокортикоидных препаратов до эксклюзивных моноклональных антител. Однако критическим местом является диагностика, в особенности на ранних этапах развития, патологии. Основная проблема количественного определения аутоантител заключается в сложности получения мишеней-антигенов. На сегодняшний день, наличие антител против NMDA-рецептора можно показать при помощи методов проточной цитометрии и иммуноцитохимии, используя клеточные линии млекопитающих, экспрессирующих целевой антиген [4]. Однако требуется разработка простых и не менее чувствительных методов диагностики на основе иммуноферментного анализа. Решением данной проблемы невозможно без получения нужного антигена в достаточных количествах. Альтернативой могут стать технологии рекомбинантной ДНК и системы гетерологичной экспрессии генов.

Основным эпитопом, связывающимся с аутоантителами, является внеклеточный *N*-терминальный домен NR1-субъединиц NMDA-рецептора [5]. Его последовательность включает в себя 365 аминокислотных остатков и содержит один неспаренный остаток цистеина и 6 остатков аспарагина – потенциальных сайтов гликозилирования. Учитывая тот факт, что для продукции рекомбинантного белка необходим эффективный, но относительно не дорогой метод, нами была выбрана система гетерологичной экспрессии на основе клеток метилотрофных дрожжей *P. pastoris*. Эти низшие эукариоты способны осуществлять широкий спектр посттрансляционных модификаций и не склонны к гипергликозилированию белков.

Экспериментальная часть

Дизайн гена осуществляли согласно следующим ключевым характеристикам: 1) нуклеотидная последовательность рекомбинантного гена должна быть оптимизирована по кодонному составу для *Pichia pastoris*; 2) процентное содержание нуклеотидов G, C в целевом гене должно находиться на уровне 40-45%, как у сильно экспрессирующихся генов хозяина; 3) 5’- конец гена должен быть максимально насыщен A, T нуклеотидами, чтобы не образовались шпилечные структуры мРНК; 4) на 3’- конец гена необходимо добавить нуклеотидную последовательность, кодирующую 6 остатков гистидина. Это необходимо для последующей детекции белка при помощи моноклональных антител, а также для его удобной и быстрой очистки при помощи металлохелатной аффинной хроматографии; 5) рекомбинант-

ный ген должен быть фланкирован сайтами рестрикции *Xho*I и *Xba*I для последующего клонирования в экспрессионный вектор pVR2Xba, необходимого для индуцибельной экспрессии в клетках *P. pastoris* и секреции целевого белка в культуральную жидкость.

Гены собирали из олигонуклеотидов длиной 50 оснований, имевших взаимнокомплементарные последовательности на концах методом ПЦР при помощи высокоточной ДНК-полимеразы *Phusion*, согласно протоколу изготовителя. После очистки ПЦР-фрагмент был клонирован в вектор pVR2Xba по сайтам *Xho*I и *Xba*I. После трансформации лигазной смесью, выросшие колонии анализировались на наличие вставки при помощи ПЦР-скрининга. В качестве праймеров использовали AOX_f, который отжигается на промоторе вектора и NTD_r, который отжигается на середине гена. В результате был получен экспрессионный вектор pVR2NTD1. Правильность сборки гена была проанализирована при помощи секвенирования (ЗАО «Евроген», Россия).

Затем 20 мкг полученной плазмиды pVR2NTD1 гидролизовали 50 единицами рестриктазы *Pme*I в течение 3 часов и очищали экстракцией смесью фенол-хлолоформ (1:1). Линеаризованную ДНК осаждали при помощи этилового спирта и ацетата натрия и растворяли в MQ до рабочей концентрации 2 мкг/мкл. Клетки дрожжей *P. pastoris* штамма GS115 готовили для электропорации согласно стандартному протоколу. Далее к 40 мкл клеточной суспензии добавляли 5 мкл препарата ДНК, тщательно перемешивали и оставляли во льду на 10 минут. Трансформацию проводили при помощи электропорации в кюветах с зазором 2 мм. Затем быстро добавляли 1 мл холодного раствора 1М сорбитола и инкубировали в термостате в течение 1 часа при температуре 30^0 С. После электропорации культуру клеток рассевали на чашки с плотной питательной средой YPDS, содержащей зеоцин в концентрации 100 мкг/мл. Инкубировали в термостате при температуре 30^0 С в течение 4 суток. Затем отобрали 72 колонии трансформантов и проводили селекцию клонов с использованием следующих сред, содержащих 100, 500, 1500 мкг/мл селективного агента зеоцина. Это позволило найти клоны с различной «дозой гена», что может существенно повлиять на выход целевого продукта в дальнейшем. Интеграцию экспрессионной кассеты в хозяйский геном изучали при помощи ПЦР-скрининга. В результате было отобрано 12 трансформантов, содержащих в своем геноме 1 или несколько копий целевого гена, для изучения уровня биосинтеза целевого белка.

Выводы

Таким образом, в ходе проведенной работы, был сконструирован ген целевого белка, а также экспрессионный вектор, обеспечивающие высокую индуцибельную экспрессию целевого гена в клетках *P. pastoris*, а также секрецию продукта в культуральную жидкость. Получены трансформанты, имеющие в своем составе химерный ген *N*-терминальный домен NR1-субъединиц NMDA-рецептора с различным числом копий. В дальнейшем будет проведена оценка уровня биосинтеза целевого продукта в трансформантах и определен наиболее эффективный штамм-продуцент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tüzün E., Zhou L., Baehring J. M., Bannykh S., Rosenfeld M. R., Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. Acta Neuropathol. 2009; 118, 737-743.

2. Florance N. R., Davis R.L., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S., Campen C. J., Moss H., Peter N., Gleichman A. J., Glaser C. A., Lynch D. R., Rosenfeld M. R., Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol. 2009; 66, 11-18.

3. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity and psychosis. Schizophr Res. 2014; 14, 546-555.

4. Ramberger M, Peschl P., Schanda K., Irschick R., Höftberger R., Deisenhammer F., Rostásy K., Berger T., Dalmau J., Reindl M. Comparison of diagnostic accuracy of microscopy and flow cytometry in evaluating N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in serum using a live cell-based assay. PLoS One. 2015; 10(3):e0122037.

5. Gleichman A. J., Spruce L. A., Dalmau J., Seeholzer S. H., Lynch D. R. Anti-NMDA receptor encephalitis antibody binding is dependent on amino acid identity of a small region within the GluN1 amino terminal domain. J Neurosci. 2012; 32, 11082-11094.

SUMMARY

PICHIA PASTORIS STRAIN GENERATION FOR PRODUCTION OF NMDA-RECEPTOR NR1 SUBUNIT N-TERMINAL DOMAIN

Strelkova A. N., 2nd year student
Vyatka State University;
36, Moskovskaya st., Kirov, 610000, Russian Federation

NMDA-receptor NR1 subunit N-terminal domain gene and *Pichia pastoris* expression vector have been constructed. The product of gene expression will use for diagnostic tools development for NMDA receptor autoantibodies levels evaluation at patients with neurological diseases.

Key words: NMDA receptor encephalitis, autoantibodies, recombinant antigen, *Pichia pastoris*

REFERENCES

1. Tüzün E., Zhou L., Baehring J. M., Bannykh S., Rosenfeld M. R., Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. Acta Neuropathol. 2009; 118, 737-743.

2. Florance N. R., Davis R.L., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S., Campen C. J., Moss H., Peter N., Gleichman A. J., Glaser C. A., Lynch D. R., Rosenfeld M. R., Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol. 2009; 66, 11-18.

3. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity and psychosis. Schizophr Res. 2014; 14, 546-555.

4. Ramberger M, Peschl P., Schanda K., Irschick R., Höftberger R., Deisenhammer F., Rostásy K., Berger T., Dalmau J., Reindl M. Comparison of diagnostic accuracy of microscopy and flow cytometry in evaluating N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in serum using a live cell-based assay. PLoS One. 2015; 10(3):e0122037.

5. Gleichman A. J., Spruce L. A., Dalmau J., Seeholzer S. H., Lynch D. R. Anti-NMDA receptor encephalitis antibody binding is dependent on amino acid identity of a small region within the GluN1 amino terminal domain. J. Neurosci. 2012; 32, 11082-11094.

ЭКТОПИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА

Суханова А.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Ильичева Е.Ю.**, к.б.н., научный сотрудник ФГБНУ «ИЭМ»
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

***E-mail*:** alsukhanowa@yandex.ru

В данной работе было изучено длительное влияние ионов серебра, поступающих с пищей, на статус меди у крыс. Под статусом меди мы понимаем концентрацию меди, уровень оксидазной активности церулоплазмина (основной мультимедной оксидазы позвоночных) и содержание иммунореактивного церулоплазмина (ЦП) в сыворотке крови. Показано, что в организме крыс, длительное время получающих с кормом хлорид серебра, показатели статуса меди снижаются в 2 раза. Кроме того, в организме этих крыс появляется новая изоформа ЦП, которая не является продуктом печени.

Ключевые слова*: медь, серебро, статус меди, церулоплазмин, животная модель.*

Медь – один из важнейших микроэлементов. Биологическая роль меди заключается в том, что она является кофактором жизненно важных купроэнзимов млекопитающих (супероксиддисмутаза, церулоплазмин и др.) [3]. В то же время в свободном состоянии ионы меди приводят к образованию активных форм кислорода, которые губительно действуют на клетки. Безопасный транспорт меди в клетке осуществляет метаболическая система меди (МСМ), белки которой переносят медь в степени окисления Cu(I) путем прямых белок-белковых взаимодействий.

Одним из способов изучения метаболизма меди является использование ионов серебра. Известно, что строение наружной оболочки Cu(I) сходно с таковой у Ag(I), поэтому медь-связывающие белки МСМ способны транспортировать Ag(I) [5]. Около 30 лет назад было установлено, что добавление солей серебра в пищу лабораторных крыс ведет к снижению концентрации меди и падению оксидазной активности в сыворотке крови [1,2]. Кроме того, потомство крыс, получающих хлорид серебра с пищей в течение месяца (Ag-A30 крысы), потеряли способность давать жизнеспособное потомство [6]. На основании этого можно предположить, что добавление в пищу животных хлорида серебра с первого дня жизни приведет к нарушению работы ферментов, развитию нейродегенеративных заболеваний. Исследованию этих вопросов и посвящена работа.

Экспериментальная часть

В данной работе было изучено влияние ионов серебра на статус меди у крыс, получавших серебро с кормом с первого дня жизни до достижения 6-месячного возраста (Ag-N180 крысы). Полученные результаты сравнивали с результатами, полученными на контрольных крысах, получавшими стандартный корм, и на Ag-A30 крысах.

1. Анализ распределения меди и серебра в организме контрольных и Ag-N180 крыс показал, что у Ag-N180 крыс не происходит развития дефицита меди (рис. 1.А). В то время как серебро у Ag-N180 крыс накапливается более равномерно между органами (рис.1.Б), чем у Ag-A30 крыс, – у Ag-A30 крыс серебро избирательно аккумулируется в печени [4].

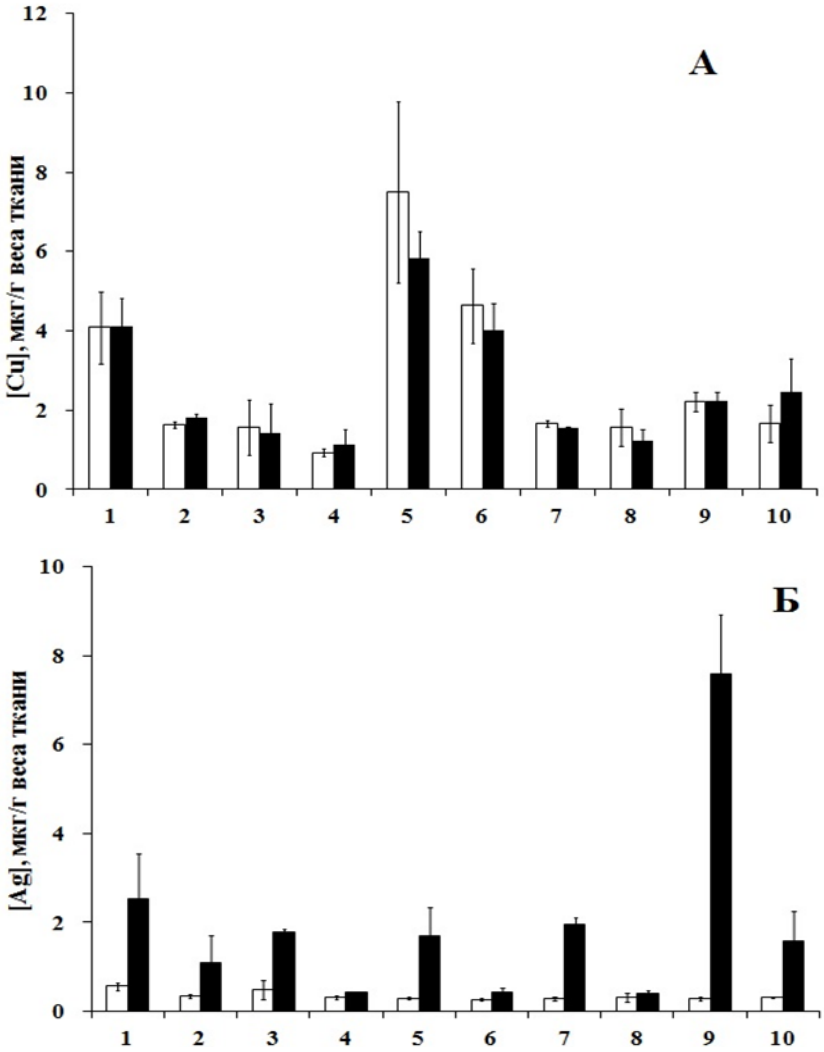


Рис. 1. Распределение Cu (А) и Ag (Б) в органах контрольных и Ag-N180 крыс (1-печень, 2-легкие, 3-подкожный жир, 4-внутренний жир, 5-почки, 6-сердце, 7-селезенка, 8-мышцы, 9-кишечник, 10-семенники); □ – контроль, ■ – Ag-N180 крысы

2. На следующем этапе работы был исследован статус меди в сыворотке крови животных.

У крыс, длительное время получавших с пищей хлорид серебра оксидазная активность и концентрация меди снижаются только в два раза по сравнению с контрольными животными (рис. 1.А, 1.Б), тогда как у Ag-30 крыс оксидазная активность исчезает вовсе [4]. Содержание иммунореактивных полипептидов ЦП в сыворотке крови контрольных крыс, Ag-A30 и Ag-N180 крыс не изменяется (рис 1.В).

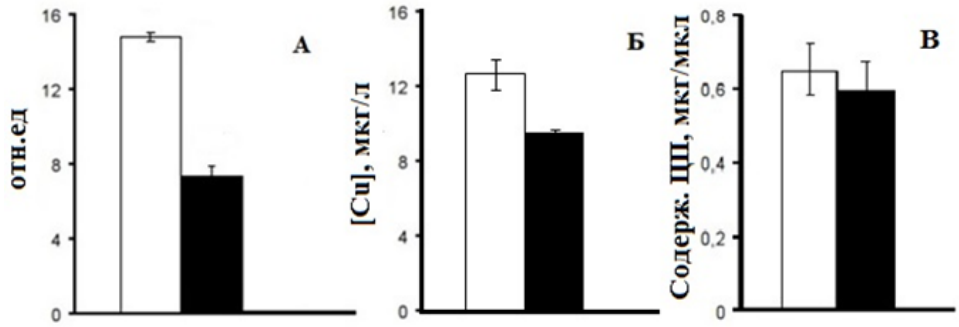


Рис. 2. Статус меди в сыворотке крови контрольных и Ag-N180 крыс: □ – контроль, ■ – Ag-N180 крысы

3. Далее нами была исследована скорость секреции [^{14}C]ЦП в кровоток Ag-N180 крыс.

У контрольных крыс [^{14}C]ЦП, синтезирующийся печенью, появляется в кровотоке через 40 мин и его количество достигает максимума через 90 мин.

У Ag-N180 крыс иммунореактивный [^{14}C]ЦП появляется в два этапа. Новосинтезированный ЦП обнаруживается в кровотоке уже через 10 мин после введения метки, а через час появляется новый пик меченого ЦП, который по кривой динамики секреции совпадает с ЦП контрольных крыс (рис.3.А).

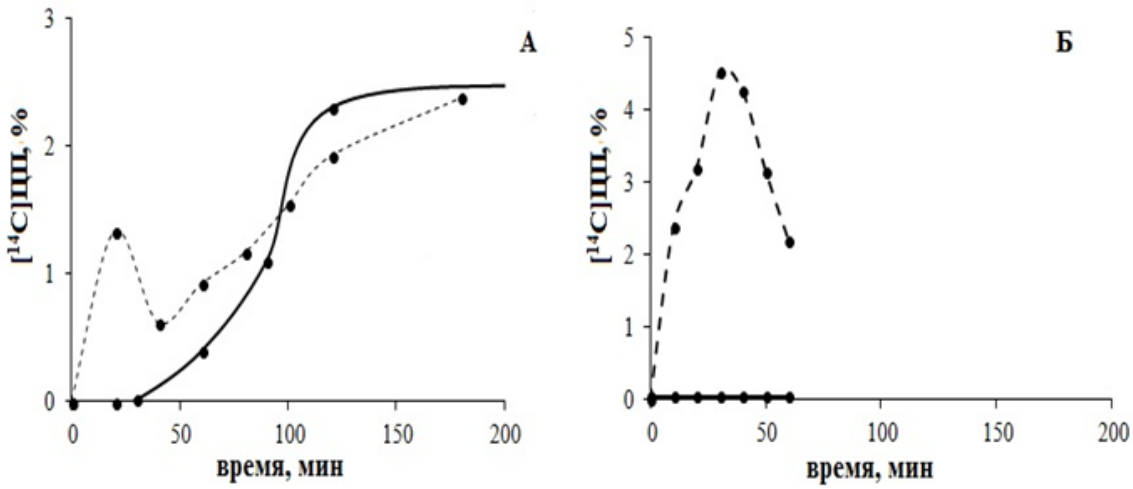


Рисунок 3 -секреция [^{14}C]ЦП в кровоток контрольных и Ag-N180 крыс: скорость секреции (А); секреция после исключения печени из кровообращения:▬ – контроль; ▬ ▬ – Ag-N180 крысы

Эти данные показывают, что у Ag-N180 крыс, наряду с ЦП, скорость синтеза и секреции которого совпадают с ЦП печени, также синтезируется быстро секретирующаяся форма.

Для проверки происхождения быстросекретируемой формы ЦП была изучена скорость секреции *de novo* синтезированного ЦП у крыс с печенью, изолированной от кровотока. При этом у контрольных крыс с изолированной от кровотока печенью новосинтезированный ЦП точно не появляется в кровотоке через 50 мин после введения меченых аминокислот. Тогда как у Ag-N180 крыс с аналогичной операцией, на ранних сроках после введения метки появляется [^{14}C]ЦП, однако второго этапа секреции нет (рис. 3.Б).

Все эти данные однозначно показывают, что у Ag-N180 крыс в крови циркулируют две формы ЦП: печеночного и непеченочного происхождения.

Выводы

Установлено, что показатели статуса меди у Ag-N180 крыс по сравнению с контрольными, снижаются только в 2 раза. Также у Ag-N180 крыс в кровотоке присутствуют по меньшей мере 2 изоформы ЦП, одна из которых не является белком печени. Эти данные свидетельствуют о наличии адаптивного механизма в организмах животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pribyl T, Jahodová J, Schreiber V. Partial inhibition of oestrogen-induced adenohypophyseal growth by silver nitrate // Horm. Res. 1980. 12(5):296-303.

2. Pribyl T, Monakhov NK, Vasilyev VB, Shavlovsky MM, Gorbunova VN, Aleynikova TD. Silver-containing ceruloplasmin without polyphenol oxidase activity in rat serum // Physiol Bohemoslov. 1982, 31(6): 569-571.

3. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper // Biomed Pharmacother. 2003. 57(9):386-398.

4. Ильичева Е.Ю. Механизмы влияния ионов серебра на метаболизм меди млекопитающих. Дис.: на соиск. учен. степ. канд. биол. наук (03.01.04.). – СПб, 2014. – 148 с.

5. Коттон Ф., Уилкинсон Дж. Современная неорганическая химия. – М.:Мир, 1969. -592 с.

6. Шавловский М.М. и др. Влияние церулоплазмина на эмбриотоксический эффект серебра // Биохимия. 1994. 59:1164-1173.

SUMMARY

ECTOPIC SYNTHESIS OF CERUPLASMIN

Sukhanova A.S., 4th year student

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;

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

In this work it was studied the long-term effect of silver ions from food, the copper status in rats. Under the status of copper we see copper concentration, the level of oxidase activity of ceruloplasmin (the main multimedai oxidase of vertebrates) and the content of immunoreactive ceruloplasmin (CP) in serum. It is shown that in the body of rats for a long period of time, receiving with the food chloride of silver, indicators of copper status reduced 2 times. In addition, in the body of these rats there is a new isoform of the CP, which is not a product of the liver.

Keywords: copper, silver, copper status, ceruloplasmin, animal model.

REFERENCES

1. Pribyl T, Jahodová J, Schreiber V. Partial inhibition of oestrogen-induced adenohypophyseal growth by silver nitrate // Horm. Res. 1980. 12(5):296-303.

2. Pribyl T, Monakhov NK, Vasilyev VB, Shavlovsky MM, Gorbunova VN, Aleynikova TD. Silver-containing ceruloplasmin without polyphenol oxidase activity in rat serum // Physiol Bohemoslov. 1982, 31(6): 569-571.

3. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper // Biomed Pharmacother. 2003. 57(9):386-398.

4. Ilyechova E. Yu. The mechanisms of the effect of silver ions on copper metabolism in mammals. Dis. on competition. exercises. step. candidate. Biol. Sciences (03.01.04.). – Saint-Petersburg, 2014. – 148 p.

5. Cotton F., Willkinson J. Modern inorganic chemistry. – M.:World, 1969. -592.

6. Shavlovskiy M. M. and others. The effect of ceruloplasmin on the embryotoxic effect of silver // Biochemistry. 1994. 59:1164-1173.

СИНТЕЗ НАНОКОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ ХИМОТРИПСИНА И НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И ИХ СТАБИЛЬНОСТЬ В ШИРОКОМ ДИАПАЗОНЕ pH

Титова А.В., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Писарев О.А.**, канд. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29, Российская Федерация

E-mail: anutta999@mail.ru

Разработана методика иммобилизации протеолитического фермента химотрипсина на наночастицах серебра. Изучены спектральные и размерные характеристики полученных нанокомпозитов, а также их стабильность в широком диапазоне pH среды.

Ключевые слова: *нанокомпозит, наночастица, протеолитический фермент, химотрипсин, серебро.*

Известные методы иммобилизации ферментов, использующие в качестве носителя полимеры, обладают общим недостатком. Полимерная матрица создает значительные стерические препятствия для диффузии субстрата к активному центру фермента, при этом достигаемое при иммобилизации на полимерах повышение стабильности фермента сопровождается понижением его каталитической активности [1].

Перспективной представляется идея иммобилизации ферментов на наночастицах: резкое увеличение удельной поверхности наночастиц (по сравнению с известными носителями) должно приводить к реализации многоточечного взаимодействия фермента с наночастицами и, соответственно, к стабилизации его конформации.

При этом использование наночастиц биогенных элементов позволит создавать комплексные полифункциональные препараты, совмещающие в себе различные биологические свойства.

Экспериментальная часть

В работе использовались α-химотрипсин, нитрат серебра, боргидрид натрия. Вещества растворялись в апирогенной воде для инъекций, дополнительно фильтрованной через стеклянный фильтр.

Синтез нанокомпозитов серебро-химотрипсин осуществлялся в ходе реакции (1) восстановления нитрата серебра ($AgNO_3$) боргидридом натрия ($NaBH_4$) в водной среде в присутствии химотрипсина при атмосферном давлении и температуре 4^0C.

$$AgNO_3 + NaBH_4 + H_2O \rightarrow Ag + NaNO_3 + B(OH)_3 + H_2\uparrow \quad (1)$$

Агрегативно стабильные нанокомпозиты образовывались при значительном избытке $NaBH_4$. 12-ти кратное превышение количества восстановителя по сравнению со стехиометрическим было выбрано как наиболее предпочтительное, поскольку приводило к образованию нанокомпозитов, стабильных более 6 месяцев. При проведении реакции (1) в отсутствии химотрипсина образовывался золь серебра, который был не устойчив в растворе и выпадал в осадок примерно через 24 часа.

Образование комплекса между серебром и химотрипсином подтверждается спектрофотометрически. Так на рис. 1 видно, что пик поглощения свободного золя серебра, полученного согласно реакции (1) приходился на длину волны $\lambda = 380$ нм (кривая 1). Пик не иммобилизованного химотрипсина наблюдался при $\lambda = 280$ нм (кривая 2). В присутствии химотрипсина происходило значительное смещение пика поглощения серебра в область λ=420-430 нм, пик поглощения химотрипсина оставался неизменным по длине волны, однако увеличивалась его интенсивность (кривая 3). Сдвиг максимума в длинноволновую область по литературным данным может свидетельствовать об увеличении размера частиц в растворе [2] и образовании нанокомпозита. Кроме того, значение оптической плотности комплекса в этом интервале длин волн существенно выше, чем у исходных составляющих. Таким образом, образовавшиеся в результате иммобилизации фермента нанокомпозиты обладали спектральными характеристиками, отличными от исходных компонентов. По всей видимости, это связано с формированием на поверхности наночастиц серебра адсорбированного слоя химотрипсина и появлением хромофорных групп, проявившихся при взаимодействии активных групп химотрипсина с поверхностью металлической наночастицы.

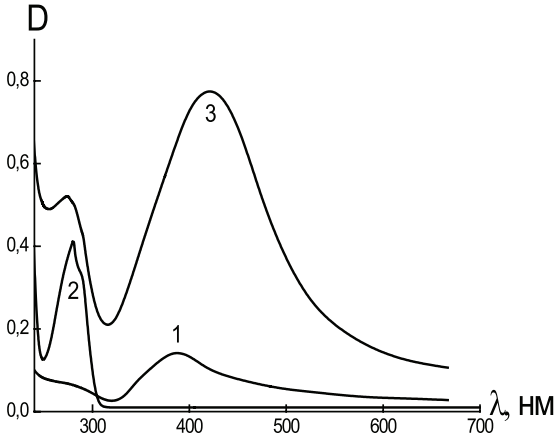


Рис. 1. Зависимость оптической плотности от длины волны для золя нестабилизированного серебра (масс. $C_{Ag}=10^{-2}$ %) (1), нативного химотрипсина (масс. $C_{химотрипсина}=10^{-1}$ %) (2) и нанокомпозита серебро-химотрипсин (масс. $C_{Ag} = 10^{-2}$ %, масс. $C_{химотрипсина} = 10^{-1}$ %) (3)

Были исследованы размерные характеристики нанокомпозитов в зависимости от концентрации серебра. В таблице 1 представлена зависимость средних гидродинамических радиусов и pH среды для систем с фиксированным содержанием химотрипсина и различным содержанием серебра.

Таблица 1.

pH и средние гидродинамические радиусы систем серебро-химотрипсин ($C_{химотрипсина} = 10^{-1}$ масс %)

Концентрация серебра, масс %	pH	$<R_h>$, нм
5×10^{-2}	9.1	41
10^{-2}	8.8	19
5×10^{-3}	7.6	410
10^{-3}	7.2	410

С понижением концентрации серебра в растворе pH сдвигается в кислую область, и одновременно увеличивается размер нанокомпозитов. При этом следует отметить, что стабильность систем не отличается.

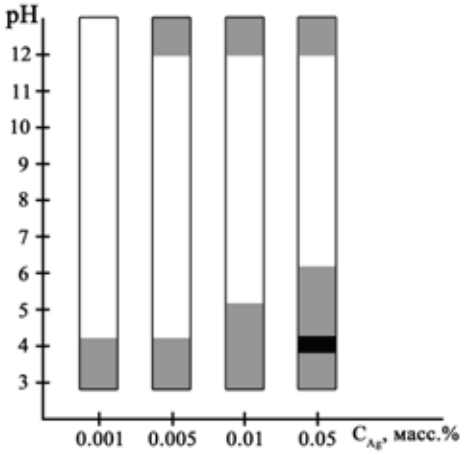


Рис. 2. Состояние нанокомпозитов серебро-химотрипсин в зависимости от pH среды и концентрации серебра (белый – молекулярный раствор, серый – частичное разделение фаз, черный – полное разделение фаз)

Для определения влияния pH среды на стабильность нанокомпозитов был приготовлен универсальный буфер $УБ_3$ (ГОСТ 20264.2-88). На основе $УБ_3$ добавлением концентрированного гидроксида натрия были

приготовлены одинаковые объемы буфера с различными значениями pH (от 3 до 12). В полученные растворы вводился равный объем нанокомпозита серебро-химотрипсин. Растворы выдерживались несколько суток. Экспериментально наблюдались три случая, которые отражены на рис. 2: состояние нанокомпозита оставалось неизменным (молекулярный раствор), наблюдалось частичное разделение фаз (раствор над осадком окрашен) и полное разделение фаз (раствор над осадком бесцветный).

Таким образом, исследование показало, что полное разделение фаз наблюдалось только для растворов с концентрацией серебра $C_{Ag}=5*10^{-2}$ при pH 4. При понижении концентрации серебра диапазон стабильности увеличивался. Для всех исследованных систем при pH 3, 5 и 6 наблюдалось частичное разделение фаз. При pH 12 частичное разделение фаз не наблюдалось для самой малой из выбранных концентраций серебра $C_{Ag}=10^{-3}$ масс. %, что свидетельствует о повышении стабильности с понижением концентрации наночастиц серебра. Это обстоятельство позволит в дальнейшем определить интервалы pH использования иммобилизованного фермента.

Выводы

Разработана методика иммобилизации протеолитического фермента химотрипсина на наночастицах серебра и определены оптимальные условия синтеза нанокомпозита. Изучены спектральные и размерные характеристики полученных нанокомпозитов, а также их стабильность в широком диапазоне pH среды в зависимости от концентрации серебра в нанокомпозите.

Работа поддержана российским фондом фундаментальных исследований мол_а №16-33-00891.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brena B. Immobilization of enzymes: a literature survey / Brena B, González-Pombo P, Batista-Viera F. // Methods Mol. Biol. – 2013. – №1051. – P. 15-31.

2. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение / Л.А. Дыкман, В.А. Богатырев, С.Ю. Щёголев, Н.Г. Хлебцов ; [отв. ред. В.В. Игнатов] ; Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН. – М. : Наука, 2008. – 319 с. – ISBN 978-5-02-035892-8.

SUMMARY

SYNTHESIS OF NANOCOMPOSITES BASED ON CHYMOTRYPSIN AND SILVER NANOPARTICLES AND THEIR STABILITY OVER A WIDE pH RANGE

Titova A.V., 1st year graduate student
Peter the Great St.Petersburg Polytechnic University;
29, Polytechnic St., Saint-Petersburg, 195251, Russian Federation

A procedure for immobilization of proteolytic enzyme chymotrypsin on selenium nanoparticles has been developed. The spectral and dimensional characteristics of nanocomposites and their stability over a wide pH range have been studied.

Keywords: nanocomposite, nanoparticle, proteolytic enzyme, chymotrypsin, silver.

REFERENCES

1. Brena B. Immobilization of enzymes: a literature survey / Brena B, González-Pombo P, Batista-Viera F. // Methods Mol Biol. – 2013. – №1051. – P. 15-31.

2. Gold nanoparticles: synthesis, properties, biomedical applications / L.A. Dykman, V.A. Bogatyrev, S.Yu. Shchyogolev, N.G. Khlebtsov ; [Ed. by V.V. Ignatov] ; Inst. of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms. – M. : Nauka, 2008. – 319 p. – ISBN 978-5-02-035892-8.

ВЛИЯНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИЙ НОРМОБИОТЫ

Трашкова Т.М., студ. 4 курса
Руководители: **Яковлева Е. П.**, докт. биол. наук, проф.,
Моругина А. С., мл. науч.сотр. «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: NemiMantoya@yandex.ru

Исследовано влияние карбоновых кислот на рост пробиотического штамма *Escherichia coli M-17*. Показано стимулирующее влияние ряда изученных карбоновых кислот. Выявлены вещества-стимуляторы, действующие как на пролиферацию бактерий пробиотических штаммов нормобиоты, так и на клетки органотипических тканей.

Ключевые слова: *экзометаболиты, карбоновые кислоты, пробиотические штаммы, нормобиота, пролиферативная активность.*

Нормобиота кишечника представляет собой экосистему, постоянно взаимодействующую с организмом хозяина, и обладающую рядом важных функций (трофическая, защитная и др.). Нарушение метаболических, регуляторных и других взаимоотношений в системе «хозяин-нормобиота» приводят к дисбиотическим расстройствам [2].

Карбоновые кислоты (КК) преимущественно образуются в толстой кишке. Часть образованных КК утилизируется как энергетический субстрат, другие поступают в органы и ткани, где служат в качестве источника энергии или модулятора физиологических процессов и метаболических реакций [3, 4, 5].

Целью данной работы являлось сравнительное изучение влияния различных КК на пролиферацию клеток нормобиоты, а также поиск веществ, обладающих сходной биологической активностью по отношению к пробиотическим штаммам и клеткам органотипических тканей.

Экспериментальная часть

В работе использовался пробиотический штамм *E. coli M-17*. Посевной материал выращивали на жидкой глюкозо-минеральной среде М-9. Культивирование проводили в колбе на лабораторной качалке при 180 мин$^{-1}$ и температуре 37 ^{o}C до выхода культуры на стационарную фазу роста, что контролировали спектрофотометрически (длина волны 540 нм).

Для оценки влияния карбоновых кислот был проведен тест «растет-не растет». Процедура данного метода состояла в следующем. В пробирки вносили по 1 мл растворов экзометаболитов до конечной концентрации 0,1, 10, 50, 500, 1000 и 10000 нг/мл, а затем добавляли по 1 мл культуры, разведенной жидкой минимальной средой М-9. Засеянные пробирки инкубировали при 37 ^{o}C. Результаты оценивали через 22 часа.

В качестве положительного контроля (K^+) использовали БАД метабиотик «Актофлор-С». Первоначально была определена его минимальная действующая концентрация, равная 0,25 мкг/мл. Известно, что данный препарат оказывает стимулирующее действие на пробиотические штаммы – представителей нормобиоты. В состав препарата входит комплекс бактериальных экзометаболитов, включающий карбоновые кислоты и их соли (янтарная кислота, D,L-молочная кислота, натрия формиат, натрия ацетат). В качестве отрицательного контроля использовали культуру без добавления экзометаболитов.

В работе было исследовано действие 24 карбоновых кислот и их солей (см. табл. 1). В результате были выделены группы стимуляторов и нейтрально действующих экзометаболитов, ингибиторов среди исследованных соединений не выявлено.

Таблица 1.

Влияние карбоновых кислот и их солей на пролиферативную активность штамма *E. coli* М-17

Карбоновые кислоты и их соли			
№ п/п	**Стимуляторы роста штамма E. coli M-17**	**№ п/п**	**Нейтрально действующие на рост штамма E. coli M-17**
1	Яблочная кислота	1	Винная кислота

Карбоновые кислоты и их соли			
№ п/п	Стимуляторы роста штамма E. coli M-17	№ п/п	Нейтрально действующие на рост штамма E. coli M-17
2	Пировиноградная кислота	2	Глутаровая кислота
3	Фумаровая кислота	3	Лимонная кислота
4	Масляная кислота	4	Муравьиная кислота
5	Янтарная кислота	5	Уксусная кислота
6	Молочная кислота	6	Пропионовая кислота
7	Валериановая кислота	7	ГАМК
8	Изовалериановая кислота	8	D,L-лактат
9	Натрия сукцинат	9	Натрия пропионат
10	L-лактат	10	3-оксимасляная кислота
11	Натрия формиат	11	Малеиновая кислота
12	Натрия ацетат		
13	Натрия гамма-аминобутират		

Эффективность действия соединений на рост культуры также оценивали морфометрическим методом. Для этого культуру в оптимальной концентрации высевали на чашки Петри с агаризованной средой М-9, содержащей карбоновые кислоты в конечной концентрации 20 мкг/мл. Чашки инкубировали при 37 °С в течение 50 часов. В качестве контроля использовали среду без внесения метаболитов.

После инкубации определяли число и средний диаметр колоний на контрольных чашках и чашках с добавками, рассчитывали индекс площади колоний:

$$ИП = \frac{S_{(опыт)} + S_{(контроль)}}{S_{(контроль)}} \times 100\%$$

где ИП – индекс площади, %;

$S_{(опыт)}$ и $S_{(контроль)}$ – средние площади на среде без добавок (контроль) и с добавлением экзометаболитов, мм^2.

Контрольное значение ИП принимали за 100%, все остальные ИП выражали в процентах к контролю. О величине и направленности действия испытуемых соединений судили по значению:

$$\Delta ИП = ИП_{опыт} - ИП_{контроль}\ (\%)$$

Данные, полученные в ходе работы, представлены в табл. 2. Так как ΔИП для ряда исследованных кислот оказался положительным, можно судить об их стимулирующем эффекте.

Таблица 2.

Средняя площадь и индекс площади колоний *E. coli M-17*, при действии различных карбоновых кислот

№ п/п	Карбоновая кислота	$S_{(контроль)}$, мм^2	$S_{(опыт)}$, мм^2	ИП, %	ΔИП
1	Янтарная	5,94	9,62	261,95	161,95
2	Молочная	5,94	8,95	250,67	150,67
3	Пировиноградная	5,94	11,04	285,96	185,96
4	Яблочная	6,12	8,29	235,46	135,46
5	Изовалериановая	6,12	8,11	232,61	132,61

Данные, полученные ранее при морфометрическом исследовании роста эксплантов селезенки крыс, показали, что практически все алифатические кислоты, за исключением уксусной, оказывают положительное влияние на пролиферацию клеток. Три карбоновые кислоты – молочная, яблочная и муравьиная, практически не влияли на рост эксплантов [1].

При сравнении полученных экспериментальных и литературных данных, можно отметить ряд кислот (пировиноградная, масляная, изовалериановая), оказывающих стимулирующее действие на пролифера-

цию как бактериальных клеток, так и клеток в органотипических тканях. Муравьиная кислота в обоих случаях не проявила значительного влияния.

Выводы

Проанализировано действие 24 карбоновых кислот и их солей на пролиферативную активность штамма *E. coli M-17*. Получен ряд соединений – стимуляторов данного штамма. Выявлены карбоновые кислоты, оказывающие, положительное влияние на рост не только клеток нормобиоты, но и на клетки органотипических тканей.

На следующем этапе работы планируется изучение влияния КК на рост других представителей нормобиоты, таких как *Lactobacillus spp*. и *Enterococcus spp*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахитов Т. Я. Влияние карбоновых кислот – метаболитов микробиоты кишечника на пролиферативную активность клеток организма хозяина в органотипических культурах тканей / Т. Я. Вахитов, Н. И. Чалисова, С. И. Ситкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2015 – №12(123) – С. 71-79.

2. Вахитов Т. Я. Концепция суперорганизма в биологии и медицине / Т. Я. Вахитов, С. И. Ситкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2014 – №7(107) – С. 72-85.

3. Полевая Е. В. Штаммоспецифические особенности в составе и динамике карбоновых кислот при выращивании бактерий Escherichia coli и Salmonella enteritidis / Е. В. Полевая, Т. Я. Вахитов, Е. П. Яковлева // Научный журнал КубГАУ. – №77(03). – 2012.

4. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот // Современная медицинская наука.- 2013.- № 1-2. – С. 21-50.

5. Hamer H.M. Review article: the role of butyrate on colonic function / H. M. Hamer, D. Jonkers, K. Venema et al // Aliment. Pharmacol. Ther.- 2008.- Vol. 27. – P. 104-119.

SUMMARY

THE IMPACT OF CARBOXYLIC ACID ON THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF NORMOBIOTA

Tatyana M. Trashkova, 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The impact of carboxylic acid upon probiotic strain *Escherichia coli M-17* growth was studied. The series of tested carboxylic acids are shown to have a stimulating effect upon the strain. Identified stimulant substances that act as probiotic bacteria proliferation strains of normobiota and organotypic tissue cells

Keywords: *exometabolites, carboxylic acids, probiotic strains, proliferative activity, normobiota.*

REFERENCES

1. Vakhitov T. Ya. Impact of carboxylic acids – intestinal microbiota metabolites on the proliferative activity of the cells of the host organism in organotypic tissue cultures / T. Ya. Vahitov, N. I. Chalisova, S. I. Sitkin // Experimental & Clinical Gastroenterology – 2015 – №12 (123) – P. 71-79.

2. Vakhitov T. Ya. The superorganism concept in biology and medicine / T. Ya. Vakhitov, S. I. Sitkin // Experimental & clinical gastroenterology. – 2014. – №7(107) – P. 72-85.

3. Polevaya E. V. Strain specific reatures of the composition and dynamics of the carboxylic acid during cultivation Escherichia coli and Salmonella enteritidis / E. V. Polevaya, T. Ya. Vakhitov, E. P. Yakovleva // Scientific journal KubSAU – №77(03). – 2012.

4. Shenderov B.A. The targets and the effects of short-chain fatty acids // Modern medical science – 2013. – № 1-2. – P.21-50.

5. Hamer H.M. Review article: the role of butyrate on colonic function / H. M. Hamer, D. Jonkers, K. Venema et al // Aliment. Pharmacol. Ther.- 2008.- Vol. 27. – P. 104-119.

КАРОТИНОИДСИНТЕЗИРУЮЩИЕ ГОМОБИОТИЧЕСКИЕ ДЛЯ КУР ПРОБИОТИЧЕСКИЕ БАКТЕРИИ

Чернявская Е.Ф., м.н.с., Монич Е.В., студ. 5-го курса
Руководитель: **Белясова Н.А.,** канд. биол. наук, доц.
Белорусский государственный технологический университет, 220006,
Минск, ул. Свердлова 13а, Беларусь

E-mail: chernyavskaya@belstu.by

Из помета цыплят выделены пигментированные бактерии, характеризующиеся высоким уровнем продукции каротиноидов.

Среди отобранных бактерий пробиотически ценными свойствами обладают 4 штамма, которые демонстрируют антагонистическую активность по отношению к санитарно-показательным бактериям, способны к росту при 42ºС и высоким уровнем образования каротиноидов. Для одного изолята (штамм р8.2) изучена природа каротиноидов, он будет использован в качестве основы гомобиотического для кур пробиотического препарата.

Ключевые слова: *пробиотик, каротиноиды, гомобиотические бактерии, зеаксантин.*

Птицы очень чувствительны к недостатку витаминов в кормах, что связано с их биологическими особенностями – высокой скоростью роста, быстрым продвижением корма по желудочно-кишечному тракту, недостаточным эндогенным синтезом этих веществ и ограниченным всасыванием их в пищеварительном тракте. В условиях промышленного птицеводства часто регистрируется недостаточность витамина А и его предшественников - каротиноидов [1]. Поэтому для нормального метаболизма, продуктивности, поддержания на оптимальном уровне функциональной активности иммунной системы в рацион птиц приходится вводить витамин А и каротиноиды в сбалансированных количествах. Кроме очевидной А-провитаминной активности, каротиноиды также вовлекаются в другие защитные механизмы:

- благодаря наличию сопряженных двойных связей, ингибируют образование свободных радикалов, предупреждая их негативное действие на организм;
- обеспечивают защиту от ультрафиолетового излучения, так как могут трансформировать энергию УФ-света в видимый свет, что проявляется в явлении флуоресценции;
- выступают в роли антиоксидантов, защищая чувствительные ткани и лабильные соединения от окисления. Антиоксидантные свойства многих каротиноидов обусловливают их радиопротекторное, антимутагенное, иммуномодулирующее, противоинфекционное, антиканцерогенное действие [2].

В настоящее время все большую популярность завоевывает стратегия замены в рационе с/х животных, в том числе кур, биологически активных веществ на их продуценты – микроорганизмы, которые способны обеспечить в желудочно-кишечном тракте бесперебойный синтез подобных веществ.

Целью настоящего исследования является выделение гомобиотических для кур микроорганизмов с пробиотическим потенциалом, способных продуцировать каротиноиды.

Экспериментальная часть.

Объектами исследования выступали пробиотически ценные пигментированные бактерии, выделенные из помета цыплят, а также синтезируемые ими каротиноиды.

Выделение, инкубирование и хранение бактерий осуществляли в питательном бульоне (ПБ) и на питательном агаре (ПА).

Основные морфологические и физиолого-биохимические свойства выделяемых бактерий, такие как морфология клеток, температурные оптимумы роста, антибиотикорезистентность и антагонистические свойства по отношению к санитарно-показательным штаммам, определяли стандартными методами [3].

Для выделения и идентификации каротиноидов использовали модифицированный метод Хандла [4], в который введена дополнительная стадия механического разрушения клеток. Анализ каротиноидов осуществляли с помощью спектрофотометрии, тонкослойной хроматографии и ИК-спектрометрии.

Для увеличения среди изолятов относительного содержания каротиноидсинтезирующих микроорганизмов с привлекательными свойствами использовали следующие элективные условия: облучение коротковолновым

ультрафиолетом и пастеризацию, а также сочетание этих факторов. УФ-обработка должна была обеспечить инактивацию непигментированных микроорганизмов, которые гораздо более чувствительны к фотодинамическому действию ультрафиолета, чем пигментированные формы. Пастеризацию применяли для выделения устойчивых к нагреванию форм, среди которых интерес вызывают спорообразующие бактерии, чье широкое использование в качестве пробиотиков обусловлено удобством хранения и повышенной жизнеспособностью.

Из трех проб помета цыплят контрольного птичника Смолевической птицефабрики в мае 2014 года выделено в виде чистых культур 78 штаммов пигментированных бактерий и дрожжей. Все выделенные пигментированные микроорганизмы проанализированы по морфологическим и физиолого-биохимическим признакам, на основании которых можно судить об их пробиотическом потенциале. Наиболее перспективными пробиотическими бактериями, продуцирующими каротиноиды, являются представители штаммов: p8.2, ufp16.3, KII35.1.2.4, p35.4. Они отобраны на основании следующих, важных для пробиотиков, свойств:

− антагонистической активности по отношению к санитарно-показательным условно-патогенным бактериям (*Salmonella abony* ATCCBAA-2162 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538);

− температурному оптимуму роста 42°С, (температура организма курицы);

− чувствительности к ряду антибиотиков: тетрациклину, канамицину, стрептомицину. Эти антибиотики в настоящее время уже не используются в терапии заболеваний кур, но могут оказаться полезными в качестве селективных маркеров при генетическом обмене.

Морфологически они представляют собой грамотрицательные палочки, бактерии одного из штаммов (p8.2) содержат в клетках включения, предположительно, β-гидрооксибутират. Колонии имеют окраску от желтой (KII35.1.2.4) до ярко оранжевой (p8.2, ufp16.3, p35.4). Накопление пигментов клетками штаммов ufp16.3, KII35.1.2.4, p35.4 увеличивалось при культивировании бактерий на свету, в то время как бактерии штамма p8.2 демонстрировали конститутивность синтеза оранжевого пигмента, что позволяет использовать его в качестве пробиотического препарата в желудочно-кишечном тракте кур.

Используя модифицированный метод Хандла установили, что наибольшим удельным выходом каротиноидов характеризуются бактерии штамма p8.2. (табл. 1), превосходящие коллекционные дрожжи *Rhodotorula mucilaginosa* по этому признаку.

Таблица 1.

Содержание каротиноидов в клетках выделенных микроорганизмов

Штамм	**Сухая клеточная масса m, мг**	**Оптическая плотность при 440 нм**	**Количество каротиноидов К, мкг/г с.в.**
kII 35.1.2.4	17	0,090	318±47,7
ufp 16.3	74	0,157	127±19,1
p 8.2	24	0,159	398±59,7
p 35.4	37	0,112	182±27,3
R. mucilaginosa	63	0,130	124±18,6

Спектрофотометрический анализ выделенных из клеток штамма p8.2 пигментов показал наличие характерных для каротиноидов полос поглощения, что является одним из наиболее точных показателей, используемых при идентификации этих веществ (рис.1) [5].

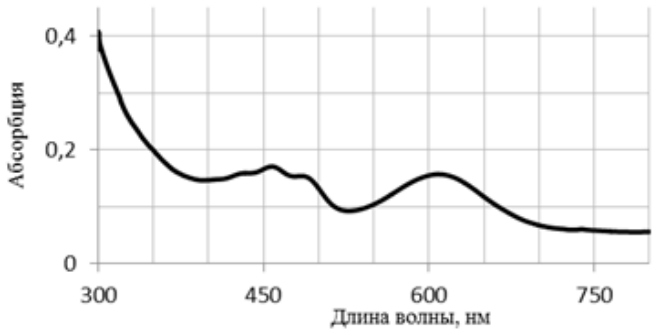


Рис. 1. Спектр поглощения каротиноидов, продуцируемых бактериями штамма p8.2

Следующей задачей исследовательской работы являлась идентификация каротиноидов, синтезируемых бактериями штамма р8.2. Для этого использовали тонкослойную хроматографию и ИК спектроскопию.

Поскольку каротиноиды очень чувствительны к видимому свету, их выделение и хроматографический анализ проводили в темноте с использованием красной лампы. В качестве подвижной фазы использовали смесь гексан – изопропиловый спирт (80:20). В результате на хроматограмме зарегистрировано одно пятно желтого цвета, значение R_f которого составляло 0,69.

Для установления химической природы каротиноидов разделенную зону соскоблили с пластинки, вещество элюировали из сорбента изопропиловым спиртом и после фильтрации и испарения спирта проанализировали структуру с помощью ИК-Фурье спектрометра (рис. 2).

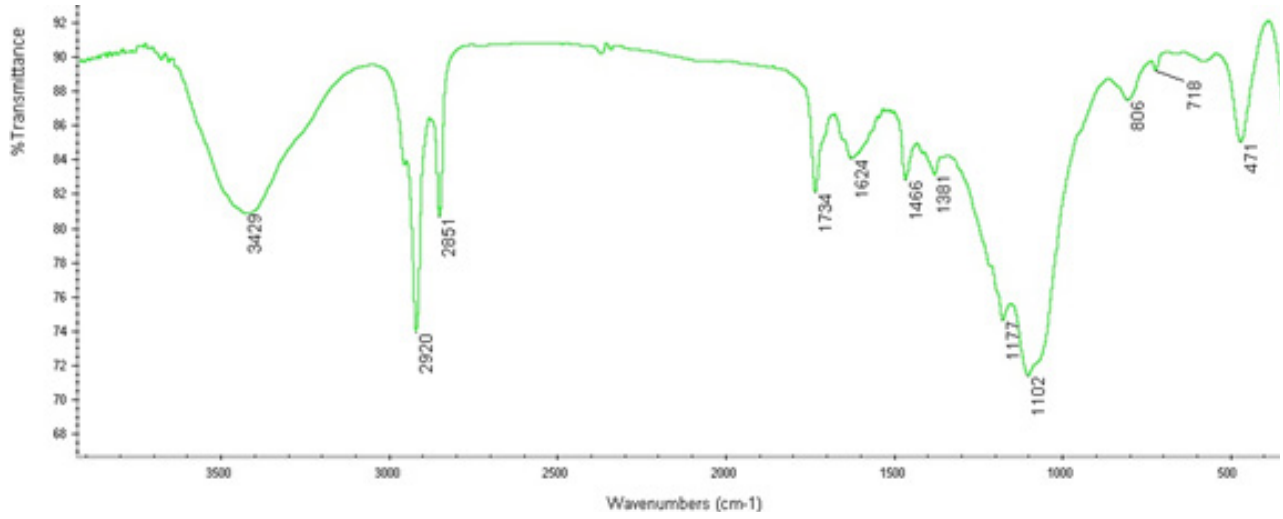


Рис. 2. ИК-спектр каротиноидов, синтезируемых бактериями штамма р8.2

По справочным данным [6] полосы поглощения в области 3429 $см^{-1}$ характерны для внутри- и межмолекулярных водородных связей, а также для О-Н связей. Широкая область поглощения 3000-2840 $см^{-1}$ характеризуется ковалентным колебанием С-Н связи. Основной вклад в структуру вещества вносят именно С-Н связи, поскольку их полоса поглощения имеет наибольшую интенсивность.

Ярко выраженная полоса поглощения при 1734 $см^{-1}$ свидетельствует о присутствии в составе кислородсодержащих фрагментов, а именно карбонильные или карбоксильные группы. Сопряженная полиеновая структура характеризуется областью поглощения 1660-1600 $см^{-1}$. На приведенном ИК-спектре интенсивные полосы поглощения при 1466 и 1381 $см^{-1}$ характерны для валентных колебаний С-С связей метильных групп CH_3, CH_2CH_3.

Поскольку ИК-спектроскопия показала наличие карбоксильных или карбонильных групп, то синтезируемые бактериями р8.2 каротиноиды следует отности к ксантофиллам. Сопоставляя с литературными данными значение R_f и максимумов поглощения видимого света [7] можно предположить, что бактерии штамма р8.2 синтезируют зеаксантин.

Проведенные токсикологические исследования показали, что бактерии штамма р8.2 нетоксичны и непатогенны.

Выводы

Выделены гомобиотические для кур бактерии штамма р8.2, характеризующиеся пробиотическими свойствами и высоким уровнем продукции ксантофиллов, предположительно зеаксантина. Отобранные бактерии могут быть использованы для создания пробиотического препарата, обладающего А-провитаминной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Востикова С.М. Влияние природных каротиноидов на витаминный и минеральный состав тканей и органов кур-несушек, пигментацию желтка: автореф. дис. …уч. степ. конд. биол. наук: 03.01.04/ С.М. Востикова. – Курск 2010. – 26 с.

2. Кузьменнский, А. В. Цитология и генетика / А. В. Кузьменнский. – Москва: Мир. – 2007. – С. 34-43.

3. Нетрусов А.И. Практикум по микробиологии: уч. пособие для студентов высших учебных заведений / Нетрусов А.И. [и др.] // М.: Академия. – 2005. – 608 с.

4. Hundle, B.S. Carotenoids of *E. herbicola* and an *E. coli* HB101 strain carrying the *E. herbicola* carotenoid gene cluster / B. S. Hundle [et al.] // J. Photochemistry and photobiology. – 1991. – Vol. 54. – P. 89-93.

5. Бриттон, Г. Биохимия природных пигментов / Г. Бриттон; под ред. М.Н. Запрометова. – Минск: Мир, 1986. – 442 с.

6. Тарасевич, Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы / Б. Н. Тарасевич // МГУ имени М. В. Ломоносова, химический факультет [Электронный ресурс], кафедра органической химии. – 2012. – Режим доступа: http://www.chem.msu.su/rus/teaching/tarasevich/Tarasevich_IR_tables_29-02-2012.pdf. – Дата доступа: 04.05.2015.

7. Cazes, J. Encyclopedia of chromatography / J. Cazes. – New York, 2001. – 940 p.

SUMMARY

HOMOBIOTIC CHICKEN PROBIOTIC BACTERIA, WHICH SYNTHESIZE CAROTENOIDS

Chernyavskya EF, junior researcher, Monich EV, stud. 5th year

Belarusian State Technological University, 220006, Minsk, st. Sverdlov 13a, Belarus

Pigmented bacteria with high level of production of carotenoids, were isolated from litter chickens.

Four pigmented strains among the selected bacteria demonstrate antagonistic activity against sanitary indicative bacteria, capable of growing at 42ºC and have high level of carotenoid formation, possess probiotically value. For one isolate (strain p8.2) the nature of carotenoids was studied. It will be used as a basis for chickens homobiotic probiotic preparation.

Keyword: probiotic, carotenoids, homobiotic bacteria, zeaxanthin.

REFERENCES

1. Vostikova SM Influence of natural carotenoids to vitamin and mineral composition of the tissues and organs of laying hens, egg yolk pigmentation: Author. Dis. ... Ouch. step. cond. biol. Sciences: 03.01.04 / SM Vostikova. – Kursk 2010. – 26.

2. Kuzmennsky AV Cytology and Genetics / AV Kuzmennsky. – Moscow: Mir. – 2007 – S.34-43.

3. Netrusov AI Workshop for Microbiology: St. manual for students of higher educational institutions / Netrusov AI [et al.] // M .: Academy. – 2005. – 608 p.

4. Hundle, B.S. Carotenoids of E. herbicola and an E. coli HB101 strain carrying the E. herbicola carotenoid gene cluster / BS Hundle [et al.] // J. Photochemistry and photobiology. – 1991. – Vol. 54. – P. 89-93.

5. Britton, D. Biochemistry of natural pigments / G. Britton; ed. MN Zaprometova. – Minsk World, 1986. – 442.

6. Tarasevich, B.N. IR spectra of the main classes of organic compounds. Reference / B.N. Tarasevich // Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry [electronic resource], Department of Organic Chemistry. – 2012. – Access: http://www.chem.msu.su/rus/teaching/tarasevich/Tarasevich_IR_tables_29-02-2012.pdf. – Date of access: 04.05.2015.

7. Cazes, J. Encyclopedia of chromatography / J. Cazes. – New York, 2001. – 940 p.

АДГЕЗИЯ И ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК НА КОМПОЗИТНЫХ ПЛЕНКАХ ХИТОЗАНА, ДОПИРОВАННЫХ НАНОВОЛОКНАМИ ХИТИНА

Черняков Д.Д., асп. 3 года обучения

Руководители: **Скорик Ю.А.**, д-р. хим. наук, доц.;

Петрова В.А., науч. сотр., **Кирошка В.В**., канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail**:* Daniel.chernyakov@gmail.com

Получены композитные пленки хитозана, допированные нановолокнами хитина, на которых исследованы процессы адгезии, характера распластывания, структурной организации цитоскелета и пролиферации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга.

Ключевые слова: *хитозан, хитин, тканевая инженерия, биополимерные внеклеточные матрицы.*

Интенсивное развитие клеточных технологий, применяемых в области регенеративной медицины, требует разработки новых материалов, которые могут служить субстратами для культивирования клеток. Основные принципы данного подхода заключаются в разработке и применении при имплантации в поврежденный орган или ткань носителей донорских клеток из материалов, которые способны рассасываться в организме человека после полного заживления раны без осложнений и интоксикации организма продуктами распада. В настоящее время в качестве таких подложек используют биоразлагаемые синтетические и природные полимеры [1,2].

В качестве клеточного компонента биоинженерных конструкций наиболее перспективным является использование мезенхимальные стромальные клетки, которые способны к направленной мультилинейной дифференцировке. МСК относятся к классу соматических стволовых клеток и характеризуются способностью к самоподдержанию и дифференцировке в клетки тканей мезодермального происхождения [3,4].

Настоящая работа посвящена исследованию адгезии, характера распластывания, структурной организации цитоскелета и пролиферации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) на полученных пленках хитозана, содержащих нановолокна хитина.

Экспериментальная часть

В данной работе использовали фракцию α-хитина с размером частиц 0.1-0.2 мм. Для формирования композитных пленок использовали крабовый хитозан со степенью дезацетилирования СД=80 % и ММ=80 000 и 160 000 (ХЗ-80 и ХЗ-160 соответственно). Из композитных растворов хитозана с содержанием нановолокна хитина (нано-ХИТ), были получены пленки методом сухого формования путем отлива из фильеры на стеклянной подложке с последующей сушкой при комнатной температуре (толщина пленки 30-40 мкм).

Образцы пленок серии «А», были получены из ХЗ-160, выдержаны в вакууме при 60°С в течение 6-ти суток (солевая форма), содержали 0, 1, 3 и 5% нано-ХИТ (образцы А0%, А1%, А3%, А5%). Пленки серии «В» получены из ХЗ-160, переведены в основную форму, содержали 0, 1, 3 и 5% нано-ХИТ (образцы В0%, В1%, В3%, В5%). Пленки серии «С» получены из ХЗ-80, переведены в основную форму, содержали 0, 1, 3 и 5 % нано-ХИТ (образцы С0%, С1%, С3%, С5%).

Для культивирования МСК использовали клетки КМ 20-ти дневных крыс линии Вистар. Полимерные пленки размером 1,2×1,2 см предварительно стерилизовали УФ излучением с λ=254 нм в течение 30 мин, затем помещали в 24-луночный планшет и выдерживали с культуральной жидкостью в течение 24 ч при 37°С, 5% CO_2 и абсолютной влажности. После чего производили замену среды и вносили клетки для культивирования в концентрации 0,7-1,0× 10^5 клеток/мл. Для визуализации актинового цитоскелета МСК КМ после 2-х суток культивирования на матрицах использовали метод флуоресцентного окрашивания. Прижизненную морфологию клеток определяли с помощью инвертированного флуоресцентного микроскопа на 2-е сутки.

Для оценки поведения клеток на полученных матричных материалах была исследована морфология МСК КМ, площадь распластывания, состояние цитоскелета и динамика пролиферации в условиях культивирования на матрицах групп А, В, С.

При культивировании МСК КМ на пластике (рис. 1, А и В Control) морфология клеток представлена полигональной, веретеновидной и фибробластоподобной формой с равномерным пространственным расположением филаментов актинового цитоскелета по всему объему цитоплазмы.

Форма МСК КМ при их взаимодействии с пленками А0% и А5% была полигональной и веретеновидной формы с многочисленными отростками, т.е. аналогична таковой при культивировании на пластике. При этом пучки микрофиламентов актинового цитоскелета имели равномерную пространственную организацию. При культивировании на матрицах А1% и А3% было отмечено наличие клеток округлых форм малого размера и сильно вытянутых палочковидных с многочисленными отростками. В клетках этих форм отмечается перераспределение нитей актина от периферии к центру.

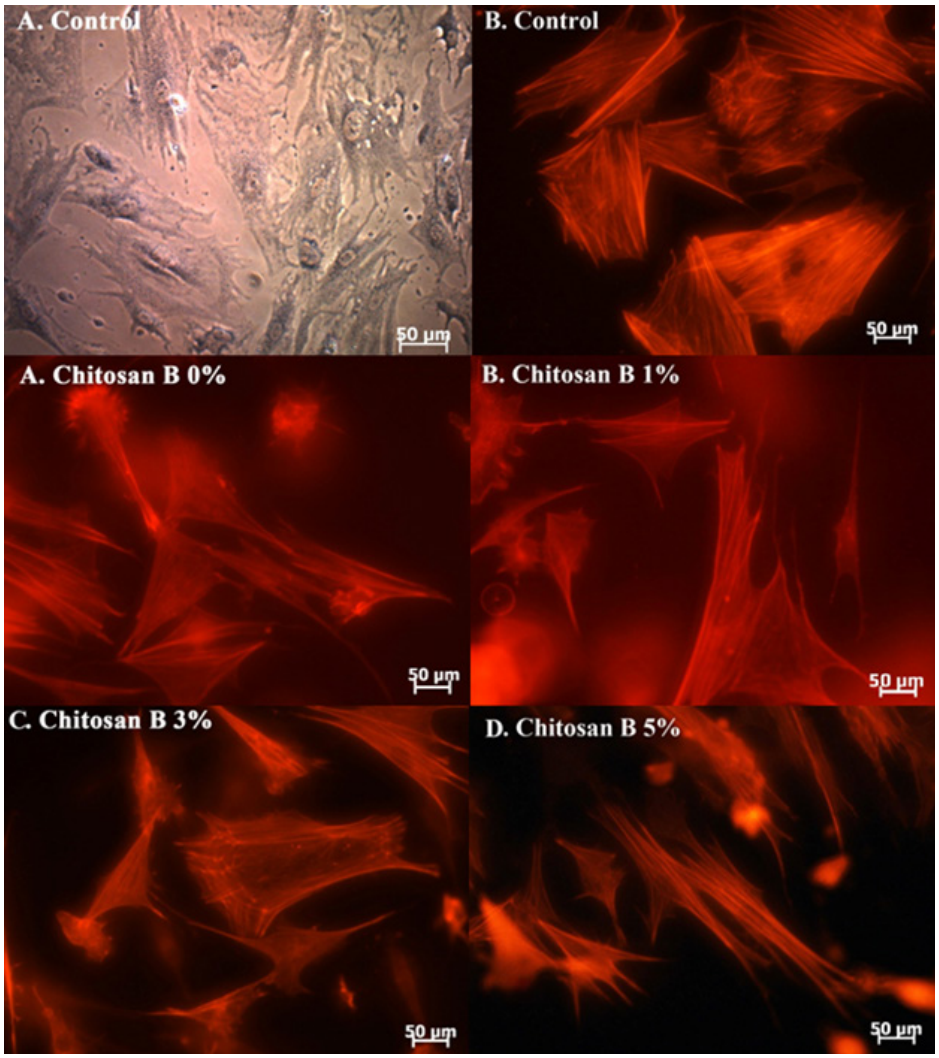


Рис. 1. Морфология клеток линии МСК КМ после 2-х суток культивирования на пластике (A, B Control) и на матрицах серии «B»

В группе «B» форма МСК КМ имела полигональную, веретеновидную и треугольную (звездчатую) форму с отростками, что является характерным для культивирования МСК КМ на пластике. При этом распределение микрофиламентов актина было равномерно по всему объему клетки (рис. 1, A, B, C и D). *Анализ скорости пролиферации показал, что динамика роста МСК КМ на матрицах* B1%, B3%, B5% сопоставима с контролем.

В группе «C» форма МСК КМ имела полигональную, фибробластоподобную и веретенообразную форму с равномерным пространственным распределением актиновых филаментов. При культивировании МСК КМ на матрицах C1% и C3% наблюдались также МСК КМ округлой формы. Динамика пролиферации МСК КМ на матрицах группы «C» была в 1,5-2 раза ниже контроля и не зависела от концентрации нано-Хит. Минимальный индекс пролиферации МСК КМ в этой группе обнаружен в условиях культивирования МСК КМ на матрицах группы C3%.

Выводы

Модификация хитозана путем введения нано-волокон хитина (от 1 до 5%) при использовании хитозана разной ММ (80 000 и 160 000), подвергнутого термообработке или депротонированию аминогрупп, позволило получить биополимерные матрицы с широким диапазоном свойств, которые позволяют определенным образом изменять архитектонику цитоскелета МСК КМ, управлять основными клеточными характеристиками – адгезией, распластыванием и пролиферацией клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suh J. K. F., Matthew H. W. T. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. Biomaterials. 2000; 21: 2589-2598.

2. Kiroshka V.V., Yurchuk T.A., Repin N.V., Petrova V.A., Gofman I.V., Skorik Y.A., Kiroshka E.V., Bondarenko T.P. Adhesion, growth, and proliferation of endothelial cells on biopolymer extracellular film matrices. Bulletin of experimental biology and medicine. 2014; 158: 153-158.

3. Choi S.H., Jung S.Y., Yoo S.M., Asahara T., Suh W., Kwon S.M., Baek S.H. Amine-enriched surface modification facilitates expansion, attachment, and maintenance of human cardiac-derived c-kit positive progenitor cells. International journal of cardiology. 2013; 168: 100-107.

4. Gao J., Yao J. Q., Caplan A. I. Stem cells for tissue engineering of articular cartilage. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine. 2007; 221: 441-450.

SUMMARY

CELLS ADHESION AND PROLIFERATION ON COMPOSITE CHITOSAN FILMS DOPPED WITH CHITIN NANO-WHISKERS

Chernyakov D.D., 3rd year PhD student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Chitosan composite films doped with chitin nano-whiskers were prepared; the adhesion, spreading, proliferation and cytoskeleton structural organization of the mesenchymal bone marrow stromal cells were investigated.

Keywords: chitosan, chitin, tissue engineering, biopolymer extracellular matrices.

REFERENCES

1. Suh J. K. F., Matthew H. W. T. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. Biomaterials. 2000; 21: 2589-2598.

2. Kiroshka V.V., Yurchuk T.A., Repin N.V., Petrova V.A., Gofman I.V., Skorik Y.A., Kiroshka E.V., Bondarenko T.P. Adhesion, growth, and proliferation of endothelial cells on biopolymer extracellular film matrices. Bulletin of experimental biology and medicine. 2014; 158: 153-158.

3. Choi S.H., Jung S.Y., Yoo S.M., Asahara T., Suh W., Kwon S.M., Baek S.H. Amine-enriched surface modification facilitates expansion, attachment, and maintenance of human cardiac-derived c-kit positive progenitor cells. International journal of cardiology. 2013; 168: 100-107.

4. Gao J., Yao J. Q., Caplan A. I. Stem cells for tissue engineering of articular cartilage. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine. 2007; 221: 441-450.

СОРБЦИОННАЯ ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СОРБЕНТАХ И МЕМБРАННЫХ МОДУЛЯХ

Яштубаева А.Д., студ. 4 курса

Руководитель: **Глазова Н.В**., канд. хим. наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail*:* anastasiya.yashtubaeva@pharminnotech.com

Изучен гельхроматографический состав экстракта гиалуронидазы. Исследована сорбция гиалуронидазы на различных макропористых сорбентах, а также изучены условия ее десорбции. Проведен подбор мембранных модулей для концентрирования элюата гиалуронидазы.

Ключевые слова: *экстракт, гиалуронидаза, сорбционная очистка, гельхроматография, мембранный модуль.*

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.

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, а также является неблагоприятной технологией с точки зрения безопасности жизнедеятельности. Руководством ООО «Самсон-Мед» было принято решение перевести производство гиалуронидазы с метода осаждения органическим растворителем на высокоэффективную современную ионообменную технологию. Целью разработки является подбор оптимальных сорбентов для выделения и очистки гиалуронидазы.

Экспериментальная часть

Объектом исследования является препарат «Лидаза», производства ООО «Самсон-Мед», и заводской экстракт гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота.

Использованы макропористые сорбенты КУ-23 и С-160. Характеристики сорбентов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатель	Сорбент	
	С-160	**КУ-23**
Матрица	полистирольная макропористая	макропористая
Функциональные группы	сульфокатионит	сульфокатионит
Содержание влаги, %	35-40	50–70
Коэффициент набухания	1,4	1,5
Удельный объем набухшего катионита в воде в Н-форме, не более (мг/г)	3,8	3,8
Полная обменная емкость в статических условиях, мг.экв/г	4.8	4.8
Обменная емкость в динамических условиях, г.экв/м	400	400
Удельная поверхность пор, $м^2/г$	483	30–40

КУ-23 является отечественным макропористым сульфокатионитом на основе стирола и дивинилбензола, а сульфокатионит С-160 фирмы «Purolite» представляет собой аналог КУ-23, полученный с использованием других условий синтеза на основе сверхсшитого полистирола [1].

В работе проведено сравнительное исследование сорбционных свойств КУ-23, который уже использовался на заводе для комплекса ферментов, выделяемых из поджелудочной железы, и его сверхсшитого аналога С-160.

Подготовку сорбентов проводили обычной кислотно-щелочной обработкой.

В качестве методов 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].

Проведён гельхроматографический анализ экстракта гиалуронидазы и элюата после очистки на С-160. Для исследования был взят сефадекс G-75 производства фирмы «Sigma».

Гельхрамотографию проводили на колонке с размерами d×H = 1×22 см, предварительно уравновешенной очищенной водой. Для исследования на колонку наносили 0,5 мл экстракта или элюата гиалурони-

дазы. Была определена гиалуронидазная активность фракций, отобранных после гельхроматографии, и количественное содержание углеводов в них [2].

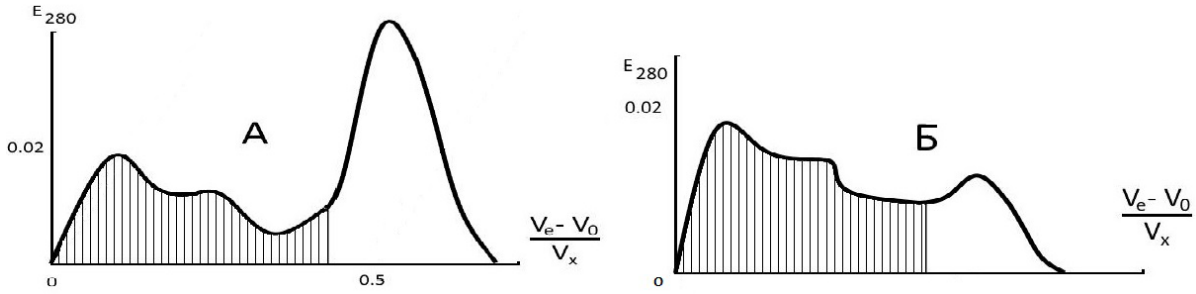


Рис. 1. Гельхроматографический анализ: А – экстракта гиалуронидазы, Б – элюата

Как видно из рис 1.а, экстракт является многокомпонентной системой. Заштрихованная часть – фракция, обладающая гиалуронидазной активностью. Помимо гиалуронидазы в экстракте содержатся различные белки, меньшей молекулярной массы и углеводы.

Очистка экстракта проводилась на колонке с макропористым сорбентом С-160, размеры колонки составляли d×H = 0.6×10 см, $W_{раб}$ = 100 мл/(см²×час). После сорбции колонка промывалась, подбирался элюент.

Гельхроматографический анализ элюата гиалуронидазы после десорбции показывает, что в нем существенно снизилось содержание низкомолекулярных белковых примесей, а значит, в процессе сорбции гиалуронидазы произошла ее частичная очистка от них (рис.1.б).

Для дальнейшего концентрирования и очистки от солей полученных элюатов гиалуронидазы был использован метод ультрафильтрации в тангенциальном потоке с использованием мембранных модулей Vivaflow с номинальным отсечением по молекулярной массе до 5 кДа. В элюатах проверялся общий белок, активность фермента и наличие солей. Показано, что процент соли в концентрате соответствует показателю по ФС [3].

Выводы

Применение сорбционно-хроматографического метода в комплексе с очисткой и концентрированием на мембраных установках позволило получать концентрат гиалуронидазы высокой степени чистоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цюрупа М.П. Сверхсшитые полистирольные сетки с предельными степенями сшивания и их сорбционная активность / М.П. Цюрупа, З.К. Блинникова, В.А. Даванков. – ЖФХ, 84/10, 2010. – 1937-1942 с.

2. Григорьев К. А. Разработка и оптимизация технологии выделения и очистки лидазы с созданием программного обеспечения процесса: дипломная работа / К.А. Григорьев. – СПб.: 2015. – 90 с.

3. ФС 42-2606-93, – Рег. уд. № 71/145/13.

4. Сальникова С.А. Сорбционно-хроматографическая очистка ДНК-азы и цитохрома С в технологии получения фармацевтической композиции: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / С.А. Сальникова. – СПб.: 2014. – 147 с.

SUMMARY

SORPTION PURIFICATION AND CONCENTRATION OF HYALURONIDASE ON DIFFERENT SORBENTS AND MEMBRANE MODULES

Yashtubaeva A.A., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,

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

The composition of the hyaluronidase extract was studied with gel chromatography. Was investigated adsorption of hyaluronidase at different macroporous sorbents and the conditions of its desorption have been studied. Was held the selection of the membrane modules for concentrate the eluate hyaluronidase.

Keywords: extract, hyaluronidase, sorption clearing, gel chromatography, the membrane module.

REFERENCES

1. Tsyurupa M.P. Hypercrosslinked polystyrene grid to limit the degree of crosslinking and their sorption activity / M.P. Tsyurupa, Z.K. Blinnikova, V.A. Davankov. – Russian Journal of Physical Chemistry, 84/10, 2010. – 1937-1942.

2. Grigoriev K.A. Development and optimization of technologies for isolation and purification of Lydasum with software development process: graduate work / K.A. Grigoriev. – SPb .: 2015. – 90.

3. Pharmacopoeial monograph 42-2606-93, – Reg. sp. № 71/145/13.

4. Salnikova S.A .Sorption chromatographic purification of DNA-ase and cytochrome C in the technology of a pharmaceutical composition: the dissertation for the degree of candidate of pharmaceutical sciences / S.A. Salnikova. – SPb .: 2014. – 147.

EXPANDING LIFE'S HORIZONS

BIOCAD - ведущая в России инновационная компания, объединившая научно-исследовательский центр мирового уровня, ультрасовременное фармацевтическое и биотехнологическое производство, доклинические и международные клинические исследования, соответствующие современным стандартам

- 1000 СОТРУДНИКОВ
- 300 НАУЧНЫЙ РАБОТНИКОВ
- 3 СОВРЕМЕННЫХ R&D ЦЕНТРА

МЫ ЖДЕМ ИМЕННО ТЕБЯ, ЕСЛИ ТЫ:

- обладаешь широким кругозором;
- постоянно находишься в поиске новых решений;
- нестандартно мыслишь;
- умеешь работать в команде;
- непрерывно саморазвиваешься;
- владеешь английским;
- умеешь работать «на стыке наук»;
- готов работать с большим количеством информации;
- быстро принимаешь решения.

Контакты:
Надежда Новоселова,
менеджер по работе с вузами
+7 981 719 12 56
student@biocad.ru

Подробности на сайте
biocad.ru/forstudents.html

BIOCAD
Biotechnology Company

СЕКЦИЯ 4. СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ МАГИСТРАНТОВ В ОБЛАСТИ БИО- И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ДВУХФАЗНЫХ ЭКСТРАКТОВ ГИНГКО БИЛОБА, РОМАШКИ И КАЛЕНДУЛЫ

Андриянова А.Ю., магистрант 1 года обучения
Руководители**: Вайнштейн В.А.**, д. фарм. н, проф.
Буракова М.А., к. фарм. н, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: andriyanova.anna@pharminnotech.com

Проведен литературный обзор процессов двухфазной экстракции лекарственного растительного сырья для дальнейшего их использования в разработке лечебно-косметических средств.

Ключевые слова: *двухфазная экстракция, биологически активные вещества, полярный и неполярный растворители.*

Растения содержат практически все вещества, поддерживающие жизнедеятельность человека. В течение тысячелетий народная медицина использовала природные препараты растительного, животного и минерального происхождения. По мере развития органической химии и тонкой химической технологии появились синтетические аналоги природных соединений, а также не существующие в природе химические соединения с определенными фармакологическими свойствами.

Однако в природе индивидуальные высокоактивные соединения никогда не существуют самостоятельно, вне разнообразных сопутствующих веществ. Были приложены огромные усилия на очистку, выделение индивидуальных биологически активных веществ (БАВ) из природного сырья. Тем не менее, оказалось, что сопутствующие вещества отнюдь не являются балластом, а играют определенную роль в нормализации больного организма. [1]

Лечебные эффекты многих лекарственных растений (зверобоя, солодки, облепихи, женьшеня и др.) в ряде случаев сильно отличаются от воздействия БАВ, выделенных из них химическим путем, таких как гиперицин, рутин, глицирризиновая кислота, каротин, индивидуальные панаксозиды. [3]

Важной стадией получения препаратов природных соединений является экстрагирование лекарственного растительного сырья (ЛРС). Основной способ получения биологически активных компонентов для ввода в рецептуры – экстрагирование из ЛРС. Наиболее распространенными являются традиционные методы экстрагирования, такие как мацерация, перколяция, противоточные методы экстрагирования. Одна из основных проблем классических способов переработки растительного сырья – низкая эффективность извлечения целевых компонентов. Экстрагирование с применением одного экстрагента позволяет извлечь БАВ, растворимые в этом экстрагенте, тогда как в шроте остается значительное количество БАВ гидрофильного или липофильного характера, в зависимости от природы используемого экстрагента.

Для извлечения из растительного сырья полярных БАВ наиболее широко применяются водно-спиртовые смеси. Однако, введение в составы косметических средств этилового спирта нежелательно из-за его летучести и фармакологического действия. Этиловый спирт разрушает гидролипидную пленку, которая защищает кожу от неблагоприятного воздействия внешней среды. [4]

Для более полного извлечения природного комплекса БАВ используют экстрагирование ЛРС системой несмешивающихся растворителей различной полярности – двухфазной системой экстрагентов (ДСЭ). Наиболее важной особенностью двухфазной экстракции (ДЭ), отличающей ее от других применяемых методов экстрагирования, является то, что за одну стадию можно получить извлечения, содержащие как гидрофильные, так и липофильные БАВ. ДЭ позволяет регулировать состав и количество БАВ в экстрактах, а также получать извлечения, пригодные для непосредственного введения в составы косметических средств.

В настоящее время процесс ДЭ изучен на значительном количестве видов ЛРС, широко применяемых в производстве фитопрепаратов, в том числе цветков ромашки и календулы.

Влияние препаратов ромашки на организм обусловлено комплексом фармакологических свойств, содержащихся в растении физиологически активных гидрофильных (флавоноиды, полисахариды, никотиновая кислота) и липофильных (эфирное масло, азулен, хлорофиллы, каротиноиды) веществ. Препараты ромашки оказывают противовоспалительное, антисептическое, седативное и некоторое обезболивающее действие.

Экспериментальное исследование галеновых препаратов календулы (ноготков лекарственных) показало, что они обладают широким спектром фармакологической активности, которая обусловлена богатым содержанием в цветках растения таких биологически активных соединений, как каротиноиды, флавоноиды, витамины. Основными свойствами фитопрепаратов из календулы лекарственной являются противовоспалительные, ранозаживляющие, бактерицидные, спазмолитические и желчегонные.

В терапевтической и косметической практике широко применяется растение гингко билоба (ГБ). ГБ обладает антиоксидантным, фотозащитным, противовоспалительным, антивозрастным, антистрессовым, антицеллюлитным, противоотечным, тонизирующим, очищающим и многими другими эффектами. Листья этого дерева содержат около 25% флавоноидов как в связанной, так и в свободной форме (кверцетин, кемпферол, изорамнетин, гинкгетин, изогинкгетин), сложные углеводы, органические кислоты, витамины группы В, витамин С, каротиноиды и хлорофиллы, то есть липофильные и гидрофильные БАВ. В настоящее время не описано применение процессов ДЭ для сырья ГБ. Представляется целесообразным получить двухфазные экстракты ГБ и разработать линию лечебно-косметических средств на их основе. Для получения экстрактов гинкго билоба, календулы и ромашки методом ДЭ в качестве полярной фазы планируется использовать раствор пропиленгиколя- 1,2 (ПГ). В косметике пропиленгликоль широко применяется в качестве влагоудерживающего агента [1]. В качестве липофильной фазы представляют интерес кукурузное, соевое и касторовое масла, так как экспериментально доказано, что введение в процесс ДЭ этих экстрагентов позволяет получить наибольший выход каротиноидов и хлорофиллов.

Выводы

На основании проведенного обзора литературы установлено, что разработка лечебно-косметических средств на основе двухфазных экстрактов растительного сырья актуальна и целесообразна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнштейн, В. А. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств. / В. А. Вайнштейн, И. Е. Каухова. – М.: Проспект Науки, 2010. – 104 с.

2. Минина, С. А. Химия и технология фитопрепаратов / С. А. Минина, И. Е. Каухова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. – 560 с.

3. Пономарев, В. Д. Экстрагирование растительного сырья / В. Д. Пономарев. – М.: Медицина, 1976. – 210 с.

4. Горшкова, А. В. Экстрагирование травы зверобоя растворителями, применяемыми в составах лекарствах и косметических средств / А. В. Горшкова, В. А. Вайнштейн, И. Х. Хаззаа // Материалы 6 Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения», Санкт-Петербург, 4-6 июля 2002 г. – СПб., 2002. – С. 58-61.

SUMMARY

MEDICAL-COSMETICS BASED ON TWO-PHASED EXTRACTS GINGKO BILOBA, CHAMOMILE AND CALENDULA

Andriyanova A.Yu., 1th year magistr

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The literary review processes two-phase extraction of medicinal plant raw material for further use in the development of medical cosmetics.

Keywords*: two-phase extraction, biologically active substances, polar and non-polar solvents.*

REFERENCES

1. Vaynshteyn, V. A. The two-phase extraction in obtaining medicines and cosmetics / V. A. Vaynshteyn, I. E. Kauhova. – M.: Prospect of Science, 2010. – 104 p.

2. Minina, S. A. Chemistry and Technology of herbal remedies / S. A. Minina, I. E. Kauhova. – M.: GEOTAR-MED, 2009. – 560 p.

3. Ponomarev, V. D. The extraction of vegetable raw materials / V. D. Ponomarev. – M.: Medicine, 1976. – 210 p.

4. Gorshkova, A. V. Extraction of grass hypericum solvents are used in the formulations of medicines and cosmetics / A. V. Gorshkova, V. A. Vaynshteyn, I. H. Hazza // Materials of the 6 International Congress «Actual problems of creating new drugs of natural origin», St. Petersburg, 4-6 July 2002. – SPb., 2002. – P. 58-61.

КОМПОНОВОЧНЫЕ РЕШЕНИЯ ПРИ МНОГОНОМЕНКЛАТУРНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Бабич А.Г., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Буракова М.А.**, к.ф.н., доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Babich.Aleksandr@pharminnotech.com

Рассмотрены подходы при разработке компоновочных решений для многономенклатурного производства нестерильных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *проектирование производственных помещений, многономенклатурное производство.*

С развитием экономики страны, появлением новых технологий возникает задача развития фармацевтической промышленности (ФП) как жизненно важной, стратегической отрасли государства, а также как прибыльного сектора промышленности в условиях рыночной экономики. Одним из условий развития ФП является необходимость создания высокотехнологичных многономенклатурных производств.

В соответствии с современными требованиями к фармацевтической промышленности, обеспечивающей получение нестерильных лекарственных средств (НЛС) заявленного качества, эффективности и безопасности при создании нового производственного участка в соответствии с требованиями GMP [1] необходимо обратить внимание на следующие вопросы:

• выбор места расположения производственной площадки;

• осуществление рациональной планировки помещений;

• использование при строительстве помещений соответствующих конструкций, отделочных материалов;

• создание системы подготовки воздуха в соответствии с различными классами чистоты, подводом определенных технологических сред, создание и функционирование системы подготовки и хранения воды соответствующего фармацевтического качества;

• разделение потоков сырья, полупродуктов, готовой продукции, упаковочных материалов и персонала;

• использование надежного и прошедшего квалификацию технологического оборудования и отвалидированного технологического процесса;

Цель настоящего исследования – собрать и обобщить данные для разработки компоновочных решений при многономенклатурном производстве НЛС.

Задача поиска оптимальных компоновочных решений производства – это сложная, многоуровневая процедура принятия проектных решений. Содержательная постановка задачи компоновки может быть сформулирована следующим образом: определить с учетом всех правил, требований и ограничений такое пространственное расположение оборудования с заданной структурой технологических связей и такие габариты производственного помещения, при которых капитальные и эксплуатационные затраты на проектируемый объект были бы минимальными.

В качестве исходных данных для разработки компоновочного плана производственного участка (цеха) используют состав отделений и служб производственных участков, данные об их площадях, выбранную ранее компоновочную схему, определяющую общую последовательность производственного процесса, а также основные параметры и общую компоновку здания.

При этом основными принципами, определяющими выбор компоновки производственного участка (цеха), являются:

• отсутствие перекрестных потоков производственного процесса;

• компактность, т.е. использование минимальной производственной площади для размещения участков и цехов;

• минимизация транспортных операций для перемещения полупродуктов готового продукта в процессе их производства;

• совместимость технологических процессов, выполняемых на смежных участках или в цехах, сточки зрения взаимного влияния на качество готовой продукции, а также с учетом условий труда и противопожарных мероприятий;

• возможность последующего расширения производства и перепланировки оборудования, связанных с изменением или внедрением новых технологических процессов;

• использование рациональных компоновок зданий из унифицированных типовых секций.

При разработке компоновочного решения необходимо уделить особое внимание технологическому процессу, поскольку он определяет требования к оборудованию и его количеству, помещениям и планировочным решениям, габаритам и числу этажей здания, строительным конструкциям, чистоте воздуха, потребляемым энергоносителям, технологическим средам.

Исходя из заданной номенклатуры и мощности производства, следует предусмотреть производственные мощности, склады для исходных и упаковочных материалов и готовой продукции для того, чтобы обеспечить баланс мощностей по всей производственной цепи. Нужно понять реальную схему работы производства и его мощность, обнаружить узкие места, выявить пересечения технологических потоков во времени [2].

Также при проектировании необходимо учитывать выполнение особых условий для производства токсичных, сильнодействующих и других препаратов со специальными требованиями. Например, некоторые стероиды или цитотоксические противоопухолевые средства [1].

Для подтверждения соответствия проекта правилам GMP и другим требованиям выполняется квалификация проекта – DQ (Design Qualification) [3]. Квалификация проекта осуществляется согласно соответствующим документам для производств: Санитарные нормы и правила (СанПиН) и Строительные нормы и правила (СНиП), например, СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений». Целью квалификации проекта является получение результатов анализа концепции и основной идеи проекта, оценки проекта на соответствие требованиям GMP, определение возможности реализации последующих стадий квалификации и валидации, снижение уровня значимости рисков для последующих стадий реализации проекта.

Вывод

На основании проведенных исследований в этой области сформулирована задача компоновки для наиболее общего случая – проектирование участка производства нестерильных лекарственных средств

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ №916 от 14 июля 2013 г. «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». Зарегистрирован в Минюсте России №29938 10 сентября 2013 г.

2. Федотов, А. Е. Основы GMP/ А. Е. Федотов. – М.: АСИНКОМ, 2012. – 583 с.

SUMMARY

PLANNING DECISIONS FOR MULTIPRODUCT MANUFACTURING OF NON-STERILE DRUGS

Babich A.G., 1st year undergraduate

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The paper presents the results of investigation whose goal is to collect and summarize data to planning decisions for multiproduct manufacturing of non-sterile drugs.

Keywords: *the design of industrial premises, multiproduct manufacturing.*

REFERENCES

1. Order «On Approval of Good Manufacturing Practice» issued by the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation under No. 916 dated 14 July 2013 and registered at the Ministry of Justice of Russia under No. 29938 dated 10 September 2013.

2. Fedotov, A. E. GMP fundamentals / A. E. Fedotov. – Moscow: ASINKOM, 2012 – 583 p.

РОЛЬ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ГРИБОВ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО КСЕНОБИОТИКАМИ

Багнюкова А.В., магистрант 1года обучения

Руководители: **Яковлева Е.П.**, докт. биол. наук, проф.

Кузикова И.Л., вед. н. с. НИЦЭБ РАН, канд. биол. наук.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nastena.bagnyukova@mail.ru

Изучается влияния нонилфенолов на адаптационные факторы защиты оппортунистических грибов, обуславливающих их устойчивость к токсикантам. Планируется решение следующих задач: изучить влияние нонилфенолов на проницаемость клеточных оболочек грибов; изучить действие нонилфенолов на синтез ферментативных факторов защиты (супероксидаз и каталаз); оценить влияние нонилфенола на синтез неэнзиматических факторов защиты (пигментов, пролина, глутатиона); оценить способность мицелиальных грибов к утилизации исследуемого ксенобиотика.

Ключевые слова: *нонилфенол, адаптационные факторы защиты, оппортунистические грибы, токсикант, ксенобиотик.*

Мицелиальные грибы являются жизненно необходимым компонентом для функционирования и саморегулирования наземных и водных экосистем нашей планеты и ее биосферы. Образуя особый экогоризонт, они контролируют широкий спектр экосистемных функций – первичную и вторичную продуктивность, регенерацию биофильных элементов путем разложения растительных и животных остатков и перевода элементов из геологического в биологический круговорот, в качестве редуцентов выполняют роль посредников между живым и косным веществом биосферы [1].

Процессы, сопровождающие антропогенную трансформацию микобиоты, могут привести к разрушению регуляторных механизмов и сбалансированности биосинтеза и биодеструкции органических веществ на Земле. Загрязнение окружающей среды ксенобиотиками в первую очередь влияет на количественные показатели биомассы грибов, изменяет их биохимическую активность, патогенность и вирулентность.

Установлено, что многие виды грибов способны аккумулировать в мицелии токсичные ксенобиотики и участвовать в деструкции органических поллютантов [3].

В настоящее время одной из наиболее серьезных современных экологических проблем является загрязнение окружающей среды гормоноподобными ксенобиотиками, в частности нонилфенолами. В силу структурного сходства с гормоном эстрадиолом нонилфенолы оказывают негативное воздействие на эндокринные функции организма, имитируя функции половых стероидных гормонов – эстрогенов и андрогенов, связываясь с естественными рецепторами и изменяя синтез и распад естественных гормонов организма [4]. Массовое попадание нонилфенолов в окружающую среду обусловлено их образованием в результате разложения в окружающей среде неионогенных ПАВ – этоксилированных нонилфенолов.

В окружающую среду нонилфенолы попадают в основном со сточными водами и обнаруживаются во всех экосистемах – воздухе, воде, донных отложениях, почве. Являясь гидрофобными веществами, нонилфенолы аккумулируются водными и почвенными организмами, простейшими, водорослями, беспозвоночными, моллюсками, рыбами, и оказывают на них токсигенное действие [5]. Большая часть исследований, по изучению токсического действия нонилфенолов на живые организмы выполнена на примере рыб, безпозвоночных, водорослей [6].

Весьма ограничены исследования, посвященные оценке токсического действия нонилфенолов на микроскопические грибы, являющиеся важнейшим, неотъемлемым компонентом водных и почвенных биоценозов и входящие в блок микродеструкторов в экосистемах.

Установлено, что мицелиальные грибы рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Exophiala*, *Acremonium*, *Cladosporium*, выделенные из донных осадков прибрежной зоны восточной части Финского залива, проявляют толерантность к гормоноподобному ксенобиотику – нонилфенолу, по сравнению с другими видами гидробионтов (рыбы, безпозвоночные, водоросли). В условиях стресса, вызванного нонилфенолами, происходит ингибирование целлюлозолитической и амилолитической активности грибов [2].

Однако исследования, посвященные изучению влияния нонилфенолов на адаптационные факторы защиты (в том числе патогенные) оппортунистических грибов отсутствуют.

Экспериментальная часть

Цель настоящей работы заключается в изучении влияния нонилфенолов на адаптационные факторы защиты оппортунистических грибов, обуславливающих их устойчивость к токсикантам.

В ходе выполнения экспериментальных работ будут использованы микробиологические, биохимические, спектрофотометрические и хроматографические методы исследований.

Выводы

Полученные результаты по изучению адаптационных механизмов мицелиальных грибов к нонилфенолам могут способствовать решению проблемы утилизации гормоноподобных ксенобиотиков, поскольку известно, что именно в стрессовых условиях они способны осуществлять детоксикацию вредных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратыгин, И. В. Грибные организмы и их роль в эволюции экосистем / И. В. Каратыгин // Ботан. журн. – 1994. – Т.79, № 2. – С. 13=20.

2. Кузикова, И. Л. Влияние нонилфенолов на терригенные микромицеты прибрежной зоны восточной части Финского залива / И. Л. Кузикова, Е. А. Тилева, Т. Б. Зайцева, Н. Г. Медведева // Микология и фитопатология. – 2015. – Т. 49, вып.4. – С. 249-256.

3. Krauss, G. J. Fungi infreshwaters: ecology, physiologyand biochemical potential / G. J. Krauss, M. Solé, G. Krauss, D. Schlosser, D. Wesenberg, F. Bärlocher // FEMS Microbiol Rev. – 2011. – P. 620=651.

4. Puy-Azurmendi, E. Estrogenic effects of nonylphenol and octylphenol isomeres in vitro by recombinant assay (RYA) and in vivo with early life stages of zebrafish / E. Puy-Azurmendi, A. Olivares, A. Vallejo, M. Ortiz-Zarragoitia, B. Pina, O. Zuloaga, M. P. Cajaraville // Science of the Total Environment. – 2014. – V.1, N10. – P. 466-467.

5. Soares, A. Nonylphenol in the environment: a critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters / A. Soares, B. Guieysse, B. Jefferson, E. Cartmell, J. N. Lester // Environ. Int. – 2008. – V.34. – P. 1033-1049.

6. Vazquez-Duhalt, R. Nonylphenol, an integrated vision of a pollutant. Scientific Review / R. Vazquez-Duhalt, F. Marquez-Rocha, E. Ponce, A. F. Licea, M. T. Viana // Applied Ecology and Environmental Research. – 2005. – V.4, N 1. – P. 1=25.

SUMMARY

THE ROLE OF PROTECTIVE FACTORS FOR OPPORTUNISTIC FUNGI IN CONDITIONS OF STRESS CAUSED BY XENOBIOTICS

Bagnyukova A.V., graduate student of not less than 1 year of training
Director: Yakovleva Y. P., doctor. biol. sciences, prof.
Kuzikova I. L., leader researcher of Scientific-Research Centre for Ecological Safety RAS, Ph.D.
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy: 14, Prof. Popova St.,
St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Present study is about measuring the influence of nonylphenol on adaptive protective factors of opportunistic fungi which cause resistance to toxicants. It is planned to perform following tasks: to study the influence of

nonylphenol on the cell membranes permeability of fungi; to study how nonylphenol reacts on the synthesis of enzymatic protective factors (superoxidase and catalase); to assess the effect of nonylphenol on the synthesis of non-enzymatic protective factors (pigments, proline, glutathione); to evaluate the ability of filamentous fungi to utilizate studied xenobiotic.

Keywords: *nonylphenol, adaptive protective factors, opportunistic fungi toxicant of the xenobiotic.*

REFERENCES

1. Karatygin, I. V. Fungal organisms and their role in the evolution of ecosystems / I. V. Karatygin // Botan. Phys. – 1994. – V. 79, № 2. – P. 13-20.

2. Kuzikova, I. L. Effect of Nonylphenol on terrigenous micromycetes of the coastal zone of Eastern Gulf of Finland / I. L. Kuzikova, E. A. Tileva, T. B. Zaitseva, N. G. Medvedeva // Mikologiya I Fitopatologiya. 2015. – V. 49, № 4. – P. 249-256.

3. Krauss, G. J. Fungi infreshwaters: ecology, physiologyand biochemical potential / G. J. Krauss, M. Solé, G. Krauss, D. Schlosser, D. Wesenberg, F. Bärlocher // FEMS Microbiol Rev. – 2011. – P. 620 – 651.

4. Puy-Azurmendi, E. Estrogenic effects of nonylphenol and octylphenol isomeres in vitro by recombinant assay (RYA) and in vivo with early life stages of zebrafish / E. Puy-Azurmendi, A. Olivares, A. Vallejo, M. Ortiz-Zarragoitia, B. Pina, O. Zuloaga, M. P. Cajaraville // Science of the Total Environment. – 2014. – V.1, N10. – P. 466-467.

5. Soares, A. Nonylphenol in the environment: a critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters / A. Soares, B. Guieysse, B. Jefferson, E. Cartmell, J. N. Lester // Environ. Int. – 2008. – V.34. – P. 1033-1049.

6. Vazquez-Duhalt, R. Nonylphenol, an integrated vision of a pollutant. Scientific Review / R. Vazquez-Duhalt, F. Marquez-Rocha, E. Ponce, A. F. Licea, M. T. Viana // Applied Ecology and Environmental Research. – 2005. – V.4, N 1. – P. 1–25.

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ПЕРВОГО УРОВНЯ «ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ» НА ПРОИЗВОДСТВЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Вершинин А.А., магистрант 1 курса
Руководитель: **Топкова О.В.**, канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: vershinin.andrey@pharminnotech.com

Приведен краткий обзор современных технических средств и оборудования «холодовой цепи» на производстве иммунобиологических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: холодовая цепь, медицинские иммунобиологические препараты, термоконтейнеры, термоиндикаторы.

Эффективность профилактики инфекционных заболеваний зависит от качества работы системы «холодовой цепи». Компетентный персонал и эффективные процедуры контроля представляют собой чрезвычайно важную часть этой системы. Система «холодовой цепи» может быть организована по-разному в разных странах, но самое главное требование должно соблюдаться неукоснительно: вакцины должны находиться при надлежащей температуре на всех этапах – при транспортировке, хранении в холодильнике, морозильнике или в холодильной камере, а также при ее использовании во время выполнения прививок в медицинских учреждениях. Даже при наличии самого высококачественного и современного оборудования, холодовая цепь окажется неэффективной, если люди будут неправильно обращаться с вакциной и оборудованием.

«Холодовая цепь» обеспечивает сохранение активности и высокого качества МИБП, безопасности и эффективности их применения. Требования по соблюдению «холодовой цепи» регламентированы Феде-

ральным законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и Федеральными санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.3.2.1248-03 «Условия транспортировки и хранения медицинских иммунобиологических препаратов».

В соответствии с требованиями СП 3.3.2.1248-03 для обеспечения высокого качества медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП), безопасности и эффективности их применения создают систему «холодовой цепи» [1].

Система «холодовой цепи» состоит из 4-х уровней:

1-ый уровень организуется от организаций-изготовителей медицинских иммунобиологических препаратов до аптечных складов в субъектах Российской Федерации.

2-ой уровень организуется от аптечных складов в субъектах Российской Федерации до городских и районных (городских и сельских) аптечных складов, а также складов организаций здравоохранения;

3-й уровень организуется от городских и районных (городских и сельских) аптечных складов до лечебно-профилактических организаций (участковых больниц, амбулаторий, поликлиник, родильных домов, фельдшерско-акушерских пунктов и др.);

4-й уровень организуется лечебно-профилактическими организациями (участковыми больницами, амбулаториями, поликлиниками, родильными домами, фельдшерско-акушерскими пунктами и др.).

Каждому уровню холодовой цепи соответствуют особые условия хранения вакцин. Иммунобиологические препараты с I уровня на II доставляются в рефрижераторах или одноразовых термоконтейнерах с замороженными холодильными элементами, с наличием термоиндикатора. Продолжительность транспортировки вакцин с I уровня на II не должна превышать 48 часов в случаях доставки иммунопрепаратов в термоконтейнерах. В случаях доставки рефрижератором допускаются более длительные сроки доставки при условии предоставления копии термограмм, регистрирующих температурный режим при транспортировке на всех остальных уровнях в течение 12 часов. При определении режима транспортирования и хранения каждого отдельного медицинского иммунобиологического препарата руководствуются документами на данный препарат. Все типы оборудования для холодовой цепи содержат тот или иной органический газ, используемый или в качестве рабочей жидкости, или при изготовлении оборудования для теплоизоляции. Эти газы, известные как «фреон-содержащие» (Си-Эф-Си-газы), когда-то считали идеальными для применения в холодильном оборудовании, но недавно было обнаружено, что при утечке они оказывают разрушающее воздействие на окружающую среду. Поэтому с 1996 года такое оборудование стали заменять новым, свободным от Си-Эф-Си-газов. На холодильниках, сумках для вакцин или термоконтейнерах используют специальный символ для обозначения того, что это оборудование сделано из материалов, не содержащих Си-Эф-Си- газов для теплоизоляции или в качестве хладагента. Эти материалы менее вредны для окружающей среды по сравнению с теми, которые ранее использовали для изготовления такого оборудования.

В рамках реализации Расширенной программы иммунизации (РПИ) ВОЗ активно стимулировала разработку и внедрение в практику здравоохранения новых видов холодильного оборудования для материально-технического оснащения системы «холодовой цепи». В настоящее время за рубежом разработано более 150 различных видов такого оборудования: холодильники и морозильники, в том числе на альтернативных источниках энергоснабжения, термоконтейнеры различной емкости одноразового и многоразового использования, сумки-холодильники, хладоэлементы, термоиндикаторы. Большинство из них широко и успешно применяются в разных странах мира [2].

На складах предприятия используются стационарные холодильные камеры, в качестве которых (в зависимости от объемов продукции) могут использоваться промышленные холодильники или специально оборудованные холодовые склады. Очень важно регулярно проводить замеры распределения температуры в пределах данного холодильника или холодового склада.

Термоконтейнеры используются 2 видов: пассивные и активные. Они должны гарантировать сохранение температурного режима в установленные сроки и подбираются разные для различных препаратов, в зависимости от теплоизоляционных характеристик. Активные термоконтейнеры способны в автоматическом режиме поддерживать заданные параметры температуры. Пассивные термоконтейнеры снабжены термоаккумуляторами. Термовременные характеристики контейнера зависят от материала корпуса и конструкции. Наилучшими теплоизолирующими характеристиками обладает жестковспененный пенополиуретан (ППУ) с мелкоячеистой структурой. Однако цена термоконтейнера из ППУ значительно выше, чем

аналогичного изделия из пенополистирола (ППС). Важным и сложным условием является правильный расчет количества термоаккумуляторов и их начальная рабочая температура.

Наибольшие проблемы с транспортировкой МИБП возникают в зимний период, так как многие иммунобиологические препараты допускают кратковременное повышение температуры, а вот замораживание может привести к полной потере их биологической активности, а в некоторых случаях и опасности для жизни пациента. Поэтому очень важно знать об изменении температурного режима в логистике «холодовой цепи». Для этого используют специально разработанные термоиндикаторы. Термоиндикаторы осуществляют мониторинг температуры и регистрируют любое термическое воздействие на лекарственный препарат [3].

В настоящее время в России и за рубежом выпускается большое количество различных термоиндикаторов для «холодовой цепи». Термоиндикаторы-регистраторы компании LogTag Recorders (Новая Зеландия) обеспечивают запись и хранение необходимых параметров с возможностью их гибкого программирования. Эти термоиндикаторы можно использовать многократно при ресурсе работы не менее 2-х лет.

Одноразовые термоиндикаторы WarmMark и ColdMark (компания ТермоВита, Россия) регистрируют повышение или понижение температуры выше нормы в течение определенного времени (от 48 до 336 часов).

Индикатор ХАКСО-8 (LogTag Recorders) одновременно регистрирует температуру и влажность.

Индикатор ТРИДЗО-7 (LogTag Recorders) является по сути электронным журналом событий за 30 суток, а в циклическом режиме может работать более 2-х лет.

Электронный термоиндикатор холодовой цепи Q-tag 2R plus регистрирует изменения температуры по 5-ти пороговым значениям, программируемое время транспортировки от 24 часов до 40 дней. Производитель: Berlinger & Co. AG (Швейцария). Эта же компания выпускает термоиндикатор-регистратор «Либеро» – это первый в мире PDF-журнал, отвечающий новому стандарту документооборота ISO-190005-1. По окончании транспортировки регистратор «Либеро» подключается к порту USB любого компьютера и автоматически генерирует отчет в формате Adobe PDF/A в виде термо-временного графика с пояснениями.

Вывод

Таким образом, использование современных технических средств и оборудования в сочетании с продуманной логистикой «холодовой цепи» позволяет получить отличный результат по обеспечению сохранности и качества иммунобиологических лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Условия транспортирования и хранения медицинских иммунобиологических препаратов. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.1248-03 (в ред. Изменений и дополнений № 1, утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18.02.2008 № 9).

2. Ясинский, А. А. Организация холодовой цепи в России [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: http://medi.ru/doc/15b0903.htm.

3. Современные технические средства обеспечения «холодовой цепи» в логистике лекарственных средств // Медтехника и медизделия [Электронный ресурс]. – URL: http://biastech.ru/content/pages/11/files/medtehnica.pdf/

4. Безопасное обращение с вакцинами, холодовая цепь и иммунизация. Пособие для стран СНГ / ВОЗ – ЮНИСЕФ – БЭЙСИКС ЮСАИД, 1998 [Электронный ресурс]. – URL: резерв68.рф/docs/vakcin.pdf

SUMMARY

EQUIPMENT FOR THE FIRST LEVEL OF THE «COLD CHAIN» IN PRODUCTION OF IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS

Vershinin A.A., 1st year Master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A brief review of modern technical means and equipment «cold chain» in the production of immunobiological drugs.

Keywords: *cold chain, medical immunobiological preparations, thermal containers, thermoindicators.*

REFERENCES

1. Conditions for transport and storage of medical immunobiological preparations. Sanitary rules joint venture 3.3.2.1248-03 (under ed. Changes and additions to number 1, approved. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 18.02.2008 № 9).

2. Jasinski, A. A. Organization of the «cold chain» in Russia [Electron. resource]. – Access: http://medi.ru/doc/15b0903.htm.

3. Modern technical means to ensure «cold chain» logistics medicines // Medtech and medical products [electronic resource]. – URL: http://biastech.ru/content/pages/11/files/medtehnica.pdf/

4. Safe handling of vaccines, «cold chain» and immunization. A Handbook for the CIS mill / WHO – UNICEF – USAID, BASICS, 1998 [Electron. resource]. – URL:резерв68.рф/docs/vakcin.pdf

ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Волчкова М.В., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Вайнштейн В.А.,** профессор, д.ф.н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: volchkova.mariya@pharminnotech.com

Исследовать процесс солюбилизации эфирных масел чайного дерева, эвкалипта, лаванды и розмарина и разработать технологию готовых косметических средств на их основе.

Ключевые слова: *эфирные масла, солюбилизация, лечебно-косметические средства.*

На сегодняшний день известно около 80 000 видов растений, содержащих душистые вещества, что составляет примерно 10% от всей растительной флоры, хотя промышленное значение имеют всего 150-200 видов. Большое количество из них используется в лечебно-косметических средствах, действие которых основано на свойствах эфирных масел – аромакосметике. Особенностью аромакосметики является то, что такие средства, как правило, используются для восстановления и лечения кожи, обладая, лечебно-косметическим эффектом [1,2].

При подборе индивидуальной композиции эфирных масел учитываются особенности конкретного типа кожи, что делает косметику целенаправленной. Прежде чем использовать какое-либо масло, необходимо ознакомиться с физико-химическими, органолептическими, фармакологическими свойствами.

Эфирное масло чайного дерева – эффективный природный антисептик. В состав эфирного масла чайного дерева входит комбинация более чем 40 индивидуальных веществ: монотерпенов, сесквитерпенов и терпеновых спиртов. Эфирное масло чайного дерева обладает мощным антигрибковым и бактерицидным действием. Оно может применяться в косметичеких композициях как натуральный консервант. По мнению австралийских специалистов, основными бактерицидными компонентами масла являются терпинен-4 ол и 1,8-цинеол (рис.1), однако последний при повышенных концентрациях способен вызывать раздражение кожи у чувствительных людей.

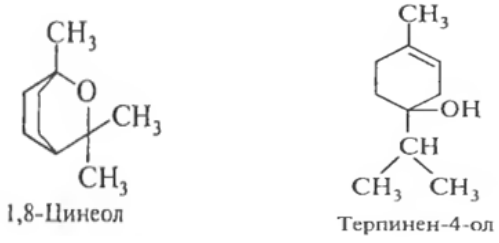


Рис. 1. *1,8-цинеол, терпинен-4-ол*

Масло чанного дерева представляет собой прозрачную подвижную желтоватую жидкость с пряным запахом и оттенками запаха мускатного ореха и кардамона. Руководства по ароматерапии рекомендуют ис-

пользовать это масло для устранения зуда, покраснений и раздражений, которые неизменно сопровождают кожные заболевания, эфирное масло чайного дерева способствует устранению отечности [1].

Эфирное масло розмирина

Розмарин – теплолюбивый вечнозеленый кустарник с сине-фиолетовыми цветами, растущий в странах Средиземноморья. Эфирное масло розмарина содержит *12-13% цинеола, 1% камфары,* 3% борнеола, 1 % линалоола, 4% борнилацетата (рис.2). В масле из дикорастущих растений отмечено увеличение содержания *камфоры до 20% и цинеола до 15%.*

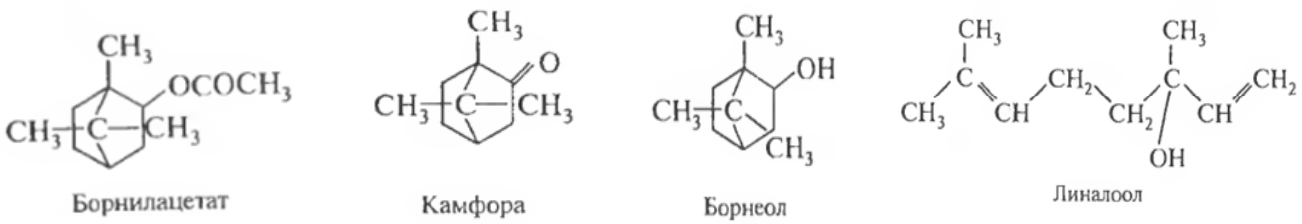


Рис. 2. *Борнилацетат, камфора, борнеол, линалоол*

По своему внешнему виду розмариновое масло представляет собой бесцветную или светло желтую жидкость с сильным древесно-травянистым запахом. Одно из главных воздействий розмарина – болеутоляющее, при этом эфирное масло розмарина едва ли ни единственное, которое при снятии боли не создает седативного эффекта. Помогает снять воспалительные процессы при невритах, артритах и остеохондрозе, снимает головную боль и помогает справиться с усталостью глаз при повышенных нагрузках [2].

Эфирное масло эвкалипта

Родина эвкалипта – Австралия. Эфирное масло эвкалипта губительно действует на возбудителей дизентерии, стрептококки, подавляет рост трахимонад, туберкулезных микробактерий, отпугивает комаров и москитов. Распыление 2%-ной спиртовой эмульсии эфирного масла в закрытом помещении убивает более 70% стафилококков. Главным компонентом является 1,8-цинеол (65-80%) (рис. 3). Количество монотерпеновых углеводородов, среди которых преобладает альфа-пинен, не превышает 16%.

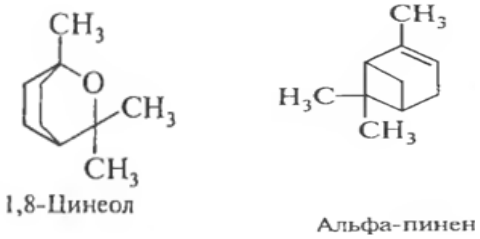


Рис. 3. *1,8-цинеол, альфа-пинен*

Эфирное масло эвкалипта можно применять для восстановления кожи после обморожений, ран или ожогов, в том числе полученных в результате контакта с неразбавленными агрессивными эфирными маслами. Кроме того, масло эвкалипта поможет отбелить кожу, а также прекрасно подходит для дезодорирования [2].

Эфирное масло лаванды

Лаванда была известна в странах Средиземноморья за 600 лет до н. э.

В составе настоящего лавандового масла содержится более 300 различных органических соединений. Главные из них: линалоол, линалилацетат, терпинен-4-ол, лавандулилацетат (рис.4).

Лавандовое масло представляет собой подвижную бесцветную или слегка желтоватую жидкость с приятым запахом цветов лаванды. Лавандовое масло является одним из наиболее активно используемых в косметологической отрасли эфирных масел. Оно освежает, регенерирует, способствует глубокому обновлению и омоложению кожных покровов. После нанесения средств, содержащих масло лаванды, мгно-

венно снимаются покраснения, отеки, шелушение, раздраженности, воспаления, приглушается зуд. При регулярном применении предотвращает образование рубцов и шрамов, пигментных пятен и изменение цвета кожи [1].

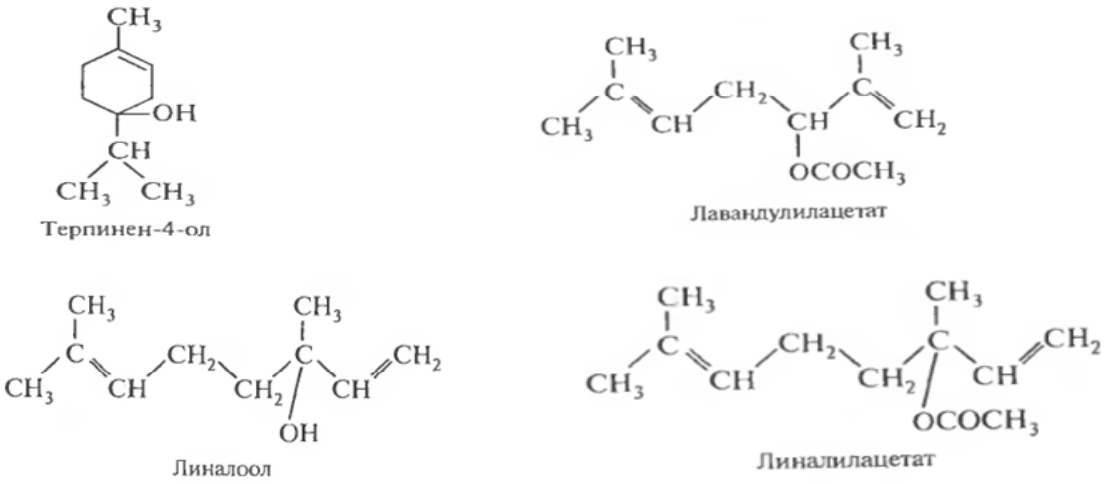


Рис. 4. *Терпинен -4-ол, лавандулилацетат, линалоол, линалилацетат*

Экспериментальная часть

Для получения готовых косметических средств эфирные масла должны вводится в их состав в виде водных солюбилизированных систем. Одним из наиболее характерных свойств мицеллярных растворов ПАВ можно считать их способность растворять нерастворимые в воде вещества. Такое свойство получило название «солюбилизация». Поскольку солюбилизация может проявляться не только в водных, но и в неводных растворах, то солюбилизация – это растворение под действием ПАВ нерастворимых в данной жидкости веществ [3].

На процесс солюбилизации влияет большое количество разнообразных факторов. Для исследований выбраны: вид поверхностно-активного вещества (ПАВ), его относительное количество и вид сорастворителя (твин 80 (полисорбат 80) с гидрофильно-липофильным баласом (ГЛБ) 15, кремафор® RH – 40 с ГЛБ 14-16, полоксамер с ГЛБ 16-17). Все они обладают высокими значениями ГЛБ, а, следовательно, и хорошими солюбилизирующими способностями и разрешены к использованию в лекарственных препаратах наружного применения. Эффективность солюбилизации, степень дисперсности и устойчивости получаемых с их помощью коллоидных растворов зависит не только от значения ГЛБ, но и от химической природы масел и ПАВ. В большинстве случаев, для успешного проведения процесса солюбилизации необходимо, чтобы количество ПАВ превышало количество солюбилизируемого компонента.

Вывод

Эфирные масла играют важную роль в косметических композициях, они представляют собой созданные природой смеси биологически активных веществ, благоприятно влияющие на клетки кожи и организм в целом. Эфирные масла используемые в лечебно-косметических средствах полезны для наружного применения с целью смягчающего и увлажняющего действия на кожу человека. В основе этой работы легла разработка технологии лечебно-косметических средств на основе ароматических эфирных масел при использовании солюбилизированных систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войткевич, С. А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии / С. А. Войткевич. – М.: Пищевая промышленность, 2007. – 260с.

2. Самуйлова, Л. В. Эфирные масла. Свойства, получение, применение / Л. В. Самуйлова, Т. В. Пучкова. – М.: Школа Косметических Химиков, 2005. – 103 с.

3. Беляев, А. П. Физическая и коллоидная химия / А. П. Беляев, В. И. Кучук. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 689 с.

SUMMARY

MEDICAL COSMETICS BASED ON AROMATIC ESSENTIAL OILS

Volchkova M.V., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Explore the process of solubilization of essential oils of tea tree, eucalyptus, lavender and rosemary and ready to develop the technology of cosmetic products based on them.

Keywords: essential oils, solubilization, medical and cosmetic products.

REFERENCES

1. Voitkevich, S. A. Essential oils for perfumes and aromatherapy / S. A. Voitkevich. – M.: Pischavaya Industry, 2007. – 260 p.

2. Samuylova, L. V. Essential oils. Properties, obtaining, application / L. V. Samuylova, T. V. Puchkova. – M.: School Cosmetic Chemists, 2005. – 103p.

3. Belyaev, A. P. Physical and Colloid Chemistry / A. P. Belyaev, V. I. Kuchuk. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – 689 p.

ИЗУЧЕНИЕ КОРНЕВИЩ БАДАНА ТОЛСТОЛИСТНОГО КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО ИСТОЧНИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Воронина Т.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Басевич А.В.**, доцент каф., канд. ф.н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: voronina.tatyana@pharminnotech.com

Обоснована актуальность изучения химического состава корневищ бадана толстолистного и включение его экстрактов в состав биологически активных добавок.

Ключевые слова: *корневища бадана толстолистного, сухие экстракты, качественный состав, элементный состав.*

Человек периодически сталкивается с пищевыми дефицитами (сезонными, эндемическими), возникает необходимость восполнения полезных элементов, в противном случае нехватка биологически активных веществ может привести к снижению качества жизни, в том числе к возникновению ряда заболеваний. Это свидетельствует об актуальности исследования лекарственного растительного сырья и поиска новых составов биологически активных добавок [2].

Бадан толстолистный давно известен и широко используется в народной медицине Сибири, а также в тибетской и монгольской медицине. Настой его корневищ и корней в народе применяли при желудочно-кишечных заболеваниях, болезнях горла и полости рта, при лихорадках и головной боли. Отличительной особенностью бадана является содержание во всех его органах – корневищах, листьях, стеблях и цветоносах – большого количества дубильных веществ [3].

Корневища бадана включены в XIII издание Государственной фармакопеи [1]. В состав корневищ бадана толстолистного входит большое количество биологически активных веществ: дубильные вещества (до 25-27%), изокумарин бергенин (5%), фенольные кислоты и их производные, аскорбиновая кислота, смолы, фитонциды, крахмал, полиоксистероиды, следы алкалоидов, свободные и связанные сахара, макроэлементы: калий, кальций, магний, железо, микроэлементы: марганец, цинк, селен, алюминий, барий, ванадий, стронций, бор [4].

Корневища бадана толстолистного обладают противовоспалительным, вяжущим, кровоостанавливающим и бактерицидным действием. В медицинской практике их назначают внутрь при инфекционных колитах и энтероколитах и наружно – для полосканий при заболеваниях полости рта [3].

В настоящее время на фармацевтическом рынке корневища бадана толстолистного входят в состав биологически активных добавок и фиточаев (таблица 1).

Таблица 1

Использование корневищ бадана толстолистного на фармацевтическом рынке

Название продукта	Назначение	Лекарственная форма	Изготовитель
Бадан	Источник арбутина	Таблетки	ООО НПК "Растительные Ресурсы"
Бадан-бадан	Лечение болезней мочевыводящих путей.	Капсулы	ООО НПП "Биотика-С"
Бадана корневища	Противовоспалительное, вяжущее, дубящее, гемостатическое, противомикробное и гипотензивное средство	Фильтр-пакеты	ООО «Красногорсклексредства»

В народной медицине его использовали в качестве средства для лечения туберкулеза, мочекаменной болезни, пневмании, легочных кровотечений, а также суставного ревматизма, листья бадана прикладывали к ранам и ушибам. В настоящее время потенциал использования корневища бадана толстолистного в лекарственных средствах не раскрыт.

Таким образом, корневища бадана толстолистного являются перспективным сырьем для разработки лекарственного средства на его основе.

Целью настоящей работы является:

- изучение химического состава корневищ бадана толстолистного;
- установление рациональных параметров получения водного извлечения из сырья: метод экстрагирования, температурный режим, длительность экстракции;
- разработка технологии сухого экстракта и определение его параметров качества.

В ходе данной работы планируется использовать следующие методы экстрагирования: мацерация, ультразвуковая экстракция.

Вывод

Как показано, разработка лекарственного средства, содержащего биологически активные вещества корневища бадана толстолистного, является перспективной и актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIII., ч. 3. – М.: Изд. НЦ ЭСМП, 2015.
2. Государственные доклады «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации» 2000-2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/documen/doclad – Загл. с экрана.
3. Курганская, С. Л. Бадан толстолистный / С. Л. Курганская // Биология. – 2002.
4. Патент № Ru 2403811 Автор: Павлова А. Ф. Биологически активная добавка «Лимфа вэй», 2014 г.

SUMMARY

RESEARCH OF THE ROOTSTOCKS OF BERGENIA CRASSIFOLIA AS PERSPECTIVE SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Voronina T.A., 1st year undergraduate
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The urgency of studying the chemical composition of roots bergenia crassifolia and its inclusion in the extracts of biologically active additives.

Keywords: *roots of bergenia crassifolia, dry extracts, qualitative composition, elemental composition.*

REFERENCES

1. RF State Pharmacopeia XIII., H. 3 – M.: Publishing House. NC ESMP, 2015.

2. State report «On the sanitary-epidemiological situation in the Russian Federation» 2000-2010 [electronic resource]. – Access: http://rospotrebnadzor.ru/documen/doclad – Caps. from the screen.
3. Kurganskaya, S. L. Bergenia crassifolia / S. L. Kurganskaya // Biology. – 2002.
4. Patent № Ru 2403811 Author: Pavlova A. F. Dietary supplement «Lymph wei,» 2014.

ПОИСК И РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ИНОЗИТФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

Дворцова В.Ю., магистрант 1-го года обучения
Руководитель: **Махмуджанова К.С.**, д.ф.н., профессор
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: valeriya116@mail.ru

На основе научного обоснования был подобран состав таблеток «Фитабальта С». Были изучены технологические показатели субстанций фитабальта, аскорбиновой кислоты и их в смеси, на основе которых была разработана технология таблеток «Фитабальта С».

Ключевые слова: *инозитфосфорная кислота, аскорбиновая кислота, фитабальт, гепатопротекторное средство.*

В настоящее время фитин нашел широкое применение в медицине для стимуляции роста и кроветворении, а также при различных заболеваниях нервной системы, сосудистой гипотонии, упадке аппетита, рахите и других заболеваний. Фитин является смесью кальциевых и магниевых солей пента- и гекса- инозитфосфорных кислот и его получают из рисовых отрубей. В последнее время проводится ряд исследований по получению различных солей инозитфосфорных кислот [1]. К таким оригинальным лекарственным средствам относится соединение фитина с кобальтом – фитабальт. Учитывая, что инозитфосфорная кислота обладает фосфолипидным свойством и относятся к натуральным антиоксидантом, то синтезированную оригинальную субстанцию фитабальта можно успешно применять в качестве гепатопротекторного средства [2]. С учетом того, что лечение гепатита сопровождается с назначением комплекса витаминов, включение в состав таблеток фитабальта аскорбиновой кислоты было необходимым действием. Данную лекарственную форму условно назвали таблетками «Фитабальт С».

Цель исследования. Подбор состава и разработка технологии таблеток «Фитабальт С».

Экспериментальная часть

Для подбора состава таблеток «Фитабальта С» нами были определены технологические свойства смеси субстанций фитабальта и аскорбиновой кислоты [3], которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

Технологические свойства субстанции фитабальта, кислоты аскорбиновой, и их в смеси

№ п/п	Технологические показатели и единицы измерения	Фитабальт	Аскорбиновая кислота	Смесь фитабальта и аскорбиновой кислоты в соотношении 5:1
1.	Внешний вид	Фиолетовый цвет	Белый цвет	-
2.	Фракционный состав, мкм: -1000+500 -500+310 -310+160 -160	 74,10 6,05 2,50 17,35	 60,0 10,0 8,0 22,0	 84,0 6,00 2,60 7,40
3.	Сыпучесть, 10^{-3} кг/с	12,0	13,0	15,0
4.	Насыпная плотность, кг/м^3	510,0	480,0	550,0

№ п/п	Технологические показатели и единицы измерения	Фитабальт	Аскорбиновая кислота	Смесь фитабальта и аскорбиновой кислоты в соотношении 5:1
5.	Коэффициент прессуемости	0,1	0,1	0,12
6.	Прессуемость, Н	50,0	45,0	55,0

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, технологические показатели: сыпучесть, насыпная плотность и прессуемость смеси субстанций фитабальта и аскорбиновой кислоты не удовлетворительны. Для улучшения этих показателей в состав таблеток были включены ряд вспомогательных веществ, которые представлены таблице 2.

Таблица 2

Состав таблеток «Фитабальт С»

№ п/п	Наименование ингридиентов в одной таблетке, г.										
	фитабальт	Кислота аскорбиновая	Крахмальный клейстер, %			Крахмал картофельный	Крахмал кукурузный	МКЦ	Стеарат кальция	Стеариновая кислота	Средняя масса
			1	5	10						
1	0,25	0,05	-	+	-	0,0465	-	-	0,0035	-	0,35
2	0,25	0,05	-	+	-	-	0,0465	-	0,0035	-	0,35
3	0,25	0,05	-	-	+	0,0465	-	-	0,0035	-	0,35
4	0,25	0,05	-	+	-	-	0,0465	-	-	0,0035	0,35
5	0,25	0,05	-	+	-	-	-	0,0465	0,0035	-	0,35
6	0,25	0,05	-	+	-	-	0,0465	-	0,0035	-	0,35
7	0,25	0,05	+	-	-	0,0465	-	-	0,0035	-	0,35
8	0,25	0,05	+	-	-	-	0,0465	-	0,0035	-	0,35
9	0,25	0,05	+	-	-	-	0,0465	-	0,0035	-	0,35
10	0,25	0,05	-	-	+	-	-	0,0465	0,0035	-	0,35

Из данных таблицы 2 видно, что были получены таблетки с различными вспомогательными веществами. В качестве увлажняющего вещества был использован крахмальный клейстер различной концентрации, а в качестве разрыхлителя – картофельный, кукурузный крахмал и МКЦ. Скользящими веществами в составе таблеток были кальция стеарат и кислота стеариновая. Был выбран необходимый состав таблеток по показателям распадаемости и прочности. По показателям прочности не отвечают требованиям таблетки, полученные с 1% крахмальным клейстером. По показателям распадаемости таблетки получились удовлетворительными с картофельным крахмалом. При получении таблеток наблюдалось прилипание к пресс формам составом №4.

Таким образом, был подобран следующий состав таблеток «Фитабальта С», и приготовлена таблеточная масса методом влажного гранулирования, технологические показатели которой представлены в таблице 3.

Состав таблеток «Фитабальта С»:
Фитабальта – 0,25 г
Аскорбиновой кислоты – 0,05 г
Крахмала – 0,0465 г
Кальция стеарата – 0,0035 г
Средняя масса – 0,35 г

Таблица 3

Технологические свойства таблеточной массы «Фитабальта С»

Технологические показатели	Характеристика
Внешний вид	Фиолетовый цвет
Фракционный состав, мкм, %	−1000 +500 } 85,10 −500 +250 } 12,00
Сыпучесть, 10^{-3} кг/с	20,0
Насыпная плотность, кг/м^3	615,0
Прессуемость, Н	65,0

По результатам исследования, которые были представлены в таблице 3, технологические показатели таблеточной массы «Фитабальта С» были положительными по сравнению со смесью субстанций фитабальта и аскорбиновой кислоты. Например, насыпная плотность увеличилась на 11%, сыпучесть на 33% и прессуемость на 18%.

В дальнейших исследованиях были получены таблетки «Фитабальта С» со средней массой 0,35 г, диаметром 10 мм на ручном гидропрессе. Полученные таблетки были фиолетового цвета с ровными краями. Были определены качественные показатели, результаты которых представлены таблице 4.

Таблица 4

КАЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТАБЛЕТОК «ФИТАБАЛЬТА С»

№ п/п	Качественные показатели	Характеристики
1.	Внешний вид	Таблетки фиолетового цвета с ровными краями
2.	Соотношение высоты к диаметру, %	33,0
3.	Средняя масса и отклонение от неё, %	0,351+3,0
4.	Распадаемость, минуты	6-7
5.	Прочность на истираемость	99,0
6.	Прочность на излом, Н	65,0

Выводы

Таким образом, впервые был подобран состав таблеток «Фитабальта С» на основе научного обоснования каждого включенного в состав ингредиента. Были изучены технологические показатели субстанций фитабальта, аскорбиновой кислоты и их в смеси, на основе которых была разработана технология таблеток «Фитабальта С». Полученные таблетки «Фитабальта С» по качественным показателям отвечают требованиям НД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камилов, Х. М. Получение т разработка технологически биоактивных препаратов на основе инозитгексафосфорной кислоты / Х. М. Камилов, А. Ш. Карабаев, Г. С. Ибрагимова и др. // Фармация. – Ташкент, 1994. – №1-2. – С. 12-15.

2. Азизова, С. С. Изучение гепатопротекторной активности комплексных соединений фитина / С. С. Азизова, А. А. Абдусаматов, А. А. Юнусов // Фармация. – Ташкент, 1994. – №3. – С. 42-44.

3. Махмуджанова, К. С. Инозитфосфорная кислота / К. С. Махмуджанова //Фармация. – Ташкент, 2010. – 273 с.

SUMMARY

SEARCH AND DEVELOPMENT OF ORIGINAL DRUGS BASED ON INOSINE PHOSPHORIC ACID

Dvortsova V.Y., 1st year undergraduate

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Picked up the tablets «Fitabalta C» on the basis of scientific evidence of each substance included in the composition. Technological characteristics were studied substances fitabalta, ascorbic acid and their mixture, upon which the technology was developed tablets «Fitabalta C».

Keywords: inositol phosphoric acid, ascorbic acid, fitabalt, hepatoprotective agent.

REFERENCES

1. Kamilov, H. M. Getting tons technologically development of bioactive preparations based inozitgeksafosfornoy acid / H. M. Kamilov, A. S. Karabayev, G. S. Ibragimov et al. // Pharmacy. – Tashkent, 1994. – №1-2. – P. 12-15.

2. Azizov, S. S. Study of hepatoprotective activity of complex compounds phytin / S. S. Azizov, A. A. Abdusamatov, A. A. Yunusov // Pharmacy. – Tashkent, 1994. – №3. – P. 42-44.

3. Mahmudzhanova, K. S. Inozitfosfornaya acid / K. S. Mahmudzhanova // Pharmacy. – Tashkent, 2010. – 273 p.

РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГЕРПЕСНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДНК-АЗЫ

Клочко Е.А., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Глазова Н.В.**, канд. хим. наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** klochko.ekaterina@pharminnotech.com

Рассмотрена возможность применения различных наноносителей для стабилизации ферментов. Определена перспективность разработки противогерпесной фармацевтической композиции в виде геля, в состав которой входят фермент дезоксирибонуклеаза и наноносители. Представлены предполагаемые стадии разработки.

Ключевые слова: *герпес, ДНК-аза, наноносители, фармацевтическая композиция.*

В настоящее время герпес является одним из наиболее распространенных заболеваний человека. Особенно неприятным и болезненным заболеванием является опоясывающий герпес, или опоясывающий лишай – Herpes zoster.

Для лечения опоясывающего герпеса применяются различные противовирусные препараты.

На сегодняшний день широкое применение находят препараты группы синтетических ациклических нуклеозидов: ацикловир, валацикловир, фамцикловир [1]. Однако данные препараты характеризуются продолжительным сроком лечения (в среднем, 5 дней) и более сложной технологией производства синтетических лекарственных средств по сравнению с технологией получения лекарственных субстанций из природного сырья.

Для лечения опоясывающего герпеса также может применяться панкреатическая дезоксирибонуклеаза, замедляющая размножение ДНК-содержащих вирусов, таких как вирус герпеса, аденовирусы.

Ферментные препараты дезоксирибонуклеазы (ДНК-азы) имеют ряд особенностей, выгодно отличающих их от других видов лекарственных субстанций. Это высокая эффективность в небольших количествах, высокая специфичность ферментов и быстрое достижение желаемого эффекта.

В России производство лекарственного препарата ДНК-азы в виде лиофилизата для приготовления растворов для инъекций осуществляется компанией ООО «Самсон-Мед».

Следует отметить, что имеющиеся препараты ДНК-азы имеют недостатки: нестабильность фермента в растворе (инактивация фермента происходит уже через 2 часа); неудобство применения инъекционной формы.

Так как ферменты являются лабильными структурами и могут терять свою активность, для предотвращения их инактивации в состав готовых лекарственных форм дополнительно включают носители, способствующие связыванию фермента и сохранению его активности.

На кафедре биотехнологии ведется уже продолжительное время разработка новых лекарственных форм с ферментом ДНК-азой и работа с наноматериалами: липосомами, гликосферами и β-циклодекстринами.

Липосомы представляют собой липидные везикулы, состоящие из одного или нескольких фосфолипидных бислоев, разделенных водной фазой. Данные наноносители имеют определенные преимущества: сродство по химическому составу с мембранами клеток, универсальность липосом как переносчика различных веществ, сравнительная легкость разрушения и отсутствие аллергических реакций. Формы взаимодействия липосом с клетками различны: это и адсорбция, и эндоцитоз, и слияние мембран наноносителя и клетки. Однако у липосом возможен неконтролируемый выход инкапсулированного вещества наружу ввиду неспецифического удержания наноносителем молекул вещества

Гликосферы представляют собой сферу из нескольких слоев: ядро из модифицированного крахмала, средний слоей из сложных эфиров жирных кислот, наружний слой (слои) из лецитина. Высвобождение инкапсулированных веществ происходит при изменении ионной силы среды. Гликосферы могут удерживать одновременно и гидрофильные, и гидрофобные вещества, предотвращая их преждевременную утечку (в отличие от липосом). Также гликосферы обладают термо- и химической стабильностью.

Циклодекстрины представляют собой полый усечённый конус с гидрофобной внутренней поверхностью и гидрофильной наружной. По своей химической природе это – олигосахариды, состоящие из глюкозных остатков с α-1,4-гликозидными связями. На основании количества глюкозидных остатков в кольце циклодекстринов их подразделяют на α- (6), β- (7) и γ-циклодекстрины (8). В России официально зарегистрированными и разрешенными к использованию в различных сферах промышленности являются β-циклодекстрины. Внутренняя полость молекулы циклодекстрина образует комплекс включения «хозяин-гость» с молекулой фермента, при этом кольцо циклодекстрина является «хозяином», а фермент – «гостем».

На рисунке 1 представлено строение молекул наноносителей [2, стр. 44, 51].



Рис. 1. Строение гликосфер (а), липосом (б) и β-циклодекстринов (в)

Ранее на кафедре биотехнологии были успешно получены комплексы β-циклодекстринов и фермента пероксидазы в составе геля [3] медицинские салфетки «ГерпеСтоп» (ЗАО «МосФарма») с гликосферами и ферментом ДНК-азой для профилактики герпеса 2 типа [2].

На данный момент для опоясывающего герпеса пока нет препаратов, быстро и эффективно снимающих воспалительные процессы. Поэтому проблема герпеса является актуальной и в настоящее время.

В качестве лекарственной формы противогерпетической фармацевтической композиции выбран гель ввиду удобства применения, легкости нанесения, хорошей впитываемости, высокой концентрации действующего вещества в месте нанесения. В качестве наноносителей выбраны гликосферы и β-циклодекстрины.

Предполагаемые стадии разработки противогерпесной фармацевтической композиции представлены в таблице 1.

Таблица 1

Стадии разработки противогерпесной фармацевтической композиции

№ п/п	Содержание этапов работы	Виды анализа
1	Растворение лиофилизата ДНК-азы	Гельхроматографический анализ; активность ДНК-азы в растворе
2	Лиофильная сушка полученного раствора	Анализ лиофилизата
3	Разработка геля (оптимальное соотношение концентрации фермента и наноносителя, влияние эксципиентов на свойства фермента, подбор состава геля)	Определение фермента и примесей: мембранный метод, спектрофотометрия и ВЭЖХ
4	Наработка лабораторных образцов геля, закладка их на хранение. Разработка проекта фармакопейной статьи	Активность и стабильность ДНК-азы в композиции, биобезопасность

Выводы

Сравнительный анализ различных наноматериалов показал, что наилучшим вариантом стабилизации фермента будет использование гликосфер и β-циклодекстринов. Показана перспективность разработки новой лекарственной формы – геля с ферментом ДНК-азой и наноносителями для лечения опоясывающего герпеса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Solomon, Caren G. Herpes Zoster / Caren G. Solomon, Jeffrey I. Cohen // The New England journal of medicine: NEJM (Waltham, Mass: MMS). – 2013. – Vol. 369. – No. 3. – P. 255-263.

2. Сальникова, С. А. Сорбционно-хроматографическая очистка ДНК-азы и цитохрома С в технологии получения фармацевтической композиции: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук: 14.04.01: Сальникова Светлана Александровна. – СПб., 2014. – 147 с.

3. Серкова, А. Н. Технология фармацевтической композиции с модифицированной пероксидазой: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук: 14.04.01: Серкова Анастасия Никитична. – СПб., 2015. – 227 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT AND STYDY OF ANTIHERPETIC DNASE-BASED PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Klochko E.A., 1st year Master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Possibility of application of different nanocarriers for stabilization of enzymes was considered. Potential of development of antiherpetic pharmaceutical composition in the form of gel with enzyme deoxyribonuclease and nanocarriers was determined. Estimated development stages of given composition were presented.

Keywords: herpes, DNase, nanocarriers, pharmaceutical composition.

REFERENCES

1. Solomon, Caren G. Herpes Zoster / Caren G. Solomon, Jeffrey I. Cohen // The New England journal of medicine: NEJM (Waltham, Mass: MMS). – 2013. – Vol. 369. – No. 3. – P. 255-263.

2. Salnikova, S. A. Sorptographic purification of DNase and cytochrome-C in technology of obtaining pharmaceutical composition: candidate's thesis in pharmaceutical science: 14.04.01: Salnikova Svetlana Alexandrovna. – SPb., 2014. – 147 p.

3. Serkova, A. N. Technology of pharmaceutical composition with modified peroxidase: candidate's thesis in pharmaceutical science: 14.04.01: Serkova Anastasia Nikitichna. – SPb., 2015. – 227 p.

ИММОБИЛИЗАЦИЯ АМИЛОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ НА КАРБОКСИЛЬНЫХ КАТИОНИТАХ

Красовицкая И.А., маг. 1 курса
Руководитель: **Котова Н.В.**, канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* Krasovizkaya.Irina@pharminnotech.com

В работе представлены результаты экспериментов по изучению равновесных и кинетических параметров сорбции α-амилазы *Bacillus subtilis* на различных карбоксильных катионитах. Выбран сорбент для дальнейших исследований по созданию обратимо-диссоциирующего комплекса с α-амилазой.

***Ключевые слова:** α-амилаза, сорбенты, иммобилизация.*

α-Амилаза *Bacillus subtilis* используется в заместительной энзимотерапии для лечения амилазной недостаточности и желудочно-кишечных заболеваний. Данный фермент гидролизует крахмал, гликоген и растворимые α-1,4-глюканы [1]; кофактором являются ионы Ca^{++}; изоэлектрическая точка pI = 5,0; оптимум действия находится в области pH = 5,7-6,0. Амилаза инактивируется при низких значениях pH, так как в этих условиях происходит вытеснение ионов кальция протонами [2]. Необходима такая лекарственная форма, которая будет устойчива в кислой среде желудка и проявлять свою активность в кишечнике. Поэтому невозможно использовать нативный фермент: он за несколько минут будет инактивирован в желудке. Стабильную лекарственную форму можно получить путём иммобилизации амилазы. К достоинствам иммобилизованных ферментов относят не только более высокую стабильность по отношению к денатурирующим факторам, но и возможность создания на их основе лекарственных препаратов пролонгированного действия [3].

В связи с этим целью данной работы было изучение процесса иммобилизации α-амилазы на различных карбоксильных катионитах и выбор катионита для дальнейших исследований по созданию обратимо-диссоциирующего комплекса с α-амилазой.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны слабокислотные катиониты КБ-2, КБ-4П-2 (сорбенты гелевой структуры), Биокарб и С-106 (сорбенты макропористого типа). Исследование процесса депигментации проводили на гелевом сильноосновном аниоците АВ-17-4 и амфолите СКН. Сырьём для получения лекарственного препарата амилазы является технический ферментный препарат амилосубтилин ГЗХ (*Bacillus subtilis*).

Первым этапом работы было получение депигментированного раствора технического препарата амилосубтилина. Подбор условий проведения процесса депигментации амилосубтилина был проведён путём изучения показателей степени депигментации раствора, потерь активности амилазы и потерь общего белка в растворе, полученных в результате депигментации раствора амилосубтилина на сорбентах АВ-17-4 и СКН при различных концентрациях сорбента, а также при различных скоростях пропускания раствора через слой сорбента. Результаты исследования показали, что наилучшим вариантом по эффективности депигментации при минимальных потерях является скорость пропускания раствора 0,025 мл/с, дальнейшие эксперименты по выбору сорбента проводились при выбранной скорости.

Для выбора сорбента, а также его концентрации, проводили депигментацию 1%-го раствора амилосубтилина на АВ-17-4 и на СКН при различных концентрациях сорбента. При депигментации на сорбенте СКН были получены более высокие значения степени депигментации, однако и значительно большие потери. Наилучшие результаты по степени депигментации для АВ-17-4 получены при концентрациях сорбента 40 и 50 мг/мл. При этом при концентрации 50 мг/мл наблюдается резкое увеличение потерь. В связи с этим выбрана депигментация на сорбенте АВ-17-4 с концентрацией сорбента 40 мг/мл.

Вторым этапом работы являлся подбор сорбента для иммобилизации α-амилазы. Предварительно были подобраны условия проведения процесса сорбции на карбоксильных катионитах. По результатам исследований выбрана область значений pH = 4,8÷5,0, так как при этом наблюдалась максимальная ёмкость

сорбции. Значение концентрации сорбента, оптимальное для проведения сорбции, выбрано на основании данных проводившихся ранее экспериментов: 2 мг/мл.

Исследование равновесных параметров процесса сорбции α-амилазы на карбоксильных катионитах КБ-2, КБ-4П-2, С-106 и Биокарб проводили при различных концентрациях растворов амилосубтилина в статических условиях. Для изучения избирательности процесса сорбции α-амилазы были построены изотермы сорбции (рис. 1) и рассчитаны коэффициенты распределения для каждого катионита.

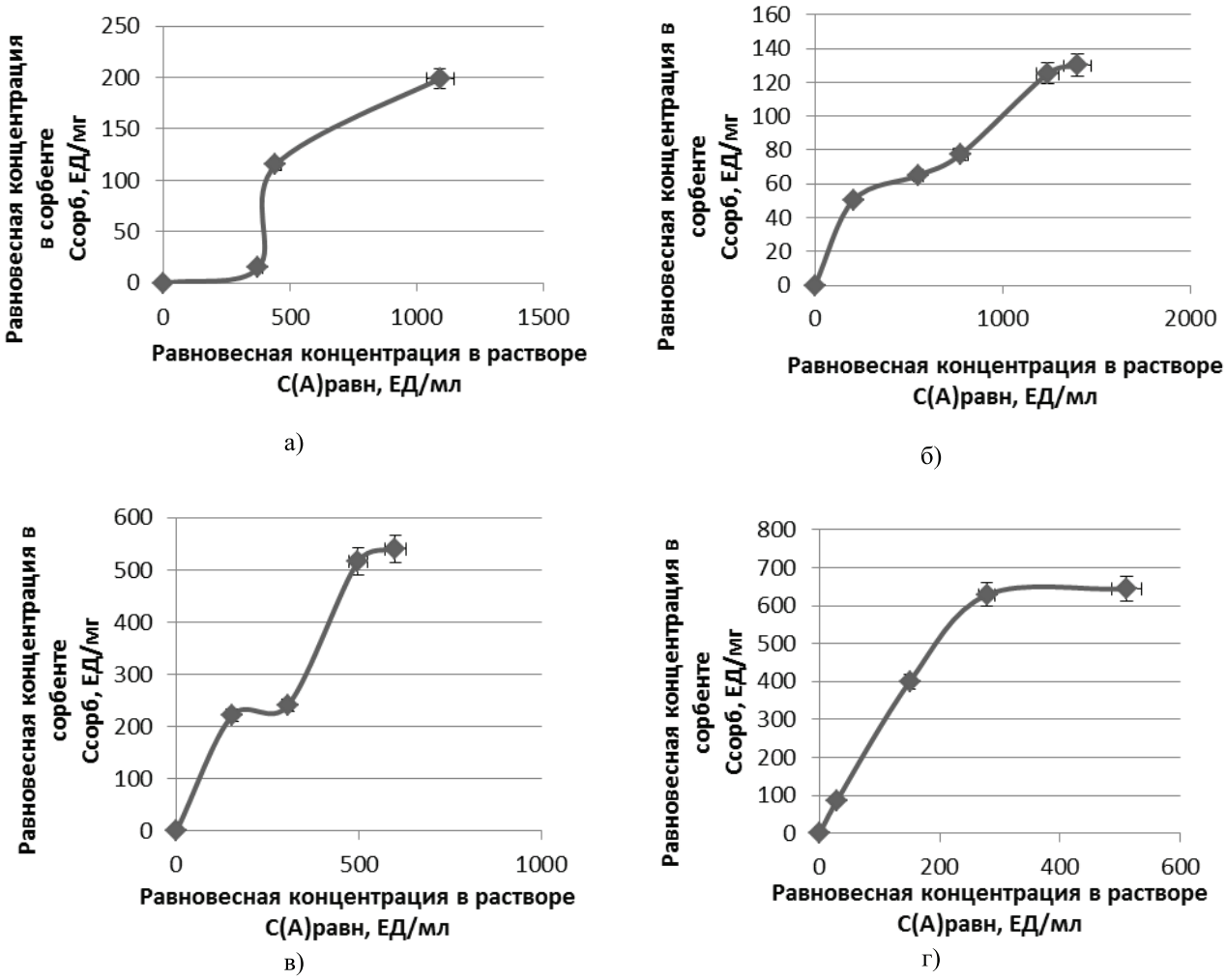


Рис. 1. Изотермы сорбции α-амилазы на различных карбоксильных катионитах:
а) КБ-2; б) КБ-4П-2; в) Биокарб; г) С-106

На рисунке 1 показано, что получены изотермы различного вида: при сорбции на КБ-2 – S-образная изотерма, на КБ-4П-2 и Биокарб – изотерма БЭТ, на С-106 – изотерма Ленгмюра. Значения коэффициентов распределения на катионитах Биокарб и С-106 превысили 1,00 $м^3$/кг, что говорит о высокой степени избирательности сорбции. Кроме того, для сорбентов Биокарб и С-106 показана более высокая ёмкость сорбции по сравнению с двумя другими катионитами. Таким образом, для дальнейшего изучения кинетических параметров сорбции были выбраны слабокислотные катиониты С-106 и Биокарб.

Для проведения высокоэффективного сорбционного процесса кроме равновесных параметров сорбции необходимо также учитывать и кинетические. В процессе исследования были построены кинетические кривые сорбции α-амилазы на карбоксильных катионитах Биокарб и С-106, рассчитаны коэффициенты диффузии. Исследование показало, что значение коэффициентов диффузии для сорбентов Биокарб и С-106 сопоставимо: $(3{,}34 \pm 0{,}2) \times 10^{-12}$ и $(2{,}25 \pm 0{,}2) \times 10^{-12}$ $м^2$/с соответственно. Следовательно, скорости сорбции также сопоставимы, однако равновесная ёмкость сорбции катионита С-106 выше.

Показано, что катионит С-106 может быть использован для дальнейших исследований по созданию обратимо-диссоциирующего комплекса с α-амилазой, так как обладает высокой ёмкостью сорбции и избирательностью к целевому продукту.

Выводы

1. Подобран сорбент для депигментации и очистки от балластных примесей технического раствора амилосубтилина *Bacillus subtilis*: гелевый сильноосновной анионит АВ-17-4.

2. Изучены равновесные параметры сорбции α-амилазы на слабокислотных карбоксильных катионитах КБ-2, КБ-4П-2, Биокарб и С-106. Показано, что наибольшей ёмкостью и избирательностью сорбции обладают катиониты Биокарб и С-106.

3. Кинетический анализ процесса сорбции α-амилазы на карбоксильных катионитах Биокарб и С-106 показал высокую скорость процесса и сопоставимость коэффициентов диффузии для обоих сорбентов.

4. Подобран сорбент для дальнейших исследований по созданию обратимо-диссоциирующего комплекса с α-амилазой: стиросорб С-106.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биссвангер, Х. Практическая энзимология / Х. Биссвангер; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 328 с.

2. Грачева, И. М. Технология ферментных препаратов / И. М. Грачева. – М.: Агропромиздат, 1987. – 335 с.

3. 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.

SUMMARY

IMMOBILIZATION OF AMYLOLYTIC ENZYMES ON THE CARBOXYL CATION EXCHANGERS

Krasovitskaya I.A., 1st year master student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The paper presents the results of experiments on the equilibrium and kinetic parameters of sorption of α-amylase *Bacillus subtilis* in various carboxyl cation exchangers. Sorbent for further research on the development of reversibly-dissociating complex with α-amylase was selected.

Keywords: *α-amylase, sorbents, immobilization.*

REFERENCES

1. Bissvanger, H. Practical enzymology / H. Bissvanger; transl. from English. – M.: BINOM. Knowledge Laboratory, 2011. – 328 p.

2. Gracheva, I. M. Technology of enzyme preparations / I. M. Gracheva. – M.: Agropromizdat, 1987. – 335 p.

3. Kovaleva T. A. Immobilization of hydrolytic enzymes on anion exchangers / T. A. Kovaleva, O. M. Kozhokina, O. P. Bagno, O. D. Trofimova, A. S. Belenova // Sorption and chromatographic processes. – T8, №6. – 2008.

ПРЕДНАПОЛНЕННЫЕ ШПРИЦЫ – СОВРЕМЕННЫЙ ВИД ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

Лубчук М.В., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Марченко А.Л**., доцент каф. ПТЛП, к. ф. н.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Lubchuk.Mariya@pharminnotech.com

В данной статье рассмотрены преимущества преднаполненных шприцев. Представлены сведения о материалах и технологии, используемых в производстве преднаполненных шприцев.

***Ключевые слова**: преднаполненные шприцы, инъекции в преднаполненных шприцах, современные технологии.*

Преднаполненный шприц (рис.1.) – это вид первичной упаковки для инъекционных растворов, позволяющий сочетать функциональные свойства соответствующего медицинского инструмента и первичной упаковки лекарственного препарата. Данный вид упаковки лекарственного препарата имеет ряд преимуществ, благодаря которым производство преднаполненных шприцев стремительно развивается по всему миру, а именно:

- простота в применении для пациентов и самих медработников;
- точность дозирования;
- стерильность;
- практически отсутствует риск контаминации;
- минимизация риска внутрисосудистого введения воздуха – снижение риска воздушной эмболии;
- утилизация преднаполненных шприцев уменьшает возможность повторного использования, а, следовательно, перекрестного инфицирования.



Рис. 1. Преднаполненный шприц

На сегодняшний день 25% мирового рынка инъекционных лекарственных средств занимают преднаполненные шприцы, и при этом доля на фармацевтическом рынке каждый день стремительно растет [1]. В России производство преднаполненных шприцев только начинает развиваться, в большинстве случаев, проекты находятся в разработке. По данным государственного реестра, в России зарегистрировано всего 56 лекарственных препаратов в виде преднаполненных шприцев [2].

Во многих странах мира, прогрессируют хронические болезни, такие как сахарный диабет, ревматизм или множественный склероз. Например, ежегодный прирост числа пациентов с сахарным диабетом составляет 6-10% [3]. При таких заболеваниях нередко требуется ежедневное парентеральное введение лекарственного препарата. Если делать это в условиях медицинского учреждения, то накладываются ограничения на образ жизни пациента, что в конечном счете не лучшим образом скажется на его здоровье. В связи с этим преднаполненные шприцы набирают все большую популярность.

В качестве материала для первичной упаковки преднаполненных шприцев используется стекло или пластик.

Стекло всегда было предпочтительным материалом для изготовления всех видов шприцев, поскольку это инертный, прочный, прозрачный и устойчивый материал. Способность стекла выдерживать высокую температуру в процессе депирогенизации также играет важную роль в повышении спроса на преднаполненные шприцы из стекла. Состав шприцевой системы является чрезвычайно важным для безопасного и эффективного использования фармацевтических препаратов. На внутреннюю поверхность емкости шприца обычно наносят силиконовое масло, что служит смазкой для облегчения движения его плунжера. Именно это покрытие обычно

связывают с выщелачиванием частиц силикона при наличии протеиновых молекул, что приводит к загрязнению лекарственного средства. Для решения этой проблемы многие производители разработали новые технологии силиконовой смазки и использования усовершенствованных методов нанесения слоя силикона. Особое внимание производители уделяют также тем частям шприца (поршень и колпачок), в состав которых входят эластомеры, вступающие в длительное взаимодействие с лекарственными препаратами во время долгого хранения в горизонтальном положении. Новые технологии работы со стеклом успешно решают и такие проблемы. Например, можно использовать цикло-олефиновые полимеры (ЦОП) – синтетики, пригодные для первичной фармацевтической упаковки или цикло-олефиновые сополимеры (ЦОС). Циклические олефины стабильны в широком диапазоне pH, не выделяют ни щелочь, ни вольфрам и к тому же менее хрупки, чем стекло. Тем не менее им присущи более высокая газо- и паропроницаемость, а также их цена существенно выше. Предварительно наполненные шприцы и ампулы из ЦОП будут все больше использоваться для особо чувствительных или особо агрессивных составов или для лекарственных препаратов, предъявляющих специальные требования к хранению.

Преимущества пластика перед стеклом:

• Пластик не ломается при транспортировке.

• Пластиковые шприцы могут иметь большую равномерность во внутреннем диаметре, чем стеклянные. Поршни пластиковых шприцев также могут быть идеально круглыми, в отличие от овальных поршней стеклянных шприцев. Следовательно, для пластиковых шприцев требуется приложение меньших усилий для смещения поршня, и риск проникновения лекарства через поршень более низкий.

• Использование пластикового шприца исключает проблемы, связанные со следами вольфрама. Наличие вольфрама может вызвать каталитический распад или создать агломерацию вольфрама с некоторыми биологическими компонентами и протеинами.

• Силиконизация корпусов стеклянных шприцев не может быть проведена равномерно. Пластиковые же шприцы не требуют силиконизации корпусов. Для них можно рекомендовать силиконизацию только поршней. Отсутствие необходимости силиконизировать корпуса пластиковых шприцев также исключило другую проблему – проблему совместимости силикона с лекарством.

• Применение пластикового шприца исключает большое количество проблем связанных с присутствием частиц, реакцией стекла на продукт и потенциальным выщелачиванием клеевого состава, применяемого для удержания иглы в нужном положении, характерных для стеклянного шприца.

По данным литературы, показатель динамики роста преднаполненных шприцев из пластика в пересчете за год будет значительно выше, чем для рынка преднаполненных шприцев из стекла. Это обусловлено постоянным развитием технологий производства полимеров, благодаря чему создаются пластические материалы с лучшими показателями выщелачивания и экстрагируемости по сравнению с изделиями из стекла [4].

Процесс изготовления преднаполненных шприцев состоит из следующих технологических стадий: производство шприцев, подготовка наполнения, наполнение шприцев и установка пробок.

Современный подход к производству преднаполненных шприцев – это производство по технологии Blow-Fill-Seal (выдувание – наполнение – запаивание). Blow – Fill – Seal (BFS) – это технология, с помощью которой формовка шприца, его наполнение, ввод штока с поршнем и финишное закрытие осуществляются на одном и том же оборудовании, а время всего процесса составляет от 15 до 18 секунд. Для производства шприцев, изготавливаемых по такой технологии, в качестве расходных материалов машине требуются иглы, поршни со штоками и полимер медицинской категории. Этот полимер выдувается при температуре, превышающей 190 °C, и формуется в виде шприца. Во время формовки шприца происходит ввод иглы в его нижнюю часть. Сразу после этого происходит наполнение шприца раствором для инъекций. Затем устанавливается предварительно стерилизованный шток с поршнем и происходит герметичное запечатывание в пластиковую капсулу.

Компании, выпускающие оборудование для производства преднаполненных шприцев: Brevetti Angela (Италия); OptimaPharma, (Германия); Colamark (Китай); Dividella AG (Швейцария).

Вывод

В качестве заключения отметим, что производство одноразовых преднаполненных шприцев является перспективным и поэтому, необходимы дальнейшие разработки и исследования технологий, материалов и видов первичной упаковки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чурсина, Е. Преднаполненные шприцы [Электронный ресурс] / Е. Чурсина // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – № 5. – Режим доступа: http://www.medbusiness.ru/upload/img/FTU_5_2014_49-51.pdf (дата обращения: 28.01.2016).

2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (дата обращения: 28.01.16).

3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СИМПТОМЫ И ЛЕЧЕНИЕ [Электронный ресурс] / Заболевания человека, их симптомы и лечение. – Режим доступа: http://simptomer.ru/bolezni/endokrinnaya-sistema/336-sakharnyj-diabet-simptomy (дата обращения: 28.01.2016).

4. Стеклянные шприцы – есть ли в них все еще необходимость для введения лекарственных средств путем инъекций? [Электронный ресурс] / Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 1 (42). – Режим доступа: http://promoboz.com/en/view_article?id=10 (дата обращения: 29.01.2016).

5. Раджиев, К. SECUREJECT®: новый подход к преднаполненным шприцам [Электронный ресурс] / К. Раджиев // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – №1. – Режим доступа: http://promoboz.com/ru/view_article?id=15 (дата обращения: 30.01.2016).

6. Крехан, В. Шприц предварительного наполнения – рассмотрение использования системы для безопасного и успешного внедрения препаратов на фармацевтическом рынке [Электронный ресурс] / В. Крехан // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – №1. – Режим доступа: http://promoboz.com/ru/view_article?id=12 (дата обращения: 30.01.2016).

7. Преднаполненные шприцы SECUREJECT® [Электронный ресурс] / Фармацевтическая отрасль. – 2011. – №3. – Режим доступа: http://www.technocom.at/download/leaflet/brevetti.pdf (дата обращения: 29.01.2016).

SUMMARY

PREFILLED SYRINGES – MODERN LOOK PRIMARY PACKAGING OF INJECTABLE SOLUTIONS

Lubchuk M.V. 1st maistrant

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article discusses the advantages of prefilled syringes. Provides information about the materials and technology used in the production of prefilled syringes.

***Keywords**:* prefilled syringes, prefilled syringes to injection, advanced technology.

REFERENCES

1. Chursina, E. Prefilled syringes [electronic resource] / E. Chursina // Pharmaceutical Technologies and Packaging. – 2014. – number 5. – Access mode: http://www.medbusiness.ru/upload/img/FTU_5_2014_49-51.pdf (date of treatment: 01.28.2016).

2. The State Register of Medicinal Products [electronic resource]. – Access mode: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (date of treatment: 01.28.16).

3. Diabetes: Symptoms and Treatment [electronic resource] / human diseases, their symptoms and treatments. – Access: http://simptomer.ru/bolezni/endokrinnaya-sistema/336-sakharnyj-diabet-simptomy (date of treatment: 28.01 .2016).

4. Glass syringes – whether they are still needed for the administration of drugs by injection? [Electronic resource] / Pharmaceutical industry. – 2014. – № 1 (42). – Access mode: http://promoboz.com/en/view_article?id=10 (date of treatment: 01.29.2016).

5. Raj, K. SECUREJECT®: a new approach to pre-filled syringes [electronic resource] / K. Raj // pharmaceutical industry. – 2014. – №1. – Access mode: http://promoboz.com/ru/view_article?id=15 (date of treatment: 01.30.2016).

6. Krehan, V. Syringe pre-filled – considering using the system for the safe and successful introduction of drugs in the pharmaceutical market [electronic resource] / V. Krehan // The pharmaceutical industry. – 2014. – №1. – Access mode: http://promoboz.com/ru / view_article? id = 12 (the date of treatment: 01.30.2016).

7. Prefilled syringes SECUREJECT® [electronic resource] / Pharmaceutical industry. – 2011. – №3. – Access mode: http://www.technocom.at/download/leaflet/brevetti.pdf (date of treatment: 01.29.2016).

ТОВАРОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ КОРНЕЙ ИМБИРЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Савицкий Н.И., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Легостева А.Б.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: savizkiy.nikolay@pharminnotech.com

По изученным методикам, 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 процесса экстракции этого лекарственного растительного сырья [4].

Ключевые слова: *корни имбиря, числовые показатели, технологические свойства, технология.*

Имбирь аптечный (Zingiber officinale Roscoe, Zingiberaceae L.) 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 стимулирует 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]-шогало; [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 введение их в различные лекарственные формы.

Основные достоинства производства галеновых препаратов:

• относительная экологическая безопасность,

• доступность и небольшая стоимость сырья,

• простота технологии,

• широкий спектр действия и, как правило, меньшая токсичность по сравнению с индивидуальными веществами.

На основании вышеизложенного, актуальным остается вопрос фитохимического изучения лекарственного растительного сырья, получения из него комплекса биологически активных веществ и внедрения в фармацевтическую практику.

Объектом исследования служат корни имбиря, выращенные и собранные на плантациях Китая в 2015 году.

Целью данной работы является проведение товароведческого анализа измельченных корней имбиря и изучение его технологических свойств.

Экспериментальная часть

Прежде всего, по известным методикам, была 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 фитохимических препаратов изучены технологические свойства измельченных корней имбиря. Полученные экспериментальные данные представлены на рисунке 1 и в таблице 2.

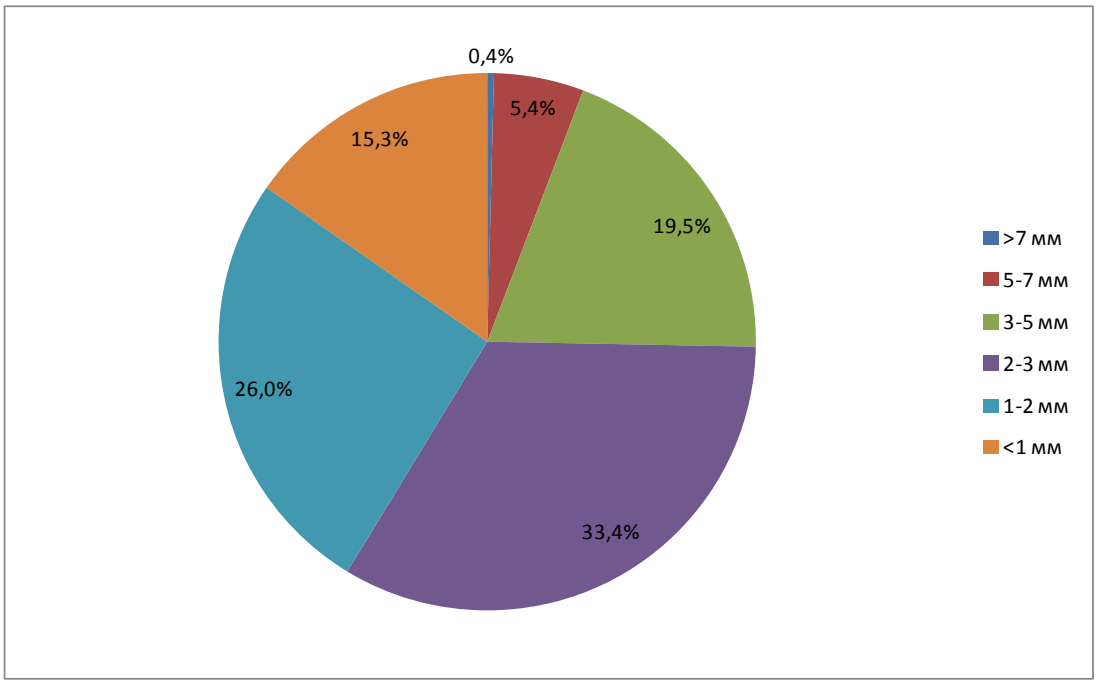


Рис. 1. Фракционный состав измельченных корней имбиря

Талица 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	2,09 ± 0,01
5	Коэффициент водопоглощения, мл/г	1,5

Выводы

По изученным методикам, 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 процесса экстракции этого лекарственного растительного сырья [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ernst, E. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials / E. Ernst, M. H. Pittler // Br J Anaesth. – 2000. – 84. – P. 367-71.

2. Fischer-Rasmussen, W. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum / W. Fischer-Rasmussen, S. Kjaer, C. Dahl, Asping // Obsten Gynecol Reprod Biol. – 1991. – 38(1). – 19 p.

3. Shirin, Adel P R. Chemical composition and antioxidant properties of ginger root (Zingiber officinale) / Adel P R Shirin, Jamuna Prakash // Journal of Medicinal Plants Research. – 2013. – P. 2674-2679.

4. Государственная Фармакопея XIII издание, вып. 1. – М.: Медицина,
2015. – 401 с.

SUMMARY

THE MERCHANDISING ANALYSIS OF THE CRUSHED GINGER ROOTS AND DETERMINATION OF ITS TECHNOLOGICAL PROPERTIES

Savitsky N.I., 1st year master student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

As a result of preliminary tests it is established that the studied numerical indicators of the crushed roots of ginger conform to standard requirements of the State Pharmacopoeia of the XIII edition to similar types of raw materials. The studied technological properties promote development of evidence-based process of extraction of these medicinal vegetable raw materials [4].

Keywords: ginger roots, numerical indicators, technological properties, technology.

REFERENCES

1. Ernst, E. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials / E. Ernst, M. H. Pittler // Br J Anaesth. – 2000. – 84. – P. 367-71.

2. Fischer-Rasmussen, W. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum / W. Fischer-Rasmussen, S. Kjaer, C. Dahl, Asping // Obsten Gynecol Reprod Biol. – 1991. – 38(1). – 19 p.

3. Shirin, Adel P R. Chemical composition and antioxidant properties of ginger root (Zingiber officinale) / Adel P R Shirin, Jamuna Prakash // Journal of Medicinal Plants Research. – 2013. – P. 2674-2679.

4. State Pharmacopoeia XIII edition, vol. 1. – M.: Medicine, 2015. – 401 p.

ВЫБОР ЭКСТРАГЕНТА И РАЗМЕРА ЧАСТИЦ ПОРОШКА PUNICA GRANATUM L., ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Саидов М.И. магистрант 1-го года обучения
кафедры фармацевтической технологии ТГМУ имени Абуали ибн Сино
Руководитель: **Валиев А.Х.**, кандидат фармацевтических наук.
Кафедра фармацевтической технологии Таджикского государственного
медицинского университета имени Абуали ибн Сино,
734003, г. Душанбе, проспект Рудаки 139, Таджикистан

E-mail: valizoda83@gmail.com

В данной статье описано влияние природы экстрагента и степени измельченности сырья на процесс экстрагирования веществ в порошке корки плодов граната. Установлены оптимальные условия для максимального выхода экстрактивных веществ.

Ключевые слова: *корка плодов граната, размер частиц, экстрагент.*

В корке плодов граната содержатся многие микро- и макроэлементы, урсоловая кислота и большое количество дубильных веществ. С древних времён корку и кожуру плодов граната в народной медицине используют для лечения диарейного синдрома. Поэтому получение экстракционных препаратов для этих целей из корки плодов граната является одно из актуальных задач фармацевтической технологии.

При получении экстракционных препаратов из лекарственного растительного сырья важную роль сыграет выбор экстрагента и размера частиц исследуемого растительного сырья [4]. Дальнейшая разработка технологии получения лекарственного препарата из корки плодов граната требует изучения влияния природы экстрагента и размера частиц на сумму экстрактивных веществ.

Цель работы. Изучить влияние технологических факторов на суммированный выход экстрактивных веществ из корок плодов граната, а также выбор экстрагента и размера частиц для определения оптимальных условий процесса экстрагирования.

Экспериментальная часть

Материалом исследования явилось измельчённое сырьё, предварительно высушенное при температуре 40°С до постоянной массы. До определения содержания экстрактивных веществ в исследуемом порошке, мы проводили тест на растворение для выбора подходящего экстрагента и степени измельчённости сырья. С этой целью выбраны следующие пять растворителей, как экстрагенты: вода, этиловый спирт 95°, спиртохлороформная смесь (1:1), хлороформ и 0,5н раствор соляной кислоты. Поскольку оптимальным для морфологических групп сырья считается размер частиц от 1 до 7 мм [1], корку плодов граната измельчали и просеивали через сита с диаметром отверстий 2, 3, 5 и 7 мм. По 1 г порошка каждого размера частиц растворили в 100 мл каждого из пяти экстрагентов и получили 20 образцов для исследования. Все двадцать растворов поставили в аппарат – встряхиватель на 30 минут, затем профильтровали и высушили на водяной бане. Гравиметрическим методом определили массу каждого сухого экстракта и получили двадцать разных значений.

Содержание экстрактивных веществ в корках плодов граната определяли: 1,0042г (точная навеска) предварительно высушенного при температуре 40°С до постоянной массы измельчённого сырья, просеянного через сито с отверстиями диаметром 7 мм, помещают в колбу вместимостью 200-250 мл, прибавляют 50 мл воды. Колбу закрывают пробкой, взвешивают с погрешностью ±0,01г и оставляют на 1 час. Колбу соединяют с обратным холодильником, нагревают, поддерживая слабое кипение в течение двух часов. После охлаждения колбу с содержимым вновь закрывают той же пробкой, взвешивают и потерю в массе восполняют растворителем. Содержимое колбы тщательно взбалтывают и фильтруют через сухой бумажный фильтр в сухую колбу. 25 мл фильтрата пипеткой переносят в предварительно высушенную при температуре 100-105°С до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку диаметром 7-9 см и выпаривают на водяной бане досуха. Чашку с остатком сушат при температуре 100-105°С до постоянной массы, затем охлаждают в течение 30 минут в эксикаторе, на дне которого находится безводный хлорид кальция, и немедленно взвешивают.

Содержание экстрактивного вещества в процентах (Х), в пересчёте на абсолютно сухое сырьё вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m\,x\,200\,x\,100}{m_1\,x\,(100-W)} = \frac{0.3287\,x\,200\,x\,100}{1.0042\,x\,(100-0)} = 65.46\%$$

m-масса сухого остатка в граммах, m_1 – масса сырья, W – потеря в массе при высушивании сырья (предварительно высушенное приняли 0%).

Результаты и их обсуждение. Результаты гравиметрического определения сухого остатка каждого из двадцати образцов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты гравиметрического определения сухого остатка

Экстрагент	Размер частиц порошка, мм			
	2	3	5	7
Вода	39,63%	32,13%	38,05%	65,46%
Спирт этиловый 95^0	22,65%	22,42%	27,14%	30,5%
Спиртохлороформная смесь (1:1)	9,88%	11,6%	12,82%	15,9%
Хлороформ	0,26%	0,31%	0,352%	0,41%
0,5н. раствор соляной кислоты	36,7%	34,1%	35,63%	46,92%

Как видно из данных таблицы, самым подходящим экстрагентом является вода, а самым подходящим размером частиц образцы исследуемого порошка с размером частиц 7мм, так как в этот образец имеет максимальный выход экстрактивных веществ.

Вывод(ы)

Проведенный анализ показывает, что при экстрагировании корок плодов граната наибольший выход экстрактивных веществ наблюдается в тех образцах, где экстрагентом является вода и размер частиц – 7 мм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XII издания, вып. 2. – М.: Медицина, 2010. – С. 41-42.

2. Государственная фармакопея Украины, первое издание. – Харьков: ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр», 2004. – 222 с.

3. Халифаев, Д. Р. Технология лекарств в 2-х томах / Д. Р. Халифаев, Б. М. Холназаров. – Душанбе: «Полиграф Групп», 2010. – С. 347-369.

4. Чуешов, В. И. Технология лекарств промышленного производства в 2-х частях / В. И. Чуешов, Е. В. Гладух и др. – Винница: «Нова книга», 2014, НФаУ г. Харьков. – С. 436-466.

SUMMARY

CHOICE OF EXTRACTANT AND DEGREE OF GRINDING POWDER OF PUNICA GRANATUM L., TO DETERMINE THE AMOUNT OF EXTRACTIVE SUBSTANCES

Saidov M.I. magistrant of 1-st year of education department of pharmaceutical technology Tajik State Medical University named after Abuali ibn Sino

Department of pharmaceutical technology Tajik State Medical University named after Abuali ibn Sino, 734003, Dushanbe, Rudaki Avenue 139, Tajikistan

This article describes the effect of the nature and degree of fineness extracting raw materials in the process of extraction of substances into powdered cork of pomegranate. The optimum conditions for maximum yield of extractive substances.

Key words: *cork of pomegranate, degree of grinding, extractant.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XII edition, vol. 2. – M.: Medicine, 2010. – P. 41-42.

2. State Pharmacopoeia of Ukraine, 1st edition. – Kharkiv: SI «Scientific-expert pharmacopeal center», 2004. – 222 p.

3. Khalifaev, D. R. Technology of drugs in 2 parts / D. R. Khalifaev, B. M. Kholnazarov. – Dushanbe: «Polygraph Group», 2010. – P. 347-369.

4. Technology medicine industrial output in 2 volumes. – Vol. 2. – Vinnitsa: «Nova Kniga», 2014. – NUPh Kharkiv. – P. 436-466.

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ

Селютина Ю.С., магистр, 1 курс
Руководитель: **Слепян Л.И.,** канд. биол. наук, ст. науч. сотр.
Санкт–Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт – Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* selyutina.yuliya@pharminnotech.com

Многие лекарственные растения обладают антиоксидантной активностью (АОА) и широко применяются для лечения и профилактики самых разных заболеваний. В настоящее время в литературе имеется широкая база исследований, касающихся антиоксидантной активности лекарственных растений, механизмов их действия, источников антиоксидантов и методов их определения. В статье представлен обзор публикаций по выбранной теме.

Ключевые слова: *антиоксиданты, антиоксидантная активность, лекарственные растения, биологически активные вещества.*

В условиях ухудшения общей экологической обстановки, повышенного влияния УФ – облучения, постоянного стресса и потребления некачественной пищи организм человека подвергается разрушающему действию свободных радикалов, накапливающихся в организме, что, в конечном счете, может приводить к развитию окислительного стресса (ОС). У человека ОС является причиной или одной из составляющих многих серьезных заболеваний, таких как диабет, онкологические заболевания, и многие другие.

Для уменьшения ОС используют природные биологически активные вещества (БАВ) и синтетические антиоксиданты (АО) различной химической структуры. Соответственно, это определяет как величину антиоксидантного эффекта, так и мишень действия [1]. АО обеспечивают защиту организма от свободных радикалов различными путями. Одни непосредственно взаимодействуют со свободными радикалами, другие встраиваются в мембрану клеток, третьи взаимодействуют с генетическим аппаратом клетки, способствуя повышению адаптации к стрессам, гипоксии и другим причинам образования свободных радикалов.

Чтобы обеспечить контроль качества АО были разработаны различные методы определения общей АОА. Эти методы различаются: по типу источника окисления, окисляемого соединения и способу измерения окисляемого соединения. По способам регистрации проявляемой АОА можно выделить методы: фотометрические, хемилюминесцентные, волюмометрические, флуоресцентные, электрохимические и другие. В настоящее время наиболее широко используются электрохимические и спектрофотометрические методы анализа [2]. Ю.А. Владимиров и соавторы разработали несколько хемилюминесцентных модельных систем для оценки АОА отдельных веществ и определения их суммарной активности в составе биологических жидкостей [3].

АОА БАВ растительного происхождения в значительной степени определяет лекарственную ценность растений [2]. Именно АО защита может стать важным фактором на пути мутагенных изменений, ведущих к образованию неопластических клеток и опухолевой прогрессии. Особую ценность для профилактики новообразований представляют пищевые источники, содержащие БАВ, являющиеся онкопротекторами: катехины и полифенолы, фенолокислоты, стильбены [4]. В.Г. Беспалов в своей статье также показал, что риск онкологических заболеваний повышается при хроническом дефиците в питании таких эссеницальных макро – и микронутриентов: пищевых волокон, полинасыщенных жирных кислот омега – 3 типа, витаминов А, Е, С, D, B_2, B_3, B_6, РР, фолиевой кислоты, каротиноидов, некоторых минералов, а также флавоноидов, индолов и т.д.[5]. К числу важнейших АО помимо витаминов С и Е, в последнее время также относят витамин А, каротиноиды, цинк, селен, глутатион, N–ацетилцистеин, таурин, липоевую кислоту кофермент Q10 [6]. М.Н. Макаровой и соавторами в ходе фракционирования плодов черники (Vaccinium myrtillus L.) и дальнейшей оценки их антирадикальной активности было установлено, что вклад в общую АОА вносят как полифенольные БАВ: катехины, антоцианы, лейкоантоцианы, ресвератрол, секаизоларизинол, так и липофильные вещества,

содержащиеся в плодах черники [7]. И. А. Самылиной и соавторами в ходе исследования настоев из большого количества растительного сырья было установлено, что все настои из изучаемого ими сырья обладают АОА. Наибольшая активность была отмечена авторами для настоев из листьев брусники, а наименьшая – в настоях из сырья валерианы и аира [8]. В.Е. Рыженков и его коллеги, изучая гипоксию и атерогенез, отметили перспективность изучения специфической гиполипидемической и антиатеросклеротической активности БАВ растительного происхождения, таких как полифенолы: байкалин (Scutellaria baicalensis Georgi), эпигалохин (Rhodiola semenoii (Regel & Herder) Boriss) [9]. Особое внимание привлекают фенольные соединения, среди которых наиболее активно изучаются флавоноиды: рутин и кверцетин [10].

Как было отмечено выше существует большое количество методов определения АОА, которые не позволяют однозначно оценивать данный эффект.

Выводы

Из всего выше сказанного следует, что все лекарственные растения обладают АОА. В работах отечественных и зарубежных авторов отмечается, что для определения общей АОА целесообразно применять несколько методов, позволяющих оценить комплексное антиоксидантное действие как водо – так и жирорастворимых соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев, В. Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 66–70.

2. Наумова, Н. Л. Современный взгляд на проблему исследования антиоксидантной активности пищевых продуктов / Н. Л. Наумова // Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии». – 2014. – т.2 – №1. – С. 5-8.

3. Владимиров, Ю. А. Определение антиоксидантной активности методами хемилюминесценции / Ю. А. Владимиров, О. Б. Любицкий, Д. Ю. Измайлов // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы IX Международного съезда ФИТОФАРМ. – СПб., 2005. – С. 67-73.

4. Арзамасцев, А. П. Оценка антиоксидантной активности пищевых растений, применяемых в народной медицине при новообразованиях / А. П. Арзамасцев, Т. В. Максимова, М. В. Шароменко, Е. И. Шкарина, Е. Л. Лозовская, З. В. Чумакова, В. В. Вандышев // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы IX Международного съезда ФИТОФАРМ. – СПб., 2005. – С. 60-64.

5. Беспалов, В. Г. Биологически активные добавки к пище и их использование для снижения риска онкологических заболеваний / В. Г. Беспалов // Клиническое питание. – СПб., 2003. – С. 35-38.

6. Surapaneni, K. M. Lipid peroxidation, glutatione, ascorbic acid, vitamin E. antioxidant enzymes / K. M. Surapaneni, P. V. Vishnu // Biology and Medicine. – India, 2009. – 1, 3. – P. 44-49.

7. Макарова, М. Н. Выделение биоактивных фракций из плодов черники (Vaccinium myrtillus L.) и оценка их антиоксидантных свойств in vitro/ М. Н. Макарова, О. Н. Пожарицкая, С. А. Иванова, А. Н. Шиков, В. Г. Макаров, В. П. Тихонов // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы IX Международного съезда ФИТОФАРМ. – СПб., 2005. – С. 116-120.

8. Самылина, И. А. Оценка показателей антиокислительной активности водных извлечений из растительного сырья, фасованного в фильтр – пакеты / И. А. Самылина, Н. А. Беседина, А. А. Сорокина // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы IX Международного съезда ФИТОФАРМ. – СПб., 2005. – С. 134-137.

9. Рыженков, В. Е. Гипоксия и атерогенез. Антиатерогенные свойства некоторых средств с антигипоксическим действием / В. Е. Рыженков, В. Г. Макаров, А. Е. Александрова // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы IX Международного съезда ФИТОФАРМ. – СПб., 2005. – С. 126 – 134.

10. Куркин, В. А. Флавоноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной активности / В. А. Куркин, В. В. Поройкин, А. В. Куркина, Е. В. Авдеева, О. Е. Правдивцева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2.; URL: http: //www.science – education.ru/ru/article/view?id=23252 (дата обращения: 17.12.2015).

SUMMARY

ANTIOXIDANT AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF SOME PLANTS

Selyutina Y. S., master of 1st course

St. Petersburg State Chemical–Pharmaceutical Academy;

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

Many medicinal plants have antioxidant activity (AOA) and therefore are widely used for the treatment and prevention of various diseases. Currently in the literature there is a broad base of studies relating to antioxidant activity of medicinal plants, their mechanisms of action, sources of antioxidants and methods of their determination. This article presents a literature review on the chosen topic.

Keywords: antioxidants, antioxidant activity, medicinal plants, biologically active substances.

REFERENCES

1. Zaitsev, V. G. the Relationship between chemical structure and target actions as the basis of classification of antioxidants direct action / V. G. Zaytsev, O. V. Ostrovski, V. I. Zakrevsky // Experimental and clinical pharmacology. – 2003. – Vol. 66, No. 4. – P. 66-70.

2. Naumova, N. L. Modern view on the problem of research of antioxidant activity of food products / N. L. Naumova // Bulletin Of SUSU. A series of «Food and biotechnology». – 2014. – vol. 2, No. 1. – P. 5-8.

3. Vladimirov, Y. A. Determination of antioxidant activity by chemiluminescence / Y. A. Vladimirov, O. B. Lubitsky, D. Y. Izmailov // Actual problems of creating new medicinal preparations of natural origin: Materials of the IX International Congress of PHYTOPHARM. – SPb., 2005. – P. 67-73.

4. Arzamastsev, A. P. Evaluation of antioxidant activity of food plants used in folk medicine for tumors / A. P. Arzamastsev, T. V. Maksimova, M. V. Shramenko, E. I. Shkarina, E. L. Lozovskaya, V. Z. Chumakova, V. V. Vandyshev // Actual problems of creating new medicinal preparations of natural origin: Materials of the IX International Congress of PHYTOPHARM. – SPb., 2005. – P. 60 – 64.

5. Bespalov, V. G. Biologically active food supplements and their use for reducing cancer risk / Bespalov V. G. // Clinical nutrition. – SPb., 2003. – P. 35 – 38.

6. Surapaneni, K. M. Lipid peroxidation, glutatione, ascorbic acid, vitamin E. antioxidant enzymes / K. M. Surapaneni, P. V. Vishnu // Biology and Medicine. – India, 2009. – 1, 3. – P. 44-49.

7. Makarova, M. N. Selection of bioactive fractions from the fruits of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) and evaluation of their antioxidant properties in vitro/ M. N. Makarova, O. N. Pozharitskaya, S. Ivanova, A. N. Shikov, V. G. Makarov, V. P. Tikhonov // Actual problems of creating new medicinal preparations of natural origin: Materials of the IX International Congress of PHYTOPHARM. – SPb., 2005. – P.116-120.

8. Samylina, I. A. performance Evaluation of the antioxidant activity of water extracts from vegetable raw materials, packaged in filter bags / I. A. Samylina, N. A. Besedina, A. A. Sorokina // Actual problems of creating new medicinal preparations of natural origin: Materials of the IX International Congress of PHYTOPHARM. – SPb., 2005. – P. 134-137.

9. Ryzhenkov, V. E. Hypoxia and atherogenesis. Antiatherogenic properties of some funds with antihypoxic action / V. E. Ryzhenkov, V. G. Makarov, A. E. Alexandrova // Actual problems of creating new medicinal preparations of natural origin: Materials of the IX International Congress of PHYTOPHARM. – SPb., 2005. – P. 126-134.

10. Kurkin, V. A. Flavonoids of medicinal plants: prediction of antioxidant activity / V. A. Kurkin, V. V. Poronin, A. V. Kurkina, E. V. Avdeeva, O. E. Pravdivtseva // Modern problems of science and education. – 2015. – No. 2-2.; URL: http: //www.science – education.ru/ru/article/view?id=23252 (reference date: 17.12.2015).

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА БАКТЕРИИ-КОНТАМИНАНТЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Сигарева Л.П., студ. 1 курса магистратуры
Руководитель: **Ананьева Е.П.**, канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Sigaryeva.Lidiya@pharminnotech.com

Изучено воздействие СВЧ-излучения на жизнеспособность бактерий-контаминантов вспомогательных веществ природного происхождения.

Ключевые слова: *СВЧ-излучение, вспомогательные вещества природного происхождения, бактерии-контаминанты.*

Введение

Качество лекарственных препаратов во многом зависит от качества вспомогательных веществ (ВВ), использованных при их производстве, которое определяется физическими, химическими, механическими и во многом микробиологическими показателями.

Микробиологическая чистота является важнейшим показателем качества как вспомогательных веществ, так и готовых лекарственных препаратов. Бактерии-контаминанты могут при попадании в лекарственный препарат вызвать изменение его химических и фармакологических свойств, что впоследствии может негативно сказаться на здоровье потребителя и значительно сократить срок годности препарата.

В настоящее время существует множество способов обработки вспомогательных веществ с целью снижения бактериальной контаминации, однако все они обладают существенными недостатками, отражающимися на стоимости готовой продукции, здоровье обслуживающего персонала, качестве обработанных материалов и экологичности производства. На наш взгляд обработка СВЧ-излучением [1] имеет большие преимущества в сравнении с другими методами обработки ВВ (высокая скорость нагрева, экологическая безопасность, меньшая стоимость).

Экспериментальная часть

Объектами изучения послужили следующие ВВ природного происхождения: картофельный крахмал (растительного происхождения) и желатин пищевой (животного происхождения). Данные ВВ были расфасованы в пакеты из крафт-бумаги массой по 100 г. Обработка была проведена на универсальной микроволновой установке «Родник» [2]. При проведении экспериментов изменяли время нагрева, при этом мощность излучения (1000 Вт) и частота (2450 МГц) были постоянными. Нагрев проводили под постоянным вакуумом 100 мм. рт. ст. с целью избежать излишнего перегрева материала.

Бактериальную контаминацию обработанных и контрольных образцов ВВ исследовали с применением стандартной фармакопейной методики [3]. Температура экспериментальных и контрольных образцов ВВ определяли с помощью инфракрасного пирометра. Результаты экспериментов были подвержены статистической обработке. Достоверность различий между контрольными и опытными измерениями оценивали с помощью критерия Стьюдента. Полученные данные отражены на рисунке 1.

Уровень контаминации контрольных образцов крахмала и желатина составлял соответственно 1000 КОЕ/г и 500 КОЕ/г (время обработки 0 с, температура 18 °С), где КОЕ – колониеобразующие единицы. На основании экспериментальных данных (рис. 1), можно заключить, что с увеличением времени обработки и возрастанием температуры материала происходила быстрая гибель клеток бактерий. На участке 15 с (температура – 38 °С) было отмечено некоторое возрастание количества бактерий в образцах. Данное явление может быть связано с кратковременным активирующим действием СВЧ-излучения на бактерии при оптимальных для клеток температурах. В диапазоне 45-50 с (температура 77-81 °С) наблюдали полную гибель бактерий в образцах желатина и значительное улучшение микробиологических показателей в образцах крахмала, однако в данном временном диапазоне происходили нежелательные изменения физических и механических свойств исследуемых ВВ.

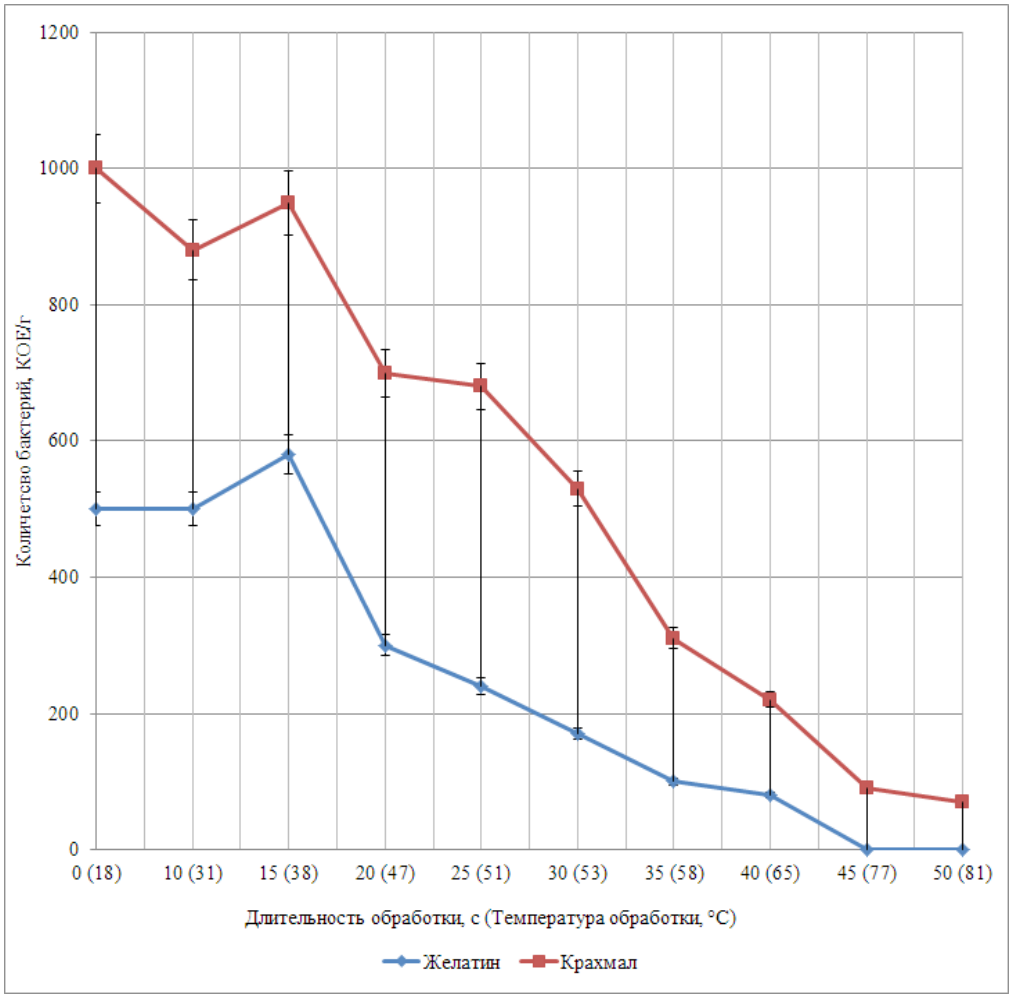


Рис. 1. Влияние длительности и температуры СВЧ-обработки вспомогательных веществ на содержание в них бактерий-контаминантов

В качестве оптимальных режимов обработки можно предложить диапазон от 35 с до 40 с обработки, так как при этом было достигнуто значительное улучшение микробиологической чистоты образцов и сохранено исходное качество материалов.

Следует отметить, что бактерии-контаминанты, обнаруженные в данных ВВ обладают разной устойчивостью по отношению к температуре. Наибольшую устойчивость проявили спорообразующие формы бактерий, наименьшую – грамотрицательные неспорообразующие бактерии.

Необходимо отметить, что полученные в этом опыте данные коррелируют с ранее опубликованными результатами [4].

Выводы

По результатам проведённых исследований был подобран оптимальный режим обработки для вспомогательных веществ природного происхождения: время облучения – 35-40 с (температура образцов ВВ – 53-58 °С), мощность излучения – 1000 Вт, частота излучения – 2450 МГц, вакуум – 100 мм. рт. ст., постоянный.

Было показано губительное действие СВЧ-излучения на клетки микроорганизмов-контаминантов в заданных параметрах обработки, что приводило к значительному улучшению качества вспомогательных веществ по показателю микробиологической чистоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудряшов, Ю. Б. Радиационная биофизика: радиочастотные и микроволновые электромагнитные излучения / Ю. Б. Кудряшов, Ю. Ф. Перов, А. Б. Рубин. – М.: 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. 1. – [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 28.12.2015. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#849/z – Загл. с экрана.

4. Сигарева, Л. П. Воздействие СВЧ-излучения на микроорганизмы-контаминанты лекарственного сырья и вспомогательных веществ природного происхождения / Л. П. Сигарева, Е. П. Ананьева // Сборник материалов V Юбилейной Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». – СПб, 2015. – С. 233-235.

SUMMARY

THE STUDING OF INFLUENCE OF MICROWAVE RADIATION ON THE BACTERIA-CONTAMINANTS OF THE NATURAL ADJUVANTS

Sigaryeva L. P., 1st year master student

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

There is studied influence of microwave radiation on vitality of bacteria-contaminants of natural adjuvants.

Keywords: *microwave radiation, natural adjuvants, bacteria-contaminants.*

REFERENCES

1. Kudryashov, Y. B. Radiation Biophysics: radiofrequency and microwave electromagnetic radiation / Y. B. Kudryashov, Y. F. Petrov, A. B. Rubin. – Moscow: Fizmatlit Publ., 2008. – 184 p.

2. Setting «Rodnik» [Electronic resource]. – Electronic data. – Date accessed: 28.12.2015. – Access: http://senergys.ru/ru/index/serijnoe-oborudovanie/ustanovka-rodnik.html – The title screen.

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIII ed., Vol. 1 [Electronic resource]. – Electronic data. – Date accessed: 28.12.2015. – Access: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#849/z – The title screen.

4. Sigaryova, L. P. Effects of microwave radiation on microorganisms- contaminants of medicinal raw materials and auxiliary substances of natural origin / L. P. Sigaryova, E. P. Ananyeva // The collection of stuff of V Anniversary All-Russian scientific conference of students and aspirants with international participation «Young pharmacy is potential of the future». – Saint-Petersburg, 2015. – P. 233-235.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ГРИБЫ-КОНТАМИНАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Сигарева Л.П., студ. 1 курса магистратуры

Руководитель: **Ананьева Е.П.**, канд. биол. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Sigaryeva.Lidiya@pharminnotech.com

Изучено воздействие СВЧ-излучения на жизнеспособность грибов-контаминантов лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: *СВЧ-излучение, лекарственное растительное сырьё, грибы-контаминанты.*

Введение

Основным направлением в развитии современного фармацевтического производства является повышение качества выпускаемой продукции. Свойства и характеристики лекарственных препаратов во многом зависят от качества используемого сырья. Одним из важнейших показателей качества сырья является

его микробиологическая чистота.

Грибы-контаминанты в избыточном количестве могут вызвать преждевременную порчу сырья и готового продукта, изменить их физическо-механические и химические свойства, так как обладают широким набором ферментов, способных расщеплять разнообразные субстраты. Также при приёме контаминированных препаратов могут развиваться микозы и отравления грибными токсинами.

Нами предложен альтернативный способ обработки сырья с целью уменьшения содержания в нём контаминантов – это обработка СВЧ-излучением [1]. Данный способ обработки обладает рядом преимуществ: быстрота, равномерность прогрева облучаемого материала, высокая эффективность в отношении микроорганизмов и экологическая безопасность.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были предложены образцы лекарственного растительного сырья (ЛРС): листья толокнянки, трава тысячелистника, трава чабреца. Они были обработаны СВЧ-излучением при помощи универсальной СВЧ-установки «Родник» [2]. При проведении эксперимента частота излучения и его мощность не изменяли: мощность излучения – 1000 Вт, частота излучения – 2450 МГц. Влияние СВЧ-излучения на грибы-контаминанты оценивали при различном задаваемом времени нагрева. Для изучения микробиологической чистоты обработанных и контрольных образцов использован двуслойный агаровый метод [3]. Температуру всего ЛРС во время и до обработки фиксировали с использованием инфракрасного пирометра. Масса отдельно взятого образца составляла 100 г. Результаты всех экспериментов были обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента и отражены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ГРИБОВ В КОНТРОЛЬНЫХ ОБРАЗЦАХ ЛРС

Объекты исследования	Количество мицелиальных грибов, КОЕ*/г	Количество дрожжей, КОЕ/г
Листья толокнянки	30	30
Трава тысячелистника	170	30
Трава чабреца	90	20

* КОЕ – колониеобразующие единицы

Таблица 2

ЗАВИСИМОСТЬ КОЛИЧЕСТВА ГРИБОВ ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ ОБРАБОТКИ ОТДЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ

Время нагрева, с	Температура нагрева, °С	Количество мицелиальных грибов, КОЕ/г	Количество дрожжей, КОЕ/г
Листья толокнянки			
10	40	30	20
15	59	20	10
20	89	10	-
25	110	10	-
Трава тысячелистника			
10	40	170	30
15	59	110	20
20	89	100	-
25	110	60	-
Трава чабреца			
10	40	80	20
15	59	60	10
20	89	30	-
25	110	10	-

Согласно данным таблицы 1 данные виды ЛРС изначально содержат различное количество грибов-контаминантов, однако количество мицелиальных грибов в среднем превышает количество дрожжей среди взятых для исследования образцов.

Исходя из данных таблицы 2, можно сделать вывод, что при СВЧ-обработке скорость возрастания температуры образцов и интенсивность гибели клеток грибов нелинейно зависят от времени воздействия излучения. Было показано, что мицелиальные формы грибов проявляли большую устойчивость к СВЧ-излучению, чем дрожжи. Даже при максимальной температуре обработки (110 °С) не происходила полная гибель мицелиальных форм, однако дрожжи погибали полностью.

В качестве наиболее часто встречаемых грибов-контаминантов в ЛРС среди микромицетов были выделены *Aspergillus sp.* и *Penicillium sp.*, среди дрожжей – *Rhodotorula sp*.

При температурах обработки выше 100°С возможно значительное разрушение биологически активных соединений в ЛРС, поэтому в качестве оптимальных режимов обработки следует выбирать режимы в следующих рабочих диапазонах: температура нагрева 59-89 °С при мощности излучения 1000 Вт и частоте – 2450 МГц. В данных режимах обработки достигается улучшение микробиологической чистоты образцов в 3 раза по сравнению с контролем и, вероятно, сохраняются биологически активные вещества.

Выводы

1. СВЧ-излучение обладает губительным действием на грибы-контаминанты ЛРС. С увеличением времени нагрева и температуры обработки образцов возрастала скорость гибели грибов-контаминантов.

2. Грибы, в зависимости от морфологических форм, обладают различной чувствительностью к СВЧ-излучению, мицелиальные грибы наиболее устойчивы, чем дрожжевые формы.

3. Подобраны оптимальные режимы обработки для данных видов ЛРС: температура – 59-89 °С, мощность излучения – 1000 Вт, частота излучения –2450 МГц.

4. Обработка образцов ЛРС в оптимальном режиме приводила к снижению количества мицелиальных грибов в среднем в 3 раза и полному уничтожению дрожжей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудряшов, Ю. Б. Радиационная биофизика: радиочастотные и микроволновые электромагнитные излучения / Ю. Б. Кудряшов, Ю. Ф. Перов, А. Б. Рубин. – М.: 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. 1. – [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 28.12.2015. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#849/z – Загл. с экрана.

SUMMARY

THE STUDY OF INFLUENCE OF MICROWAVE RADIATION ON MUSHROOMS-CONTAMINANTS OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS

Sigaryeva L. P., 1st year master student

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

There is studied influence of microwave radiation on vitality of mushrooms-contaminants of medicinal plant raw materials.

Keywords: microwave radiation, medicinal plant raw materials, mushrooms-contaminants.

REFERENCES

1. Kudryashov, Y. B. Radiation Biophysics: radiofrequency and microwave electromagnetic radiation / Y. B. Kudryashov, Y. F. Petrov, A. B. Rubin. – Moscow: Fizmatlit Publ., 2008. – 184 p.

2. Setting «Rodnik» [Electronic resource]. – Electronic data. – Date accessed: 28.12.2015. – Access: http://senergys.ru/ru/index/serijnoe-oborudovanie/ustanovka-rodnik.html – The title screen.

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIII ed., Vol. 1 [Electronic resource]. – Electronic data. – Date accessed: 28.12.2015. – Access: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#849/z – The title screen.

ПОЛУЧЕНИЕ ЧИСТОЙ КУЛЬТУРЫ ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

Синяпко Е.В., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Колодязная В.А.**, зав. кафедрой биотехнологии, канд. биол. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* Sinyapko.Elena@pharminnotech.com

В работе приводятся схемы культивирования чистой культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (ЧКД) на лабораторной стадии и схемы культивирования чистой культуры для получения хлебопекарных дрожжей на производстве. В задачи выпускной квалификационной работы магистранта включено проектирование лаборатории для выращивания чистой культуры дрожжей для производства товарного дрожжевого молока.

Ключевые слова: *культура Saccharomyces cerevisiae, технологические схемы культивирования, малотоннажные производства, хлебопекарные дрожжи.*

Современная действительность формирует развитие малого предпринимательства в России, что позволяет открывать мини-производства, специализирующиеся на выпуске популярных у населения напитков брожения, а также открывать малые предприятий по выпуску хлебобулочных и кондитерских изделий. Малотоннажные производства хлебопекарных дрожжей способны удовлетворять потребности любых регионов нашей страны в закваскаx и являются альтернативой больших предприятий по производству прессованных и сухих дрожжей. Во всех этих производствах в качестве посевного материала используются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*.

Дрожжи, необходимые для проведения процесса культивирования, могут быть получены при разведении чистой культуры (ЧК) дрожжей.

Экспериментальная часть

ЧК-это культура, выведенная из одной клетки. Цель размножения чистой культуры дрожжей состоит в том, чтобы подготовить в стерильных условиях достаточное количество посевного материала физиологически активных дрожжей для производства.

Обязательным условием при культивировании ЧКД является аэробное размножение дрожжей рода *Saccharomyces*, поскольку растворенный в среде кислород, необходим для интенсивного накопления биомассы. В процессе культивирования необходимо тщательно перемешивать питательную среду для того, чтобы клетки дрожжей находились во взвешенном состоянии и имели максимально возможную поверхность контакта с питательными веществами среды и растворенным в ней кислородом. Благодаря дыханию, дрожжи получают возможность активизировать обмен веществ и размножаться. [1, 3, 4].

Необходимым условием является проведение стерилизации всех используемых в процессе культивирования питательных сред, технологического воздуха и оборудования для обеспечения стерильных условий выращивания ЧКД.

На сегодняшний день, на больших предприятиях существует большое разнообразие схем проведения лабораторных стадий получения ЧКД, которые отличаются между собой в периодичности или непрерывности процессов, кратности разбавления сырья, количестве стадий, скорости роста, уровне технологических параметров (температура, pH, величина засева), степенью заполнения колб питательной средой, режимами перемешивания колб и др.

Чистую культуру дрожжей накапливают постепенно в несколько стадий от пробирки до объема, который необходим для внесения в производственный аппарат (рис. 1). Начиная с единственной дрожжевой клетки, ее последовательно размножают, однако в технологической схеме должно быть небольшое количество лабораторных стадий, чтобы исключить контаминацию дрожжей при пересевах.

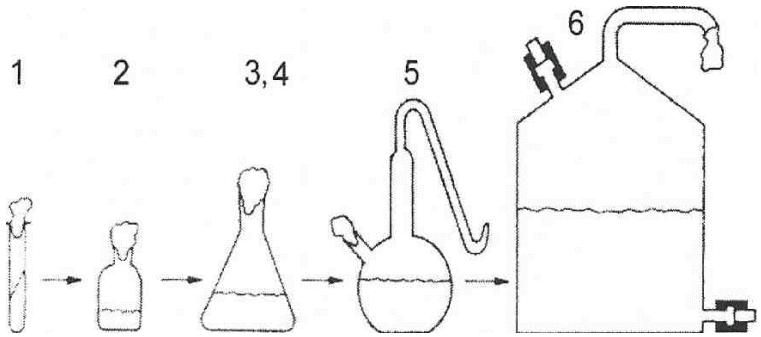


Рис. 1. Традиционное лабораторное разведение чистой культуры дрожжей:
1 – скошенный агар с культурой, 2 – колба со средой общей вместимостью 20 мл.,
3 – колба Эрленмейера общей вместимостью 50 мл., 4 – колба Эрленмейера общей вместимостью 250 мл,
5 – колба Пастера общей вместимостью 1000 мл, 6 – колба Карлсберга общей вместимостью 5 л

Авторы [2, 5, 6, 8] предлагают различные пропорции разведения чистой культуры на лабораторных стадиях от 1: 2, 1:3, 1:5 до 1: 10. Конечной стадией на лабораторном этапе служит колба Карлсберга, из которой далее культуру передают на производство.

Согласно [2, 7] при культивировании дрожжей в производственных условиях применяют бесприточный, воздушно-приточный и воздушно-проточный способы, различающиеся режимом подачи питательных веществ, воды, воздуха и продолжительностью процесса. Дрожжевые клетки в процессе роста и развития претерпевают ряд сложнейших биохимических изменений, различных в процессе выращивания их по периодической схеме (воздушно-приточному способу) и по непрерывной схеме (воздушно-проточному способу).

Выводы

В настоящее время ЧКД для наших производств закупаются за рубежом. В тоже время в России в целом ряде научных институтов в результате успехов в области биотехнологии накоплен опыт работы с культурами дрожжей и имеются коллекции различных штаммов, которые могут найти применение в бродильных производствах, что даст возможность расширить ассортимент, а также сократить материальные затраты.

Наличие технологии выращивания ЧКД на наших предприятиях позволит исключить необходимость приобретения посевного материала за рубежом, повысить и качество готового продукта, и культуру производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова, С. В. Использование дрожжей в промышленности / С. В. Борисова, О. А. Решетник, З. Ш. Мингалеева. – Спб.: «Гиорд», 2008. – 215 с.

2. Качмазов, Г. С. Дрожжи бродильных производств. Практическое руководство. Учебное пособие / Г. С. Качмазов. – СПб.: Лань, 2012. – 224 с.

3. Меледина, Т. В. Закономерности роста и размножения хлебопекарных дрожжей на бесприточных стадиях технологического процесса накопления биомассы / Т. В. Меледина, М. Кхалил // Вестник МАХ. – 2006. – № 4.

4. Меледина, Т. В. Физиологическое состояние дрожжей. Учебное пособие для магистрантов / Т. В. Меледина, С. Г. Давыденко. – СПб.: НИУ ИТМО ИХ и БТ, 2012. – 48 с.

5. Меледина, Т. В. Дрожжи Saccharomyces cerevisiae. Морфология, химический состав, метаболизм. Учебное пособие / Т. В. Меледина. ─ СПб.: Университет ИТМО, ИХ и БТ, 2014. – 108 с.

6. Пономарева, О. И. Микробиология производства хлебопекарных дрожжей. Учебное пособие / О. И. Пономарева, В. Г. Черныш. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный Университет низкотемпературных и пищевых технологий, 2009. – 200 с.

7. Фараджева, Е. Д. Производство хлебопекарных дрожжей / Е. Д. Фараджева, Н. А. Болотов. – СПб.: «Профессия», 2002. – 167 с.

8. Ansanay-Galeote, V. Stress effect of ethanol on fermentation kinetics by stationary-phase cells of Saccharomyces cerevisiae / V. Ansanay-Galeote, B. Blondin, S. Dequin, J.-M. Sablayrolles // Biotechnology Letters. – 2011. – 23. – P. 677-681.

SUMMARY

THE OBTAINMENT OF PURE CULTURE OF YEAST SACCHAROMYCES CEREVISIAE

Sinyapko E.V., 1th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

In the paper presents the schemes of cultivation of pure culture of yeast *Saccharomyces cerevisiae* on laboratory stage and cultivation schemes of pure culture for obtainment of baker's yeast in the production. The objectives of the final qualifying work of an undergraduate including design of laboratory for cultivation of pure culture yeast for the production of marketable yeast milk.

Keywords: *culture of Saccharomyces cerevisiae, baker's yeast, technological schemes of cultivation, small-scale production.*

REFERENCES

1. Borisova, S. V. The use of yeast in the industry / S. V. Borisova, O. A. Reshetnik, Z. S. Mingaleeva. – SPb.: «Giord», 2008. – 215 p.

2. Kachmazov, G. S. Yeast fermentation industries. The practical guide. Textbook / G. S. Kachmazov. – SPb.: Lan, 2012. – 224 p.

3. Meledina, T. V. The patterns of growth and reproduction of baker's yeast on without inflow stages of technological process of biomass accumulashion /T. V. Meledina, M. Khalil // Bulletion Max. – 2006. – №4.

4. Meledina, T. V. The physiological state of the yeast. Textbook for the undergraduates/ T. V. Meledina, S. G. Davydenko. ─ SPb.: ITMO and BT, 2012. – 48 p.

5. Meledina, T. V. The yeast *Saccharomyces cerevisiae*. The morphology, chemical composition and metabolism. Textbook / T. V. Meledina. ─ SPb.: Saint Petersburg State University of Information Technologies, ITMO and BT, 2014. – 108 p.

6. Ponomareva, I. O. Microbiologia of baker's yeast production. Textbook / I. O. Ponomareva, V. G. Chernysh. – SPb.: Saint-Peterburg State University of Refrigeration and Food Technologiers, 2009. – 200 p.

7. Faradzheva, E. D. Production of baker's yeast / E. D. Faradzheva, N. A. Bolotov. – SPb.: «Occupation», 2002. – 167 p.

8. Ansanay-Galeote, V. Stress effect of ethanol on fermentation kinetics by stationary-phase cells of Saccharomyces cerevisiae / V. Ansanay-Galeote, B. Blondin, S. Dequin, J.-M. Sablayrolles // Biotechnology Letters. – 2011. – 23. – P. 677-681.

СОСТАВЫ И ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРОТИВОПЕРХОТНЫХ СРЕДСТВ

Трегубова А.С., магистрант 1-го года обучения

Руководитель: **Вайнштейн В.А.**, профессор, д.ф.н.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Tregubova.Anna@pharminnotech.com

Разработка лечебно-косметических противоперхотных средств важна и целесообразна. В данной работе планируется создать линейку противоперхотных средств, сочетающих в себе различные синтетические и природные вещества.

Ключевые слова: *перхоть, эфирные масла, противогрибковая активность, лечебно-косметические средства.*

Перхоть – заболевание, характеризуемое высокой частотой отслоения чешуйчатых частиц кожи в течение продолжительного периода времени. Чаще всего страдают части тела, имеющие обильный волосяной покров – голова, намного реже спина, руки и ноги.

Перхоть вызвана грибком Pityrosporum Ovale, (другое название – Malassezia Furfur), который является условно-патогенным. Причиной развития перхоти могут быть инфекции, стресс, пониженный иммунитет, аллергия, повышения выделения жира из сальных желез, неврологические нарушения или чувствительность к грибку.

Симптомы перхоти легко идентифицировать самому. Для большинства детей и взрослых перхоти сопутствуют белые или желтоватые, сухие или жирные «хлопья» отмершей кожи, которые покрывают плечи и голову. Нередко волосяная часть головы покрывается чешуйками из эпителия.

Наиболее эффективные средства борьбы с перхотью должны содержать компоненты с противогрибковой активностью. К таким относятся, например, цинк-пиритион (ZPT), климбазол, сульсен, кетоконазол и другие антимикотики.

ZPT представляет собой комплексное соединение цинка (рис. 1). Это твердое бесцветное вещество используется в дерматологии с 30-х годов. ZPT обладает ярко выраженными фунгицидными и антибактериальными свойствами. Он блокирует транспорт ионов через мембрану грибка, способствует деполяризации мембран клеток, вызывая гибель бактерий и грибов.

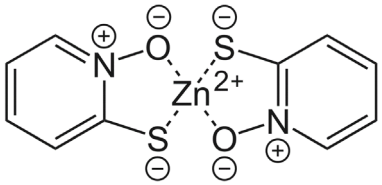


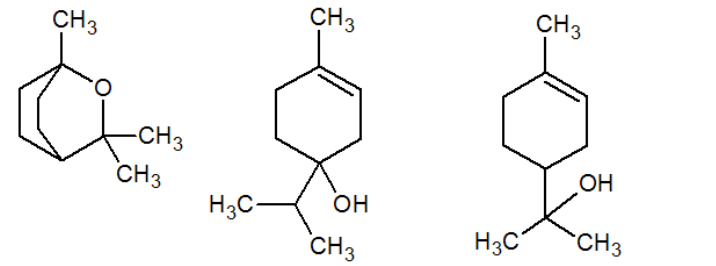
Рисунок 1. *Цинк-пиритион (ZPT).*

Климбазол – соединение, обладающее широким антибактериальным спектром, оказывает противогрибковое действие.

Сульсен – дисульфид селена (SeS_2). Антисептическое средство, оказывающее противогрибковое и противосеборейное действие. Блокирует рост клеток эпидермиса, уменьшает пролиферацию корнеоцитов. Механизм действия дисульфида селена заключается в том, что он внедряется в клеточную стенку грибка и препятствует ее дальнейшему делению, приводя к уменьшению популяции микроорганизмов [1].

Также в лечении перхоти активно применяются вещества природного происхождения: эфирные масла чайного дерева, пихты, кандеи.

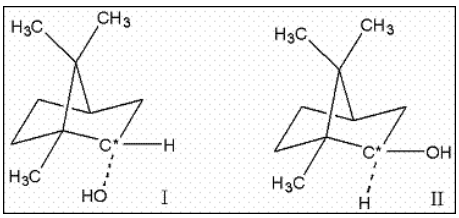
Масло чайного дерева – это натуральный продукт, который содержит большое количество терпенов, ответственных за антимикробные, противовирусные и фунгицидные свойства этого растения. В его состав входит комбинация более чем 40 индивидуальных веществ: монотерпенов, сесквитерпенов и терпеновых спиртов. Основными бактерицидными компонентами масла являются: 1,8-цинеол (5,6%), терпинен-4-ол (30%), α-терпениол (5,2%), и др. (рис.2) [2].



1,8-цинеол *терпинен-4-ол* *альфа-терпинеол*

Рис. 2. 1,8-цинеол, терпинен-4-ол, альфа-терпинеол

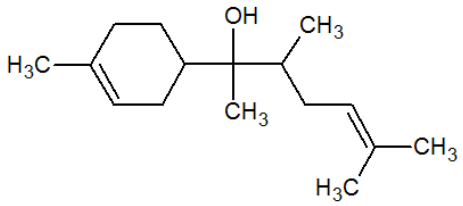
Масло широко используется как противовоспалительное, антисептическое средство, которое задерживает рост большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также укрепляет волосяные фолликулы, что улучшает рост и структуру волос.



Пихтовое масло, обладает дезинфицирующими, бактерицидными и антисептическими свойствами. Его активные компоненты борнеол (I) и изоборнеол (II) эффективно справляются с чрезмерной жирностью волос, регулируя работу сальных желез. За счет своих антисептических свойств масло отлично излечивает перхоть.

Эфирное масло кандеи обладает противовоспалительным, антибактериальным, противогрибковым и заживляющим эффектом. Его активный компонент – α-бисаболол

($C_{15}H_{26}O$, рис.3). Это оптически активный моноциклический ненасыщенный сесквитерпеновый спирт. Содержание его в масле составляет 95% [2,3].



α-бисаболол

Рис. 3. α-бисаболол

Для достижения наилучшего комбинированного эффекта в борьбе с перхотью целесообразно использовать природные композиции, состоящие из активных веществ различного происхождения и различного механизма действия (синтетического, полусинтетического, растительного происхождения).

В нашей работе планируется разработать линейку для лечения и профилактики перхоти, состоящую из крема-бальзама, содержащего более высокую концентрацию действующих веществ и комбинацию пенетрантов; шампуня, сочетающего противомикробное действие с очисткой кожи головы и волос; а также крем-маски, сочетающей антимикробное действие с оптимизацией состояния кожи и волос.

Выводы

В результате проведенного обзора литературы установлено, что разработка серии противоперхотных лечебно-косметических средств, содержащих природные и синтетические БАВ, технологически обоснована, актуальна и целесообразна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марголина, А.А., Эрнандес, Е.И. – Новая косметология. Том 1.

2. Войткевич, С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии / С.А. Войткевич. – М.: Пищевая промышленность, 2007. – 260 с.

3. Самуйлова, Л.В. Эфирные масла. Свойства, получение, применение / Л.В. Самуйлова, Т.В. Пучкова. – М.: Школа Косметических Химиков, 2005. – 103 с.

SUMMARY

MEDICAL COSMETICS BASED ON AROMATIC ESSENTIAL OILS

Tregubova A.S., 1st year master student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Development of medical cosmetic anti-dandruff components means important and appropriate. In this work it is planned to create a line of anti-dandruff components means combining various synthetic and natural substances.

Keywords: *dandruff, essential oils, antifungal activity, medicinal and cosmetic means.*

REFERENCES

1. Margolin, A. A., Hernandez, E. I. – The new cosmetology. Volume 1.

2. Voitkevich, S. A. Essential oils for perfumes and aromatherapy / S. A. Voitkevich. – M.: Pischavaya Industry, 2007. – 260 p.

3. Samuylova, L. V. Essential oils. Properties, obtaining, application / L. V. Samuylova, T. V. Puchkova. – M.: School Cosmetic Chemists, 2005. – 103p.

СЕКЦИЯ 5. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РАЗРАБОТКА МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Агаева А.А., студ. 4 курса
Руководитель**: Оконенко Т.И.**, докт. мед наук, проф., **Жезняковская Л.Ф.**, канд. фарм. наук, доц.
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого,
173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41, Российская Федерация

***E-mail**:* asya951@mail.ru

В клинической практике большое место уделяется препаратам для лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, однако при анализе ассортимента назначения лекарственных препаратов при данной патологии в Новгородской области было выявлено, что в 48% случаях, невзирая на патогенетическую стадию раневого процесса, врачами назначается мазь «Левомеколь» [1]. В связи с этим, нами была изучена антиоксидантная активность цетрарии исландской и сфагнума оттопыренного, на основании которой представляется возможным их использование в качестве действующих веществ мази с ранозаживляющими свойствами.

Ключевые слова: *цетрария исландская, сфагнум оттопыренный, антиоксидантная активность, воспалительный процесс, мазь.*

Современная медицина не может обойтись без препаратов для лечения больных с гнойными заболеваниями мягких тканей, поскольку количество подобных больных возрастает и занимает 30-35% среди всех хирургических больных [3]. В настоящее время все большее значение стало уделяться фитопрепаратам, которые обладают регенерирующими свойствами.

Целью нашей работы явилось выявление антиоксидантной активности экстрактов цетрарии исландской и сфагнума оттопыренного, а также разработка состава мази, обладающей ранозаживляющими свойствами.

Экспериментальная часть

Объектами исследования послужили цетрария исландская и сфагнум оттопыренный, собранный на территории Новгородской области.

Для получения экстрактов исследуемых растений нами был проведен подбор экстрагентов путем гравиметрического определения полисахаридов и усниновой кислоты методом спектрофотометрии (табл.1) [5]. Полученные результаты позволили говорить о том, что наилучшим экстрагентом для получения экстракта сфагнума оттопыренного является 40% спирт, для цетрарии исландской – 70% спирт.

Таблица 1.

Количество действующих веществ

Концентрация спирта, %	Полисахаридов, г (цетрария)	Полисахаридов, г (сфагнум)	Усниновой кислоты, мг/мл
20	0,030±0,001	0,045±0,001	8,603±0,002
40	0,038±0,002	0,050±0,003	10,378±0,003
70	0,048±0,001	0,039±0,003	24,523±0,003

Как известно, при воспалении образуется избыток свободных радикалов, которые, воздействуя на ненасыщенные жирные кислоты в составе фосфолипидов клеточных мембран, увеличивают проницаемость мембраны, вследствие чего происходит высвобождение протеолитических ферментов, разрушающих клетку. Именно поэтому при лечении воспалительных процессов целесообразно применение лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной активностью.

Определение антиоксидантной активности проводилось по известной методике [2].

Полученные результаты (табл. 2) говорят о большей антиоксидантной активности у цетрарии исландской (примерно в 2 раза) в сравнении со сфагнумом оттопыренным.

Таблица 2.

Антиоксидантная активность

Растение	Объем экстракта, пошедший на титрование, мл	Антиоксидантная активность, мг/мл
сфагнум оттопыренный	4,37±0,15	0,0114±0,0002
цетрария исландская	2,33±0,03	0,0215±0,0003

Нами были предложены составы мазей на основе сухих экстрактов, а также определена их биодоступность:

Наименование	Состав 1, г	Состав 2, г
Сухой экстракт цетрарии исландской	0,220	0,220
Сухой экстракт сфагнума оттопыренного	0,425	0,425
Вазелин	2,0	
Ланолин безводный	1,3	
Воск белый	0,09	
Вазелиновое масло	0,1	
Димексид	0,45	0,45
Метилцеллюлоза	0,25	
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	0,15	0,15
Натрия бензоат	0,05	0,05
Розовое масло	0,01	0,01
Глицерин		0,03
Вода очищенная	5,15	8,86

Изучили кинетику высвобождения усниновой кислоты (одного из основных действующих веществ цетрарии исландской) методом диффузии. Средой являлся 0,1 н раствор натрия гидроксида, поскольку усниновая кислота хорошо растворяется в щелочи. Образец пробы диализата анализировали на содержание усниновой кислоты с использованием спектрофотометра при длине волны 263 нм [4].

Таблица 3.

Концентрация усниновой кислоты

Период времени, час	Состав 1, мг/мл	Состав 2, мг/мл
0,5	2,310±0,002	4,403±0,002
3	14,905±0,003	4,145±0,002
1	41,561±0,003	1,931±0,001
24	5,525±0,001	3,964±0,002

Вывод

В связи с наличием в составе мази веществ, обладающих антиоксидантной активностью, представляется возможным применения данной мази при терапии воспалительных процессов мягких тканей в качестве антиоксидантов, тормозящих процессы перекисного окисления липидов.

При изучении полноты высвобождения усниновой кислоты из мазей, было выявлено, что при использовании состава 1, наблюдается наиболее полное высвобождение усниновой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ врачебных назначений и ассортимента мазей, назначаемых при гнойных заболеваниях мягких тканей в Новгородской области / А.А. Агаева, Т.И. Оконенко// «Здоровье и образование в XXI веке»: эл. науч.-образ. сб. – М., 2014. – Т. 16(11), – С. 1.

2. Антиоксидантная активность – показатель качества эффективности фитопрепаратов / Е.И. Шкарина [и др.]// «Фармация на современном этапе – проблемы и достижения»: сб. науч. Тр. НИИФ. – М., 2000. – Т. 39, ч. 2. – С. 1.

3. Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран // Consilium medicum. Хирургия. 2006. Т.8. №2.

4. Разработка состава и исследование свойств структурообразующей композиции на основе Цетрарии исландской/ О.Л. Коченда// Сборник тезисов докладов конгресса молодых ученых. Электронное издание. – СПб: Университет ИТМО, 2015.

5. Разработка таблеток для рассасывания на основе цетрарии исландской/Н.Н. Хромова, Л.Ф. Жезняковская// Республиканский межвузовский научно-практический сборник: Актуальные проблемы современной медицины // Республиканский межвузовский научно-практический сборник. – Великий Новгород, Т. 16. 2014. – С. 185-187.

SUMMARY

DEVELOPMENT OINTMENTS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY SOFT TISSUE

Agaeva A.A., 4th year student

Yaroslav- the-Wise Novgorod State University

41, Most St. Petersburg St., Velikiy Novgorod, 173003, Russian Federation

In clinical practice, a large space is devoted to preparations for the treatment of inflammatory diseases of soft tissues, but the analysis of the range of prescribing in this pathology in the Novgorod region revealed that in 48% of cases, regardless of the pathogenic stage of wound healing process, doctors prescribe an ointment “Levomekol “. Therefore, we studied the antioxidant activity of Iceland Moss and Sphagnum bulge, from which it is possible to use them as the active ingredients ointments to wound-healing properties.

Keywords: Cetraria islandica, Sphagnum squarrosum, antioxidant activity, inflammation, ointment.

REFERENCES

1. Analysis of medical prescriptions and assortment of ointments prescribed in novgorod region for curing purulent diseases of soft tissues / A.A. Agaeva, T.I. Ockonenko// « Health and Education in the XXI century »: el. scientific educational col. – M., 2014. – T. 16(11), – P.1.

2. Antioxidant activity – an indicator of the quality of the effectiveness of herbal remedies /E.I. Shkarina [and others]// « Pharmacy at the present stage – problems and achievements »: collection of scientific works. NIIF. – M., 2000. – T. 39, p.2. – P.1.

3. Kuznetsov N.A, Nikitin V.G Sparing surgery and interactive dressings in the treatment of infected wounds // Consilium medicum. Surgery. 2006. T.8. №2.

4. Development of composition and study the properties of the structure-forming compositions based on Cetraria islandica / O.L.Kochenda // Abstracts of the congress of young scientists. The electronic edition. – SPb: ITMO University, 2015.

5. Development lozenges based on Cetraria islandica / N.N. Khromova, L.F. Zheznyakovskaya // Republican interuniversity scientifically-practical collection: Actual problems of modern medicine // Republican Interuniversity scientific and practical collection. – Velikiy Novgorod, T. 16. 2014. – P. 185-187.

МОРИНДА ЦИТРУСОЛИСТНАЯ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СЫРЬЕ В ТЕХНОЛОГИИ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Агбади Коджо Раймонд, асп. 2 года обучения, Кутлушина А.У., студ. 4 курса

Руководитель: **Каухова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: raymond.agbadi@pharminnotech.com

Показана перспективность использования моринды цитрусолистной в технологии фитопрепаратов. Проведен сравнительный товароведческий и фитохимический анализ плодов, листьев и корней моринды цитрусолистной, заготовленной на территории Ганы.

***Ключевые слова**: моринда цитрусолистная, плоды, листья, корни, товароведческий анализ, фитохимический анализ.*

Моринда цитрусолистная (лимонолистная) (*Morinda citrifolia L.*), семейства мареновых (*Rubiaceae*) является тропическим растением. Целебные свойства этого вечнозеленого растения с давних пор были известны жителям Полинезии, Малайзии, Австралии, Китая, Индии и других тропических и субтропических регионов [7].

В разных географических регионах Моринда цитрусолистная известна под разными названиями, так, в Индии – Индийская шелковица, на Таити – Нони (это название является самым распространенным). По морфологическому строению Нони представляет собой кустарник, 3-10 м высотой. Листья Нони имеют овальную форму, они слегка морщинистые, от зеленого до желтого и почти белого цвета во время сбора. Спелые фрукты имеют прогорклый запах [7]. Практически все части растения на протяжении тысячелетий использовались в народной медицине. Наиболее полезные части растений *Morinda citrifolia* – корень, плоды, листья и *Morinda officinalis* – корень. Этими растениями исторически лечили многие заболевания. Плоды моринды лимонолистной входят во Вьетнамскую фармакопею IV издания [6].

Согласно литературным данным, плоды растения имеют разнообразный химический состав: сахара, аминокислоты и жирные кислоты, фитостеролы, терпеноиды, флавоноиды, кумарины, антрахиноновые производные, витамин С, каротиноиды, макро- и микроэлементы, ферменты [4,5,7].

На современном фармацевтическом рынке из сырья моринды выпускается ряд БАД к пище, в основном это сок плодов Нони, а также гранулы порошка смеси листьев *Morinda citrifolia* и *Morinda officinalis* в капсулах, гранулы измельченной смеси плодов, корней и листьев *Morinda citrifolia* в капсулах. В результате многочисленных исследований установлено, что сок нони обладает такими видами фармакологической активности, как антибактериальная, противовоспалительная, болеутоляющая, гипотензивная и противораковая [5].

В связи с содержанием широкого спектра биологически активных веществ (БАВ) в органах моринды перспективным является разработка фитопрепаратов на основе экстрактов, обогащенных различными группами БАВ. Первым этапом в решении этой цели было проведение сравнительного товароведческого и фитохимического анализа плодов, листьев и корней моринды цитрусолистной.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили высушенные листья, плоды и корни растения моринды цитрусолистной, собранные на территории страны Ганы.

Для оценки качества исследуемого сырья использовали стандартные методики, описанные в ГФ XI и XIII изд. [1,2]. Анализ качественного состава сырья проводили методом ТСХ.

Товароведческая влажность плодов, листьев и корней составила 2,14%, 1,68% и 1,35% соответственно. Наибольшое количество экстрактивных веществ было проэкстрагировано экстрагентами с различной полярностью из плодов 20-40%, из корней 15-25%, из листьев 10-22%.

Для фитохимического анализа различных органов моринды цитрусолистной на содержание основные группы биологически активных веществ получали водные и спиртовые извлечения, которые подвергали испытаниям на основные группы биологически активных соединений. По результатам проведенной фитохимической оценки содержания основных групп биологически активных веществ в исследуемых органах моринды были обнаружены: аминокислоты, дубильные вещества, сапонины, кумарины, витамин С, флавоноиды, фенольные кислоты.

Выводы

1. На основании анализа данных литературы показана перпективность использования моринды цитрусолистной в технологии фитопрепаратов.

2. Проведен сравнительный товароведческий и фитохимический анализ плодов, листьев и корней моринды цитрусолистной, заготовленной на территории Ганы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XI издания, вып.1. – М.: Медицина, 1987. – 332 с.
2. Государственная фармакопея XIII издания, вып.1. – М.: Медицина, 2015. – 908 с.
3. Basar S., Uhlenhut K., Högger P. et al. Analgesic and antiinflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni) fruit. Phytother. Res. 2010; 24(1): 38 – 42.
4. Bui A.K.T., Bacic A., Pettolino F. Polysaccharide composition of the fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni). Phytochemistry. 67: 1271 – 1275.
5. Wei G. J., Huang T.C., Huang A.S., Ho C.T. Flavor compounds on Noni fruit (*Morinda citrifolia*) juice. Dtsch. Lebensmitt. Rundsch. 2006; 102: 58 – 61.
6. Duoc dien Viet Nam, lan xuat ban thu 4, Ha Noi, 2009. (Государственная фармакопея Вьетнама, 4-ое издание, Минздрав, Ханой, 2009.)
7. Singh D. R. *Morinda citrifolia* L. (Noni): A review of the scientific validation for its nutritional and therapeutic properties. Journal of Diabetes and Endocrinology. 2012; 3 (6): 77-91.

SUMMARY

MORINDA CITRIFOLIA – PROSPECT OF MEDICINAL RAW MATERIAL IN THE TECHNOLOGY OF PHYTO PREPARATIONS

Agbadi R. K., 2th year post-graduate student
Kutlushina A.U., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

The prospect of using *Morinda citrifolia* in plant medicine is presented. Comparative product and phytochemical analyses of the fruits, leaves and roots of *Morinda citrifolia*, harvested in Ghana, were carried out.

Keywords: Morinda citrifolia, fruits, leaves, roots, product analysis, phytochemical analysis.

REFERENCES

State Pharmacopoeia of the XI edition, Vol. 1, Moscow: Medicine, 1987. 332 P. (in Russian).
State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 1, Moscow: Medicine, 2015. 908 P. (in Russian).
3. Basar S., Uhlenhut K., Högger P. et al. Analgesic and antiinflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni) fruit. Phytother. Res. 2010; 24(1): 38 – 42.
4. Bui A.K.T., Bacic A., Pettolino F. Polysaccharide composition of the fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni). Phytochemistry. 67: 1271 – 1275.
5. Wei G. J., Huang T.C., Huang A.S., Ho C.T. Flavor compounds on Noni fruit (*Morinda citrifolia*) juice. Dtsch. Lebensmitt. Rundsch. 2006; 102: 58 – 61.
6. Duoc dien Viet Nam, lan xuat ban thu 4, Ha Noi, 2009.
7. Singh D. R. *Morinda citrifolia* L. (Noni): A review of the scientific validation for its nutritional and therapeutic properties. Journal of Diabetes and Endocrinology. 2012; 3 (6): 77-91.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ С ИЗВЛЕЧЕНИЯМИ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Александрова Н.В., студ. 5 курса, Жиляева В.В., студ. 5 курса
Руководители: **Криштанова Н.А.,** к. фарм. н., ст. преп., **Буракова М.А.,**
к. фарм. н., доц., **Климкина Е.А.,** к. фарм. н., преп.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: zhilyaeva.valeriya@pharminnotech.com

Статья посвящена теоретическому обоснованию разработки стоматологического геля, содержащего биологически активные вещества цветков лабазника вязолистного и листьев алоэ древовидного, а также ранозаживляющего геля, содержащего комплекс биологически активных веществ слоевищ цетрарии исландской. В качестве гелеобразователя будут использоваться гели карбомеров. Предполагаемые фармакологические эффекты – ранозаживляющий, противовоспалительный и противомикробный.

Ключевые слова: *стоматологический гель, ранозаживляющий гель, лабазник вязолистный, алоэ древовидное, цетрария исландская, карбомеры.*

В настоящее время экономика России направлена на импортозамещение. Это касается и фармации. При разработке новых лекарственных и лечебно-профилактических средств особое внимание уделяется лекарственным растениям и препаратам на их основе, что связано с преимуществами их применения перед синтетическими соединениями, так как природные биологически активные вещества обладают большей биодоступностью, минимальной токсичностью и отсутствием побочных эффектов [1].

Мы обратили внимание на такие лекарственные растения как лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) из семейства Розовые (*Rosaceae* Juss.), алоэ древовидное (*Aloe arborescens* Mill.) из семейства Асфоделовые (*Asphodelaceae*) и цетрарию исладскую (*Cetraria islandica* (L.) Ach.) из семейства Пармелиевые (*Parmeliaceae* L.). Они имеют богатый химический состав и широкий спектр фармакологической активности [2, 3, 6].

По данным статистики Всемирной организации здравоохранения воспалительные заболевания десен встречаются более чем у 90% населения, что в конечном итоге может привести к потере зубов. Нарушение целостности кожи и слизистых оболочек также наблюдаются очень часто [1].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлено несколько наружных противовоспалительных средств как для лечения и профилактики заболеваний полости рта, так и для ускорения регенерации кожных покровов при раневых и ожоговых поражениях. Наши исследования показали, что большинство из них содержат синтетические компоненты, которые вызывают побочные эффекты. Следует отметить, что доля средств отечественных производителей незначительна.

При раневых и воспалительных заболеваниях важно правильно подобрать удобную в применении лекарственную форму, которая будет обеспечивать максимальную эффективность и пролонгированность действия. Нами была выбрана мягкая лекарственная форма – гель, поскольку он обладает значительными преимуществами по сравнению с мазями, растворами, спреями.

Причиной воспаления в ротовой полости может быть патогенная флора. Для лечения необходимо средство с противомикробной активностью. Вместе с тем, желательно, чтобы средство равномерно покрывало воспаленные участки слизистой и образовывало пленку, которая была бы устойчива длительное время.

Что касается ран и ожогов кожи, то за счет образования поверхностной пленки, бактерии и вирусы не способны проникнуть в ткани организма. Благодаря этому обеспечивается эффективное заживление и предотвращение от вторичной инфекции. Важно, чтобы лекарственная форма имела кислотность, приближенную к кислотности здоровой кожи и слизистой.

Результаты анализа данных литературы и научных исследований показывают, что в области разработки мягких лекарственных форм широкое применение находят гели на основе редкосшитых акриловых полимеров (карбомеров) [5, 7]. Они не только обеспечивают пролонгированное действие, но и обладают высокой сорбционной способностью по отношению к лекарственным веществам, совместимы с различными соединениями, в том числе растительными извлечениями, имеют термическую, химическую и микробиологическую устойчивость, высокую вязкость даже при низких концентрациях полимера, обеспечивают легкость нанесения, а также не взаимодействуют с кожей и слизистой и не вызывают аллергических реакций. Таким образом, карбомеры являются достойной основной для получения геля.

Для стоматологического геля в качестве противовоспалительного и противомикробного средства будем использовать комплекс биологически активных веществ лабазника вязолистного, в качестве ранозаживляющего – комплекс алоэ древовидного. Для геля при наружных повреждениях кожи в основу из карбомера будем вводить извлечения из слоевищ цетрарии исландской.

Вывод

Таким образом, с целью расширения ассортимента отечественных лекарственных средств, на наш взгляд, целесообразным является разработка стоматологического и ранозаживляющего гелей, обладающих высоким фармакологическим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володина Т.А. Разработка состава, технологии и норм качества фитогеля репаративного действия: Автореф. дис. … к. фарм. н.: 14.04.01. – Пятигорск. 2014; 23.

2. Высочина Г.И., Кукушкина Т.А., Васфилова Е.С. Биологически активные вещества растений рода Filipendula Mill. на среднем Урале. Вестник НГУ. 2013; 11 (3); 50-55.

3. Гудкова Н.Ю. О перспективах интродукции представителей рода лабазник в качестве источников лекарственного сырья. Сельскохозяйственная биология. 2012; 2: 73-79.

4. Криштанова Н.А., Наркевич И.А., Болотова В.Ц. и др. Изучение фармакологической активности отдельных компонентов полисахаридного комплекса слоевищ цетрарии – *Cetraria islandica* (L.) Ach. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2006; 2(16): 69-75.

5. Климкина Е.А. Разработка акарицидных препаратов с серой на основе гелей карбомеров: Автореф. дис. … к. фарм. н.: 15.00.01. СПб, 2008; 27.

6. Сафонова М.Ю., Саканян Е.И., Лесиовская Е.Е. *Cetraria islandica* (L.) Ach.: Химический состав и перспективы применения в медицине. Растительные ресурсы. 1999; 35 (2): 106-115.

7. Слепнев, М.В. Технология экстемпоральных мазей с применением редкосшитых акриловых полимеров: Автореф. дис. … к. фарм. н.: 15.00.01. – СПб, 2004; 22.

SUMMARY

BACKGROUND CREATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY GELS WITH EXTRACTIONS FROM MEDICINAL PLANTS

Alexandrova N.V., 5th year student; Zhilyaeva V.V., 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The article is devoted to theoretical justification of the development of dental gel containing biologically active flower Filipendulae ulmariae and leaves Aloes arborescentis, as well as wound healing gel containing a complex of biologically active substances thalli Cetrariae islandicae. As the gelling agent will be used carbomer gels. Expected pharmacological effects fitogel are wound healing, anti-inflammatory and anti-microbial.

Keywords: dental gel, wound healing gel, Filipendula ulmaria, Aloe arborescens, Cetraria islandica, carbomers.

REFERENCES

1. Volodina T.A. Development of structure, technology and quality standards fitogeli reparative action: Author. dis. ... C. pharm. s.: 04.14.01. – Pyatigorsk, 2014; 23 (in Russian).

2. Visochina G.I., Kukushkina T.A., Vasfilova E.S. Biologically active substances of plants of the genus Filipendula Mill. the Middle Urals. Vestnik NGU. 2013; 11 (3); 50 – 55 (in Russian).

3. Gudkova N.Y. On the prospects of the introduction of the genus Filipendula Mill. as a source of medicinal raw materials // Agricultural Biology. 2012; 2: 73 – 79 (in Russian).

4. Krishtanova N.A., Narkevitch I.A., Bolotova V.TS., Zavarzina M.V., Sakanyan E.I. The study of the pharmacological activity of the individual components of the polysaccharide complex thalli tsetrarii – Cetraria islandica (L.) Ach. // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2006; 2(16): 69 –75 (in Russian).

5. Klimkina E.A. Development acaricides with sulfur – based gels, carbomers: Author. dis. ... C. pharm. s.: 15.00.01. – SPb, 2008; 27 (in Russian).

6. Safonova M.Y., Sakanyan E.I., Lesiovskaya E.E. Cetraria islandica (L.) Ach .: Chemical composition and prospects of application in medicine. Plant Resources. 1999; 35 (2): 106 – 115 (in Russian).

7. Slepnyov M.V. Technology extemporaneous ointments with redkosshityh acrylic polymers: Author. dis. ... C. pharm. s.: 15.00.01. – SPb, 2004; 22 (in Russian).

ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ МАТЕРИАЛОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Алиева Э.С., студ. 3 курса, Лаврикова Е.Д., студ. 3 курса, Нетеса О.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Рубцова Л.Н.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: oksana_netesa@mail.ru

Представлен обзор измельчителей для твердых материалов, используемых в фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: *измельчение, ударно-центробежные мельницы, барабанные мельницы, вибрационные мельницы, струйные мельницы, ножевые мельницы.*

В фармацевтической отрасли измельчение твёрдых веществ осуществляется с целью увеличения скорости растворения и абсорбции этих веществ, или для оптимизации технологических процессов, готовых лекарственных форм и лекарственных средств.

Измельчением называют процесс уменьшения размера частиц, сопровождаемый увеличением удельной поверхности. Назначение измельчения: повышение биологической доступности и терапевтической эффективности лекарственных веществ в лекарственных формах; изменение физических свойств измельчаемых твердых тел с целью достижения необходимых параметров (сыпучесть, насыпная масса, объемная плотность, свободная поверхность); достижение равномерности распределения индивидуальных компонентов в многокомпонентных смесях; ускорение массообменных процессов (сушка, экстрагирование, растворение) и химических реакций.

Измельчение может быть основным и вспомогательным. Основное применяется для получения готовых лекарственных форм с определенной степенью дисперсности (сборы, порошки). Вспомогательное – для обеспечения растворения, экстракции, сушки [1].

Так как измельчение энергоемкий процесс, для уменьшения расхода энергии целесообразно использовать машины непрерывного действия, в которых продукт, достигнув требуемой степени измельчения, удаляется. Машины для измельчения твердых тел классифицируют по способу и степени измельчения материала. Так к машинам для среднего и мелкого измельчения относятся изрезывающие машины, они применяются для измельчения высушенного растительного лекарственного сырья. Рабочим инструментом изрезывающих машин является нож или система ножей, совершающих возвратно-поступательное или вращательное движение.

Среди траворезок, в зависимости от строения ножей, различают траворезки дисковые и барабанные. В дисковых траворезках ножи имеют изогнутое лезвие и насажены на спицы рабочего колеса, в барабанных ножи помешаются на боковой поверхности барабана, вращающегося вокруг своей оси. Для измельчения плотных частей растений (корни, корневища, коры) применяются корнерезки. Отличительной их особенностью является наличие гильотинных ножей.

В промышленности используются валковые дробилки, отличающиеся по числу, форме и скорости вращения валков, они измельчают материал путем раздавливания. Для того чтобы куски измельчаемого материала вследствие трения втягивались между гладкими валками, их диаметр должен быть приблизительно в 20 раз больше диаметра максимального куска измельчаемого материала. Поэтому гладкие валки применяются только для среднего и мелкого измельчения. Для хрупких материалов (соли и др.) применяют зубчатые валковые дробилки, которые измельчают их раскалыванием и частично раздавливанием. Валковые дробилки компактны и надежны в работе. Они наиболее эффективны для материалов умеренной твердости.

К ударно-центробежным мельницам относятся дисмембратор и дезинтегратор. Рабочими частями дисмембратора являются диски: вращающийся и неподвижный. Роль последнего выполняет внутренняя стенка корпуса. Дезинтегратор конструктивно отличается от дисмембратора тем, что его рабочие части состоят из двух входящих друг в друга, вращающихся с меньшей скоростью в противоположном направлении дисков с пальцами. Каждый диск (ротор) закреплен на отдельных валах, которые приводятся во вращение от индивидуальных электродвигателей через шкивы.

Барабанные мельницы работают на смешанном принципе удара и истирания. Материал измельчается внутри вращающегося корпуса (барабана) под воз действием мелющих тел. В зависимости от вида мелющих тел различают шаровые и стержневые мельницы. В шаровых мельницах используют стальные шары диаметром от 25 до 150 мм.

Для сверхтонкого измельчения используют вибрационные мельницы. Цилиндрический корпус мельницы примерно на 80% объема заполнен мелющими телами – шарами, иногда стержнями. Внутри корпуса установлен вибратор. Это вал с дебалансом или эксцентриковый механизм. При этом мелющие тела и измельчаемый материал приводятся в интенсивное движение. Частицы материала, вибрируя во взвешенном слое, измельчаются под действием частых соударений с мелющими телами и истираются. Для предотвращения вибрации пола корпус мельницы установлен на пружинах. Мельницы могут измельчать как сухие, так и влажные продукты. В вибрационных мельницах быстро достигается высокая дисперсность и большая однородность размеров частиц измельчаемого продукта. Недостатком их является низкая производительность, быстрый износ мелющих тел.

Также для ультратонкого измельчения используют струйные мельницы. Измельчение материала происходит в струе энергоносителя (воздух, инертный газ, перегретый пар), подаваемого в мельницу со скоростью, достигающей нескольких сотен метров в секунду. Струйные мельницы позволяют получать конечный продукт с узким распределением частиц, размером меньше 5 микрометров.

Рассмотрим подробнее некоторые современные и усовершенствованные аппараты по измельчению лекарственного сырья. Так щековые дробилки предназначены для дробления хрупких, сыпучих материалов различной прочности и твердости. Это машины среднего и мелкого дробления. Достоинства: длительный срок службы, эффективность работы за счет высокой степени дробления; возможность работы в «мокром» режиме; высокая степень защиты от повреждений и коррозии. В фармацевтической промышленности используются также истиратели вибрационные. Предназначены для измельчения проб материала до тонкодисперсного состояния в периодическом режиме. Достоинства: форма ролика и кольца, обеспечивающая циркуляцию материала внутри чаши; быстрозажимное устройство крепления чаши; эффективная шумоизоляция.

Для измельчения сырья с большим содержанием воды, масла или жира используют ножевые мельницы, также они дают возможность получения различной крупности измельченного продукта за счет подбора размера отверстий разгрузочной решетки.

Вывод

Таким образом, измельчители совместимы практически с любыми веществами и материалами, используемыми в качестве основы в фармацевтической промышленности. Они позволяют достигнуть необходимой степени измельчения (крупная, средняя, мелкая крошка, порошок), что является очень важным в получении лекарственных средств в фармацевтической промышленности. С течением времени устаревшие измельчители заменяются более новыми и усовершенствованными, вследствие чего процесс измельчения становится более эффективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чуешов В.И., Зайцев О.И., Шебанова Т.С. Промышленная технология лекарств. Том 1. – МТК – Книга. 2002; 560 с.

SUMMARY

CRUSHING OF SOLID MATERIALS IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Alieva E.S, 3th year student; Lavrikova E.D., 3th year student; Netesa O.A., 3th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Modern and advanced devices on crushing of medicinal raw materials are considered. Grinders are compatible practically for many substances and materials used as a basis in pharmaceutical industry. They allow necessary extent of crushing (a large, average, small crumb, powder) that is very important in receiving medicines in pharmaceutical industry. Eventually the outdate grinders are replaced newer and advanced owing to what process of crushing becomes more effective.

Keywords: crushing, shock and centrifugal mills, drum mills, vibration mills, jet mills, knife mills.

REFERENCES

1. Chuyeshov V. I., Zaytsev O. I, Shebanova S.T. Industrial technology of drugs. Vol. 1. – MTK – Kniga. 2002; 560 p (in Russian).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ КАРОТИНОИДОВ В CO_2-ЭКСТРАКТЕ ИЗ ЛИСТЬЕВ ПОДОРОЖНИКА БОЛЬШОГО

Алимова У.С. PhD 3курса

Руководители: **Дильбарханов Р.Д.[1],** докт. фарм. наук, проф., **Устенова Г.О.[1],** докт. фарм. наук, доц. **Юдина Ю.В.[2],** канд. фарм. наук, доц., **Грудько В.А.[2],** канд. фарм. наук, доц., **Н.Ю. Бевз[2],** канд. фарм. наук, доц.

[1]Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова
050000, Алматы, Толе би 94, Республика Казахстан

[2]Национальный фармацевтический университет
61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53, Украина

E-mail: earth_u.a_@mail.ru

Целью данной работы является определение содержания суммы каротиноидов в CO_2-экстракте подорожника большого. Содержание суммы каротиноидов рассчитывали двумя способами – с помощью стандарта, в качестве которого использовали β-каротин, и с помощью внешнего стандарта – раствора калия дихромата. Содержание составляет не менее 0,70%.

Ключевые слова: *CO_2-экстракт, подорожник, каротиноиды, стандарт.*

Одним из основных приоритетов развития фармацевтической промышленности Республики Казахстан является разработка и внедрение в производство оригинальных отечественных субстанций из лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов на их основе.

Перспективными объектами современной фитотерапии являются представители рода *Plantago* L. семейства *Plantaginaceae*. Препараты из листьев подорожника большого обладают противовоспалительной, антимикробной, антиоксидантной и гиполипидемической активностью [1]. В настоящее время в подорожнике большом наиболее изученными являются биологически активные вещества из группы полисахаридов [2,3]. В связи с этим представляло интерес выделить и изучить липофильную фракцию БАВ листьев подорожника большого.

Экспериментальная часть

Методика. Около 5 г (точная навеска) измельченнного сырья помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 100 мл, приливают 50 мл смеси гексан – 96% спирт (1:1).

Экстракт фильтруют через бумажный фильтр. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 мл фильтрата и доводят объем до метки смесью гексан – 96% спирт (1:1).

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора калия бихромата.

Содержание суммы каротиноидов в пересчете на β-каротин в мг % рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 50 \cdot 0.00208}{D_0 \cdot m},$$

где D_1 – оптическая плотность исследуемого раствора, D_0 – оптическая плотность раствора калия бихромата (СО), 0,00208 – количество β-каротина в мг в растворе, соответствующем по окраске раствору калия бихромата (СО), m – навеска сырья в г.

Примечание. Приготовление раствора калия бихромата (СО): 0,0036 г (точная навеска) калия бихромата растворяют в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 1 л и доводят до метки водой очищенной.

По окраске раствор соответствует раствору, содержащему 0,00208 мг β- каротина в 1 мл.

Нами был получен CO_2-экстракт подорожника большого, для стандартизации которого необходимым условием является изучение комплекса биологически активных веществ, содержащихся в нем.

Методом ТСХ в системе растворителей гексан – ацетон (8:2) было установлено, что раствор CO_2-экстракта подорожника большого в гексане характеризуется на хроматограмме наличием не менее трех пятен желтого цвета, одно из которых соответствует пятну стандарта β-каротина (рис. 1).

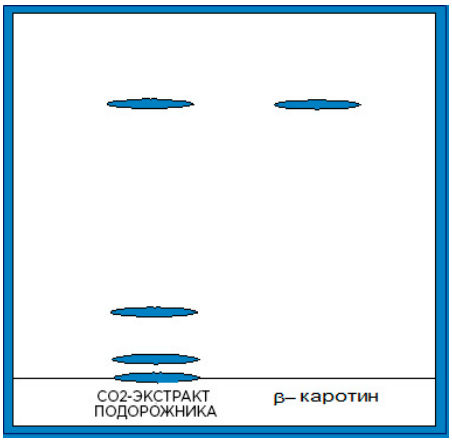


Рис.1. Тонкослойная хроматография в системе гексан – ацетон (8:2):
1 – раствор CO_2-экстракта подорожника; 2 – раствор СО β-каротина

Поэтому далее нами был проведен количественный анализ содержания суммы каротиноидов в данном экстракте. Определение проводили для раствора CO_2-экстракта подорожника большого в гексане методом спектрофотометрии при длине волны 450 нм. В качестве компенсационного раствора использовали гексан. Содержание суммы каротиноидов рассчитывали двумя способами – с помощью стандарта, в качестве которого использовали β-каротин, и с помощью внешнего стандарта – раствора калия дихромата.

Выводы

В результате исследований было установлено, что содержание суммы каротиноидов в CO_2 экстракте подорожника большого составляет не менее 0,70%. Результаты данной работы будут использованы в дальнейшем при разработке лекарственных средств на основе CO_2-экстракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hannan M.A. et al. Agueous extracts of husks of Plantago ovata reduce hyperglycaemia in type 1 and type 2 diabetes inhibition of intestinal glucose absorption . British Journal of Nutrition. N.Ireland.UK. 2006; 96: 131-137.

2. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. Разработка технологии получения экстракта подорожника большого сухого. Химия растительного сырья. 2006; 1: 47-52.

3. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М., Михайлова Т.М. и др. Органические кислоты лекарственных растений. 1. *Plantago major* L. Химия природных соединений. 2005; 4: 354-355.

4. Беляков К.В. Методологические подходы к определению биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье спектрофотометрическим методом. М., 2004: 186 с.

5. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. Спектры поглощения углеводов и родственных соединений в серной кислоте. Химия природных соединений. 2006; 3: 218-220.

SUMMARY

QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE SUM OF CAROTENOIDS IN THE CO_2 EXTRACT FROM THE LEAVES OF PLANTAGO MAJOR

Alimova U.S., 3nd year PhD
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov;
94, Tole Bi st., Almaty, 050000, Kazakhstan

As a result of studies, it was found that the content of carotenoids in CO_2 – Plantago mojor extract is not less than 0.70%. The results of this study will be used futher in the development of formulations based on CO_2 -extract.

Keywords: CO_2-extract, plantain, carotenoid preparation.

REFERENCES

1. Hannan M.A. et al. Agueous extracts of husks of Plantago ovata reduce hyperglycaemia in type 1 and type 2 diabetes inhibition of intestinal glucose absorption . British Journal of Nutrition. N.Ireland.UK. 2006; 96: 131-137.

2. Olennikov D.N., Tanhaeva L.M., Mikhailov T.M. et al. Organic acid medicinal plants. 1. Plantago major L. Chemistry of Natural Compounds. 2005; 4: 354-355(in Russian).

3. Olennikov D.N., Tanhaeva L.M., Development of technology for the dry extract of plantain // Chemistry of plant raw materials. 2006; 1: 47-52 (in Russian).

4. Belyakov K.V., Methodological approaches to the determination of biologically active substances in medicinal herbs by spectrophotometry. M., 2004; 186 p. (in Russian).

5. Olennikov D.N., Tanhaeva L.M. The absorption spectra of carbohydrates and related compounds in sulfuric acid. Chemistry of Natural Compounds. 2006; 3: 218-220 (in Russian).

ВЛИЯНИЕ КАРБОКСИД-, АМИД- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ НА ВЯЗКОСТЬ СИСТЕМ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ МЕЛКИМИ ЧАСТИЦАМИ ДИСПЕРСНОЙ ФАЗЫ

Аянов А.А., Баймухаметов Е.Р., студ. 2 курса

Руководители: **Кожамжарова А.С.,** канд. хим. наук, доц., **Алдибекова Г.А.,** магистр, преп.

Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова,

050000, Алматы, ул. Толе би, 94, Республика Казахстан

E-mail: aiaz_19_02@mail.ru

Были исследованы изменения флокуляционной способности путем измерения устойчивости вязкой дисперсии и ее фракций в присутствии полиэлектролитов с различными видами функциональных групп. Показано, что предложенный метод высокоэффективен, экологичен и экономически выгоден.

Ключевые слова: *флокуляция, полиэлектролит, фракция, гидродисперсия.*

К нерудным минералам, имеющим производственное значение, относят природную глинистую дисперсию. Запас подобных минералов часто встречается в южной и западной частях Казахстана. К высококачественным глинистым дисперсиям можно отнести Келесскую глинистую дисперсию и глинистую дисперсию Дарбаза. Минералы глинистой дисперсии широко применяются в металлургии для создания различных форм, в геологии для поиска нефтегазовых руд, в производственной технологии, а также для изготовления бурового раствора, в сельском хозяйстве для улучшения плодородности и мелиорационных свойств почвы, в медицине при производстве лекарств.

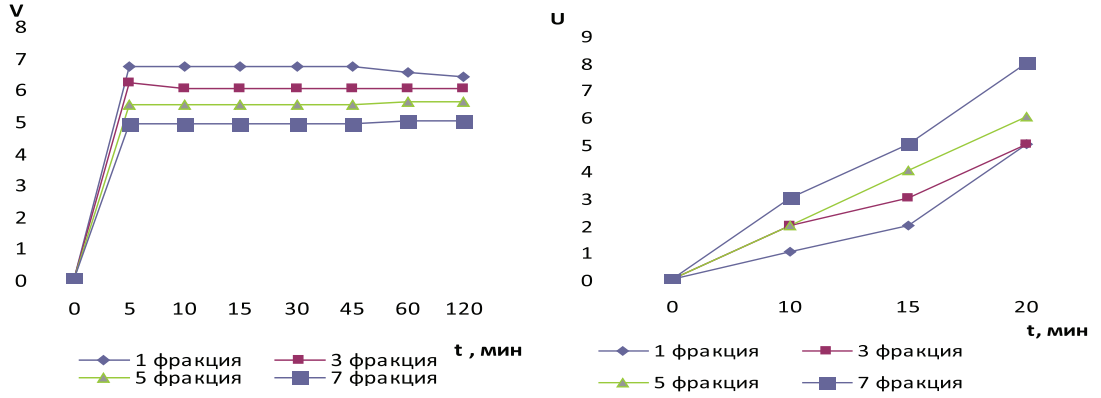
Экспериментальная часть

Для расширения использования минералов глинистой дисперсии в последние годы широко применяется целенаправленное улучшение их качества и стабильности при помощи добавления растворов водорастворимых полимеров (СЕП), полиэлектролитов (ПЭ) разной концентрации. Были подготовлены фракции разного размера глинистых растворов Дарбаза. Для этого из концентрированной водной суспензии глинистой дисперсии Дарбаза были отобраны 7 разных фракций. Установлено, что мелкие частицы этих фракций изменяются в зависимости от диаметра отверстий сит от $1*10^{-3}$см – 10^{-1}см.

В качестве ПЭ были выбраны карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), полиакриламид (ПАА), желатин и нижемолекулярный сульфат алюминия ($AI_2(SO_4)_3$). Для описания стабильности выбранных фракций глинистых дисперсий определяли изменение объема осадка (V), скорости фильтрации (υ) и оптической плотности (Д) [1].

Проведенные эксперименты показали, что объем осадка (V), скорость фильтрации (υ), оптическая плотность (Д) различных фракций в значительной степени отличаются друг от друга (рис. 1а, б). С умень-

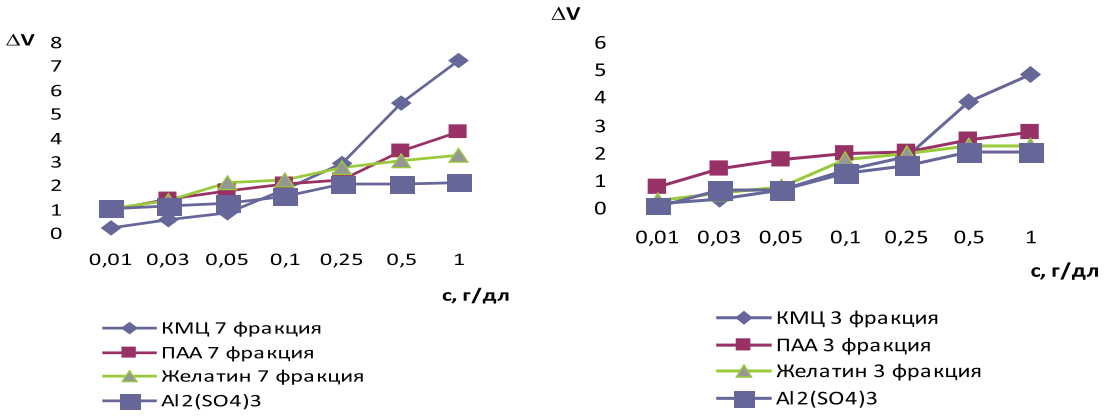
шением размера частиц дисперсной фазы увеличивается объем поверхности взаимодействия с жидкостью. Соответсвенно, самая большая скорость фильтрации (υ) наблюдаетя для 1 фракции, а в 7 фракции скорость (υ) наименьшая [2].



а) б)

Рис. 1. Зависимость осадочного объема дисперсной системы глинистой дисперсии Дарбаза (а) и скорости фильтрации (б) от размеров частиц фракции

С увеличением размеров мелких частиц фракции, особенно во фракциях 5 и 7, можно заметить уменьшение объема осадка. Разницу между фракциями можно увидеть в иследованиях ПЭ в результате взаимодействия с разной концентрацией сульфата алюминия (с) при определении изменения объема осадка, фильтрационной скорости, оптической плотности (с) (рис. 2 а, б).



а) б)

Рис. 2. Изменение осадочного объема глинистой дисперсии фракций 7 (а) и 3 (б) в зависимости от концентрации соединенных реагентов (осадочное время 1 час)

Таким образом, результаты эксперимента показали, что свойства дисперсной системы изменяются в зависимости от размеров мелких частиц добавленных растворов высокомолекулярных полиэлектритов, от объема осадка дисперсной фазы, скорости фильтрации, а также от оптической плотности.

Вывод

Определены особенности флокуляционной способности дисперсий функциональных полиэлектролитов в зависимости от размера гидродисперсных частиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жумагалиева Ш.Н., Бейсебеков М.К., и др. О бентонитах и их применение в медицине.КазМУ. Серия химия. Алматы, 2001; 3(23): 41-51.

2. Ахмедов К.С и др. Водорастворимые полимеры и их взаимодействие с дисперсными системами. Ташкент: ФАН, 1969; 76 с.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF CARBOKSIDE, AMIDE FUNCTIONAL POLYELECTROLYTES ON VISCIDITY SYSTEMS, WHICH ARE DIFFERENT THE SHALLOW PARTICLES OF DISPERSIBLE PHASE

Ayanov A.A., Baimuhametov E.R., 2th year students

Kazakh National Medical University named after Asfendiyarov;

94, Tole bi St., Almaty, 050000, The Republic of Kazakhstan

The article shows that investigation through the ability of hydrodispersion to change the flocculation stability and its fractions in the presence of polyelectrolyte different kinds of functional groups and the obtaining method was showed an effective way, and predicted that the method will be highly effective on economical and ecological approach.

Keywords: flocculation, polyelectrolyte, fraction, hydrodispersion.

REFERENCES

1. Zhumagalieva S.N., Beisebekov M.K. et al. On the bentonite and their application in meditsine.KazMU. Chemical Series. Almaty, 2001; 3 (23): 41-51.

2. Akhmedov K.S. et al. The water-soluble polymers and their interaction with the dispersed systems. Tashkent: FAN, 1969; 76.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОНННННЫХ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СВОЙСТВ ПЕРЕВЯЗОЧНОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ СФАГНУМА

Безверхняя Е.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Белоусов М.В**., докт. фарм. наук

Сибирский государственный медицинский университет

634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, Российская Федерация

E-mail: katty_delicious@mail.ru

Изучены абсорбционные и адсорбционные свойства перевязочного материала на основе сфагнума. Определено, что образцы проявляют высокую адсорбционную способность по отношению к белковым молекулам. Результаты проведенного контроля ранозаживляющей способности образцов, изготовленных на основе сфагнового мха, показали, что репаративное действие данного перевязочного материала, по сравнению с референтным перевязочным материалом более выражено.

Ключевые слова: *сфагнум, абсорбционные свойства, адсорбционные свойства, ранозаживляющие свойства, перевязочный материал*.

Введение

Актуальность работы. Актуальной задачей отечественной медицинской промышленности является создание высокоэффективных изделий для лечения ран, которые заменят дорогостоящую импортируемую продукцию ведущих мировых производителей, а также менее эффективные и безопасные отечественные аналоги. Эффективность перевязочных материалов в значительной мере обусловлена их сорбционными свойствами. Сорбирующая способность раневой повязки зависит от ее сорбционной емкости и скорости впитывания экссудата. В этом плане перспективным материалом для изготовления эффективного и безопасного отечественного перевязочного материала является сфагновый мох (*Sfagnum fuscum* Schimp.). Важной особенностью сфагнума является его способность впитывать до 20 частей воды на часть сухого веса. При нанесении на раневую поверхность он обеспечивает поддержание оптимальной влажности, постоянной температуры и газообмена в ране, предотвращает реинфецирование.

Цель работы: определить эффективность перевязочного материала на основе сфагнового мха.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

1. изучить абсорбционные и адсорбционные свойства перевязочного материала на основе сфагнового мха,
2. изучить ранозаживляющие свойства перевязочного материала.

Экспериментальная часть

Объект исследования. Объектом исследования является перевязочный материал на основе сфагнового мха (*Sfagnum fuscum* Schimp.), изготовленный на базе ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ по технологии, разработанной сотрудниками СибГМУ. Используемые образцы: ЭО – перевязочный материал на основе сфагнового мха; ОС – сорбционная повязка Hartmann Zetuvit Esteril (Германия); ВМЭО – впитывающий материал ЭО; ВМОС – впитывающий материал ОС; НМ – нетканый материал; УА – уголь активированный.

Методы исследования

Для изучения абсорбционной (впитывающей) способности (ВС) и поглощающей способности (ПС) образцов применяли метод, описанный Ю.К. Абаевым. В качестве поглощаемой жидкости использовали воду очищенную.

Для исследования адсорбционных свойств (АС) применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве маркера использовали раствор человеческого сывороточного альбумина (ЧСА). Хроматографическое разделение велось на приборе Ultimate 3000 («Termo», Германия), оснащенном градиентным насосом со встроенным дегазатором элюента, автосемплером, колоночным термостатируемым отделением и диодно-матричным детектором. Использовалась колонка для эксклюзионной хроматографии TSK $GMPW_{XL}$ («Supelco», Япония), 300x78 mm, 13µm, подвижная фаза – вода, скорость потока 1 мл/мин, температура термостата колонки $+30^0$C. Детектирование спектрофотометрическое на длине волны 200 нм.

Исследование ранозаживляющих свойств выполнено на 18 крысах-самцах линии CD массой 250-280г методом полнослойной резаной раны. Площадь раневого поражения измеряли с помощью программы Компас-3D LT. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро-Вилка. Достоверность различий независимых выборок оценивали с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты

1. При определении ВС перевязочного материала на основе сфагнового мха было установлено, что исследуемые образцы обладают способностью на протяжении длительного времени (до суток) поглощать и удерживать жидкость, в отличие от образцов сравнения на основе распушенной целлюлозы. У образцов ВМЭО через сутки эксперимента установлено значительное увеличение как ПС (до 53,5±2,7 %), так и ВС (до 53,7±2,8 %), в отличие от образцов сравнения ВМОС, ПС которых увеличилась на 12,8±0,4 %, а ВС на 3,4±0,8 % (табл. 1).

Таблица 1

Изменение величин ПС и ВС образцов в зависимости от времени эксперимента

		ЭО	ОС	ВМЭО	ВМОС	НМ
ПС, %	**1 ч**	1493±19	1650±13	1051±71	1994±18	-
	1 сут	1852±19	1752± 48	1609± 18	2250± 12	909± 58
Увеличение ПС,%		24,0±0,6	6,2±0,8	53,5±2,6	12,8±0,3	-
ВС, %	**1 ч**	1392±18	1122± 38	1039± 70	1347± 33	-
	1 сут	1724±21	1199± 20	1592±23	1392±18	721±41
Увеличение ВС,%		23,9±0,7	6,9±1,2	53,7±2,8	3,4±0,8	-
Потеря в массе,%	**1 ч**	6,8±0,4	30,0±2,0	1,2±0,1	32,5±1,2	-
	1 сут	6,9±0,2	31,2±2,6	1,1±0,1	38,1±0,5	20,5±2,6

2. В ходе определения АС перевязочного материала на основе сфагнового мха установлено, что максимальное количество альбумина сорбируют образцы ЭО – 79,6 %, ВМЭО – 66,8 %. Показатель ЭО превышает показатель ОС – 49,5 % на 60,8 %, а показатель УА – 51,9% на 53,4% (табл. 2).

Таблица 2

Доля сорбированного ЧСА в зависимости от времени сорбции

Время, мин	Доля сорбированного ЧСА, %					
	ЭО	ВМЭО	НМ	ОС	ВМОС	УА
5	7,50	12,75	10,22	35,81	41,91	16,79
15	7,77	10,86	19,41	3,26	11,51	36,50
30	7,43	11,98	26,45	38,00	18,55	45,21
60	0,69	21,12	37,57	6,23	24,17	51,78
90	2,79	31,13	15,37	13,57	25,68	43,11
120	9,83	16,96	21,08	20,95	30,87	48,69
240	79,60	25,33	24,17	8,80	29,88	49,29
1440	35,08	66,77	35,59	49,46	46,46	51,91

3. В результате исследования установлена выраженная ранозаживляющая активность перевязочного материала на основе сфагнового мха. Так уже на 2-й день наблюдений средняя площадь раны у животных этой группы уменьшилась на 21,3 %. На 8-й день эксперимента размер ран по отношению к нанесенной площади раны в начале эксперимента в группе ЭО уменьшился на 65,5 %, в группе ОС на 46,1 %, в группе контроля (К) на 40% . Использование экспериментальных образцов уменьшает время полузаживления раны в 1,1 раза, а время полного заживления раны в 1,2 раза по сравнению с сорбционной повязкой Hartmann Zetuvit Esteril и в 1,5 раз и в 1,3 раза, соответственно по сравнению с открытым ведением раны (рис. 1, 2).

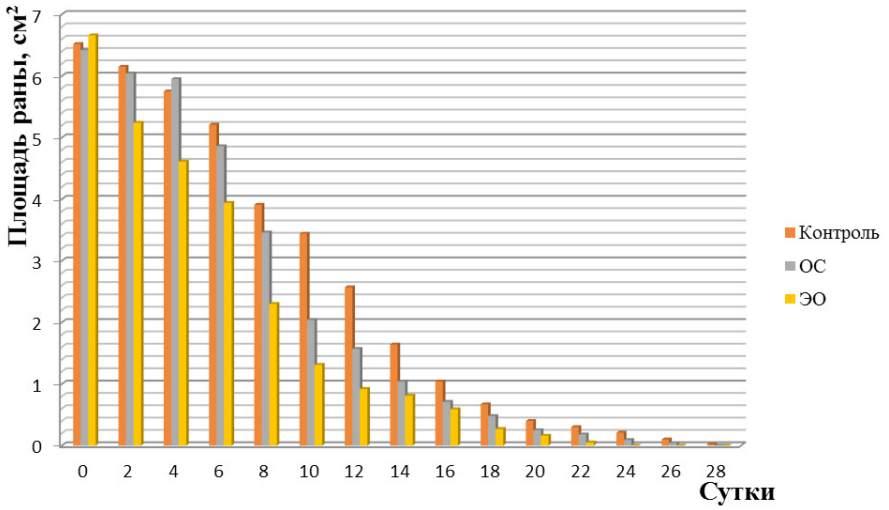


Рис. 1. Площадь раны (средняя величина) в зависимости от дня эксперимента



Рис. 2. Время полузаживления и полного заживления ран

SUMMARY

RESEARCH OF SORPTION AND WOUND-HEALING PROPERTIES OF THE BANDAGE ON THE BASIS OF SPHAGNUM

Bezverkhnyaya Y.A., 4th year student

Siberian State Medical University;

634050, Tomsk, Moscow highway, h.2, Russian Federation

We investigated the absorptive and adsorptive properties of the bandage on the basis of the Sphagnum. We dedicated, that specimens show high properties towards protein molecules. The results of specimens» wound healing properties investigation showed, that reparative effect of the bandage on the basis of the Sphagnum is more significant towards referent bandages.

Keywords: Sphagnum, adsorptive properties, absorptive properties, wound healing properties, bandage.

РАЗРАБОТКА ТЕХНИЧЕСКОГО ЗАДАНИЯ НА СИСТЕМУ ХРАНЕНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ НА ПРИМЕРЕ ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОГО УЧАСТКА

Бейфус Е.С., студ. 4 курса

Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: zbeyfus@mail.ru

В статье раскрыты основные подходы при реализации систем хранения и распределения воды очищенной, дана оценка эффективности работы опытно-промышленного участка при оптимизации (снижения) точек опуска.

***Ключевые слова*:** *вода очищенная, теория рисков, циркуляционная петля, точка опуска.*

Вода очищенная (ВО) является одним из основных элементов любого фармацевтического производства. Согласно существующим Фармакопеям разных стран при контроле качества воды очищенной используют параметры и критерии, представленные в таблице 1 [1,2,3,4].

Таблица 1

КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ

Контролируемые параметры воды очищенной	Государственная Фармакопея XIII РФ ФС.2.2.0020.15	Британская Фармакопея monograph 0008	Европейская Фармакопея	Американская Фармакопея
1. Элетропроводность	-	≤5,1 мкСм/см при 25 ^{0}C	≤5,1 мкСм/см при 25 ^{0}C	≤1,3мкСм/см при 25 ^{0}C
2. Тяжелые металлы	0,00001 %	0,1 ppm	0,1 ppm	-
3. Нитраты	-	0,2 ppm	0,2 ppm	-
4. Общий органический углерод	-	0,5 мг/л	0,5 мг/л	<0,5 мг/л
5. Концентрация микроорганизмов	<100 КОЕ/мл	<100 КОЕ/мл	<100 КОЕ/мл	<100 КОЕ/мл
6. Сухой остаток	0,001 %	-	-	-
7. Эндотоксины, пирогенность	<0,25 ЕЭ/мл	<0,25 ЕЭ/мл	<0,25 ЕЭ/мл	-

Для достижения параметров, обеспечивающих надлежащее качество воды очищенной, используются современные подходы к получению и хранению воды для фармацевтических целей.

Важнейшим этапом при проектировании систем хранения и распределения воды очищенной на фармацевтическом предприятии является составление технического задания. Техническое задание (ТЗ) – это нормативный документ, содержащий в себе набор требований, которые предъявляет заказчик к производителю. При составлении технического задания важно учитывать все детали и особенности разрабатываемого проекта. Порой предложения, выдвинутые заказчиком, могут быть неправильно истолкованы изготовителем вследствие «непрофессионального» языка заказчика. Поэтому техническое задание создается и редактируется в непосредственном контакте заказчика и производителя.

Целью настоящей работы является разработка технического задания на систему хранения и распределения воды очищенной на примере опытно – промышленного участка. В данной работе к циркуляционной петле предъявляется требование по снижению количества точек опуска. При этом должна быть эффективно налажена работа всего производственного участка, на котором реализуется оптимизация. Точки опуска – это место забора воды потребителем. На данном участке планируется расходовать воду очищенную для:

✓ Мойки тары
✓ Приготовление дезинфицирующих растворов
✓ Проведение анализов образцов
✓ Мойку помещений и оборудования
✓ Воду очищенную, используемую в качестве сырья при производстве лекарственных средств.

Потребителей много, поэтому необходимо учитывать все пиковые и суточные расходы воды, чтобы обеспечить всех необходимым ее количеством. Также при обсуждении технического задания следует определить параметры качества получаемой воды во избежание несоответствий с требованиями Государственной Фармакопеи [1].

В рамках создания технического задания определяют критические точки и проводят их оценку с использованием анализа рисков. Анализ рисков проводится согласно ГОСТ Р 51901.5-2005 Менеджмент риска. Руководство по применению методов анализа надежности [5].

Выводы

В ходе работы были решены следующие задачи:

- изучены современные подходы при реализации систем хранения и распределения воды очищенной на фармацевтических предприятиях;
- дана сравнительная характеристика материалов и комплектующих системы хранения и распределения воды очищенной;
- определены потребители воды очищенной на опытно-промышленном участке, определен расход для каждого потребителя;
- на основании анализа рисков проведена оптимизация (снижение) точек опуска системы распределения воды очищенной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издания, вып. 3. – М.: Медицина, 2015. – 1294 с.
2. European Pharmacopoeia 8.0 Edition.
3. British Pharmacopoeia, 2012. British Pharmacopoeia Commission, The Stationery Office, Norwich, Great Britain, Publication date 15 August 2011.
4. United States Pharmacopoeia, 32 monographs, 2008.
5. ГОСТ Р 51901.5-2005 Менеджмент риска. Руководство по применению методов анализа надежности.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNICAL TASK FOR STORAGE AND DISTRIBUTION SYSTEMS OF PURIFIED WATER ON THE EXAMPLE OF EXPERIMENTAL – INDUSTRIAL AREAS

Beyfus E.S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

In this article the main approaches in the implementation of systems, storage and distribution of purified water, the estimation of the effectiveness of the development – the industrial sector in the optimization (reduction) of lower points.

Keywords: purified water, the theory of risk, circulation loop, lowering the point.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 3, Moscow: Medicine, 2015; 1294 P. (in Russian).
2. European Pharmacopoeia 8.0 Edition
3. British Pharmacopoeia, 2012. British Pharmacopoeia Commission, The Stationery Office, Norwich, Great Britain, Publication date 15 August 2011.
4. United States Pharmacopoeia, 32 monographs, 2008.
5. GOST R 51901.5-2005 Risk management. Instructions on the application of methods of reliability analysis (in Russian).

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТОНИЗИРУЮЩЕГО НАПИТКА НА ОСНОВЕ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО

Беликова Н.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: belikoba32@mail.ru

В статье представлены характеристика компонентов, входящих в состав тонизирующего напитка и краткий обзор их влияния на деятельность организма, с целью дальнейшей разработки тонизирующего напитка на основе Кипрея узколистного.

Ключевые слова: *тонизирующий напиток, основные компоненты, биологическая роль.*

Каждому человеку приходилось бороться с усталостью. Современный ритм жизни не даёт нам времени для восстановления организма. Соответственно в таких ситуациях наблюдается сонливость, напряжение и тяжесть во всём теле, снижение умственной активности. Одним из средств по восстановлению сил и энергии является употребление тонизирующего напитка.

В 1984 году началось промышленное производство первого энергетического напитка «Red Bull». В конце 90-х годов прошлого века энергетики появились и на российском рынке.

В Норвегии, Дании и Франции тонизирующие напитки являются биологически активными добавками и разрешены к продаже только в аптеках. В России тоже существуют ограничения, связанные распространением с энергетических напитков: напиток не может содержать более двух тонизирующих компонентов, на банке должны указываться ограничения по использованию, а реализация их в школах запрещена (Постановление Главного государственного санитарного врача РФ «Об усилении надзора за напитками, содержащими тонизирующие компоненты», от 19.01.05).

В состав энергетического напитка, как правило, входят следующие группы веществ:

1. Действующие вещества – обладают бодрящим, антиседативным эффектом, повышают активность ЦНС и улучшают умственную деятельность (кофеин, таурин, глюкуронолактон, экстракт женьшеня, экстракт гуараны и др.).
2. Стимуляторы – усиливают обмен веществ в организме, снижают утомляемость мышц.
3. Витамины группы В, необходимы для продуктивной работы нервной системы и головного мозга.
4. Вещества, отвечающие за энергетические функции организма.
5. Также консерванты *(*сорбиновая кислота и сорбат калия*)*, регуляторы кислотности (используется лимонная кислота или цитрат натрия), стабилизаторы, красители и ароматизаторы.

Все энергетические напитки имеют очень яркую окраску из-за наличия в них красителей, таких как:

1. *Краситель сахарный колер (Е150),* который по своему составу подразделяется на Е150a – сахарный колер натурального происхождения, он же карамель, и на Е150b – сахарный колер искусственного про-

исхождения, относящийся к пищевым добавкам идентичным натуральным, и используемый в пищевой промышленности в качестве красителя и эмульгатора.

2. *Краситель бета-каротин (Е160а)* синтетический, производимый искусственным путем, но имеющий идентичные свойства с натуральной добавкой. Синтетический бета-каротин получают не только искусственным способом, но и выделяют его из природных источников совместно с другими видами каротиноидов.

Состав красителя бета-каротина позволяет окрашивать продукты не только в ярко-оранжевый цвет, но и получать другие близкие оттенки: светло-желтый, насыщенно-лимонный или морковный. Натуральная и синтетическая добавка Е160а разрешена для использования во всех отраслях промышленного производства во всем мире.

Целью нашей работы является разработка тонизирующего напитка на основе кипрея узколистного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тонизирующий напиток. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://fb.ru/article/197293/toniziruyuschiy-napitok-chto-otnositsya-k-toniziruyuschim-napitkam-zakon-o-toniziruyuschih-napitkah-bezalkogolnyie-toniziruyuschie-napitki (дата обращения 25.12.15)

2. Студенческий научный форум 2014. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.scienceforum.ru/2014/766/2658 (дата обращения 23.12.15)

3. История происхождения состава энергетических напитков. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://mognovse.ru/txi-2-issledovanie-vliyaniya-ingredientov-energeticheskih-napi.html (дата обращения 10.01.16)

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF THE TONIC DRINK BASED ON THE FIREWEED ANGUSTIFOLIA

Belikova N.S. the 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The article gives an analysis of the components included in the tonic drink and a brief overview of the impact of these components on the activity of the body, with the aim of further development of the tonic drink based on the Fireweed angustifolia.

Keywords: *tonic drink, the main components, biological role.*

REFERENCES

1. The tonic drink. Access mode: [electronic resource]: http://fb.ru/article/197293/toniziruyuschiy-napitok-chto-otnositsya-k-toniziruyuschim-napitkam-zakon-o-toniziruyuschih-napitkah-bezalkogolnyie-toniziruyuschie-napitki (the date of the application 25/12/15) (in Russian).

2. The student scientific forum 2014. [electronic resource]: Access mode: http://www.scienceforum.ru/2014/766/2658 (the date of the application 23/12/15) (in Russian).

3. The origin of the composition of the energy drinks. [electronic resource]: Access mode: http://mognovse.ru/txi-2-issledovanie-vliyaniya-ingredientov-energeticheskih-napi.html (the date of the application 10/01/16) (in Russian).

ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ 2-ДЕЗОКСИЭКДИЗОНА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Беркенов А.К., докторант 2 курса

Руководитель: **Датхаев У.М.,** докт. фарм. наук, проф.

Институт фармации Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, 050012, Алматы, ул. Толе би, 88, Республика Казахстан

E-mail: berkenov_aidar@mail.ru

Разработана оптимальная технология выделения 2-дезоксиэкдизона из экдистероидсодержащих растений флоры Республики Казахстан.

Ключевые слова: *2-дезоксиэкдизон, фитоэкдистероиды*.

Большинство экдистероидов – веществ, выделенных из животных и растительных источников и представляющих собой группу близких по химическому строению полигидроксилированных стеринов, являются естественными гормонами членистоногих, регулирующими процессы линьки и метаморфоза [1]. Первый выделенный представитель этого класса соединений был назван экдизоном (от греческого «экдизис» – линька) или α-экдизоном.

Другой представитель этого класса гормонов – β-экдизон, или экдистерон – самый распространенный фитоэкдистероид (обнаружен в 147 видах растений), содержит дополнительную ОН-группу в положении 20 и является (20R)-гидроксиэкдизоном [2].

В последние годы стало известно, что 2-дезоксиэкдизон (2-дезокси-α-экдизон) также широко представлен в животных и растительных объектах. С другой стороны следует также отметить, что химическая трансформация с использованием в качестве реакционноспособных синтонов доступных фитоэкдистероидов – наиболее технологичный и малозатратный путь получения редких природных (животного происхождения) зооэкдистероидов.

Поэтому в настоящее время особо актуальны поиск и изучение новых перспективных видов растений, содержащих 2-дезоксиэкдизон и исследование реакционной способности молекулы вышеуказанного фитоэкдистероида для его дальнейшего использования в качестве технологически доступного исходного соединения.

Экспериментальная часть

Целью настоящей работы является скрининг растений семейств свинчатковые (*Plumbaginaceae* Juss.) и гвоздичные (*Caryophyllaceae* Juss.), произрастающих на территории Республики Казахстан, на содержание 2-дезоксиэкдизона и разработка оптимальной технологии их выделения.

Для исследований были отобраны 4 вида растений (собраны в 2015 г. в фазе цветения на территориях Южно-Казахстанской области) вышеуказанных семейств.

Все исследуемые виды встречаются на территории Казахстана в природных местообитаниях и только *Acantholimon mikeschina* Lincz. является представителем эндемичной флоры и собраны на околоохраняемой территории Каратауского государственного национального заповедника.

Проведена экстракция 70%-ным водным этанолом измельченного воздушно-сухого сырья исследуемых видов растений. Для определения количественного содержания экдистерона наработаны экстракты из их надземных частей, и изучены при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии в следующих условиях: ОФ-ВЭЖХ высокого давления на приборе HEWLETT PACKARD Agilent 1100 Series в изократическом режиме в следующих условиях: аналитическая колонка, заполненная сорбентом Zorbax SB-C_{18}, 4,6·150 мм, с размером частиц 5 мкм; состав подвижной фазы: 10% изопропиловый спирт; детектирование при длине волны 254 нм; температура колонки-комнатная; скорость подвижной фазы 0,75 мл/мин; объем вводимый пробы 20 мкл. Результаты исследования представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ 2-ДЕЗОКСИЭКДИЗОНА В ИССЛЕДУЕМЫХ ВИДАХ РАСТЕНИЙ

№ п/п	Образец	Количественное содержание 2-дезоксиэкдизона по данным ВЭЖХ, %
1.	Экстракт *Acanthophyllum pungens* (Bunge) Boiss	0,002
2.	Экстракт *Arenaria graminifolia*	0,002
3.	Экстракт *Silene wolgensis* (Hornem) Bess.	0,016
4.	Экстракт *Acantholimon mikeschina* Lincz	не обнаружено

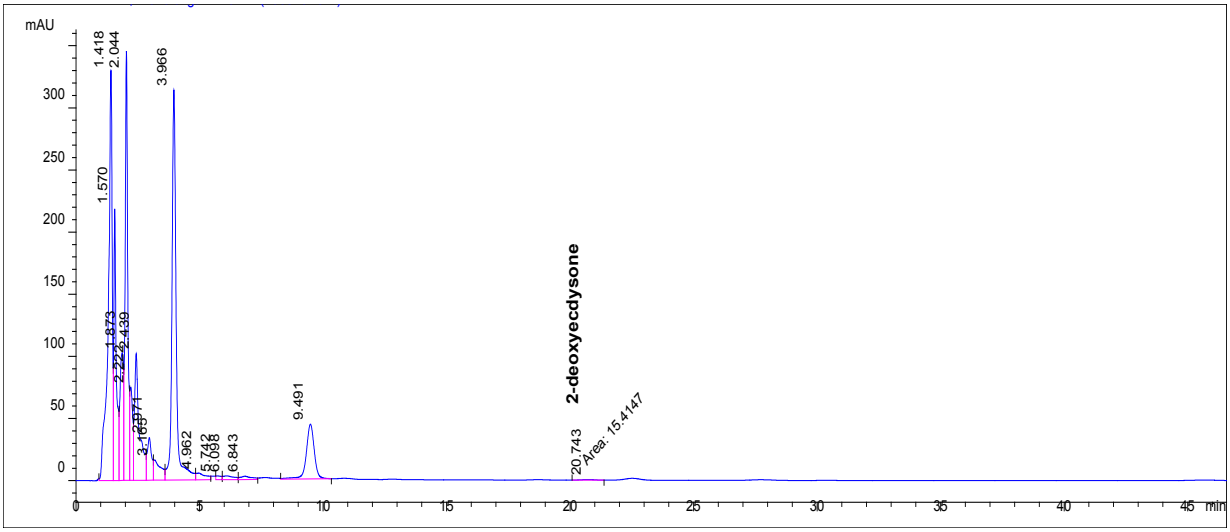


Рис. 1. Хроматограмма экстракта надземной части растения *Silene wolgensis* (Hornem) Bess

Выводы

ВЭЖХ-исследование подтвердило предварительные данные о присутствии и отсутствии 2-дезоксиэкдизона в исследуемых видах. Высокая концентрация 2-дезоксиэкдизона выявлена у экстракта растении *Silene wolgensis* (Hornem) Bess.

Известно, что прогрессивные технологии производства лекарственных средств из растительного материала основаны на сочетании процессов дезинтеграции сырья и экстракции ценных биологически активных компонентов из измельченного сырья. К таким процессам для получения целевых биологически активных веществ предъявляются требования соблюдения экологической чистоты, обеспечения энерго и ресурсосбережения для снижения эксплуатационных и капитальных затрат.

Кроме того, в настоящее время необходимость соответствия стандартам GMP (надлежащей производственной практики) регламентирует в производстве лекарственных препаратов использование экологически безвредных технологии. Разработанная технология выделения экдистероидов соответствует вышеуказанным требованиям GMP.

При разработке оптимизированной технологии выделения 2-дезоксиэкдизона, необходимо было решить ряд вопросов, связанных с технологическим процессом. Подобрать оптимальные условия экстракции экдистероидсодержащего сырья и выбрать рациональный способ очистки экстракта от водорастворимых веществ.

В процессе экстрагирования лекарственного растительного сырья одним из основных факторов, определяющих состав полученных извлечений, является тип экстрагента. Изменяя экстрагент, его концентрацию и количество, можно получать извлечения, различающиеся по качественному и количественному составу БАВ.

На сегодняшний день в качестве экстрагентов для выделения фитоэкдизонов в частности экдистерона (20-гидроксиэкдизона) используются метанол, 70%-ный этанол и 95%-ный этанол, растворимость экдистерона в перечисленных растворителях равна 7,5, 6,1 и 2,8 г/100 мл [8,9].

Из-за высокой токсичности метилового спирта для выделения 2-дезоксиэкдизона нами предложено в качестве экстрагента использовать 70%-ный этиловый спирт.

Была проведена работа по определению основных технологических факторов, влияющих на процесс экстрагирования и максимального извлечения экдистероидов и целевого продукта из надземных частей экдистероидсодержащего растительного сырья.

Принципиальная технологическая схема выделения 2-дезоксиэкдизона из растительного сырья отражена на рисунке 2.

Таким образом, нами впервые разработана оптимизированная блок-схема выделения и разделения основных технологически доступных экдистероидов 20-гидроксиэкдизона (экдистерон) и 2-дезоксиэкдизона из надземных частей экдистероидсодержащего растительного сырья.

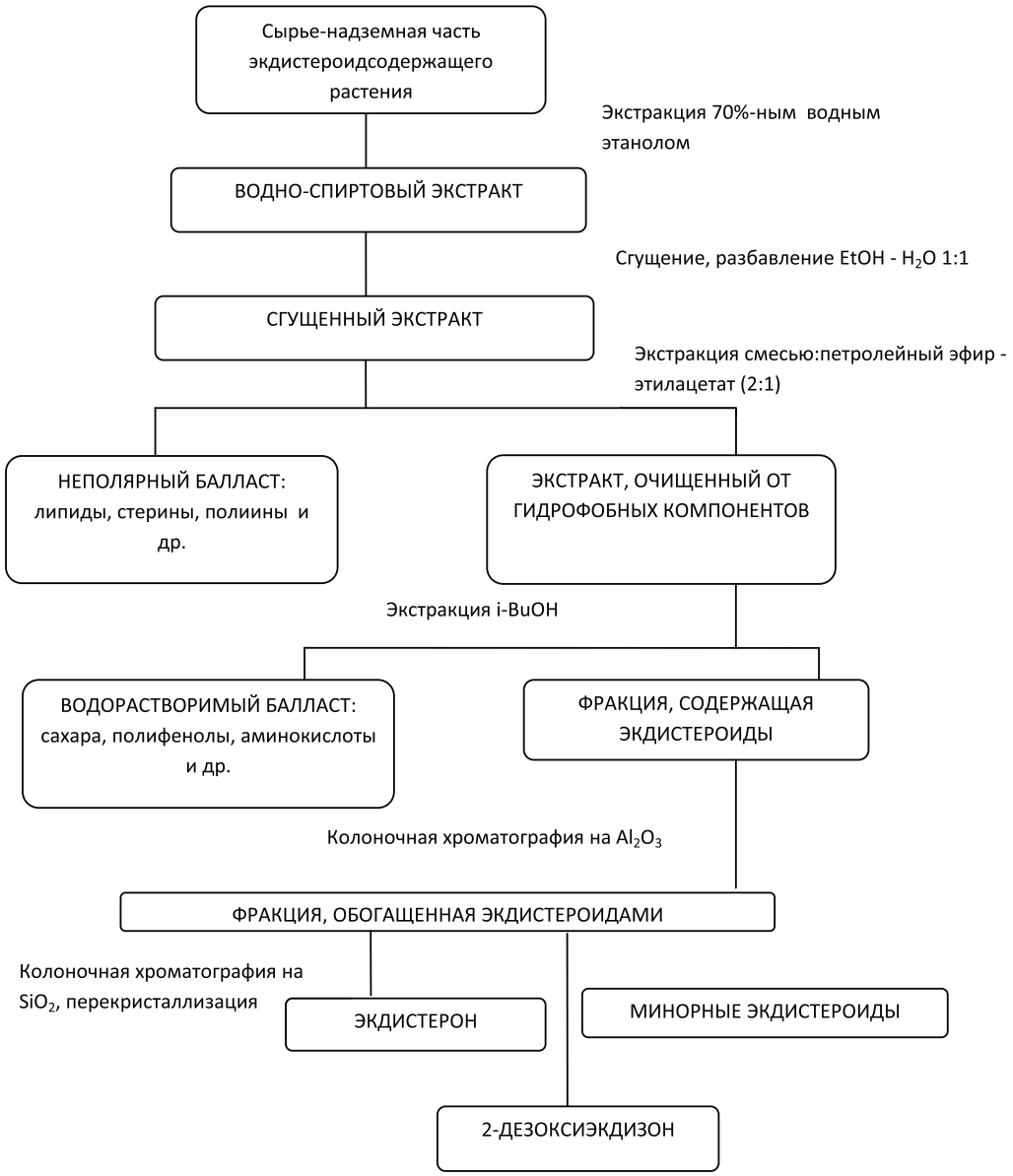


Рис. 2. Блок-схема выделения 2-дезоксиэкдизона из надземной части экдистероидсодержащего растительного сырья

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрем А.А., Ковганко Н.В. Экдистероиды: Химия и биологическая активность. Минск: Наука и техника, 1989. – 327 с.

2. Балтаев У.А. Фитоэкдистероиды: структура, источники и пути биосинтеза в растениях. Биоорганическая химия. 2000; 26 (12): 892-925.

SUMMARY

ISOLATION TECHNOLOGY 2-DEOXY ECDYSONE FROM VEGETABLE RAW MATERIALS

Berkenov A. K., 2nd year PhD

Institute of pharmacy Kazakh national medical university S.D. Asfendiyarova;

050012, Almaty, Tole Bi str. 88, the Republic of Kazakhstan

Develop an optimal technology selection 2-deoxy ecdysone of ecdysteroid-containing plants of flora of the Republic of Kazakhstan.

Keywords: 2-deoxy ecdysone, phytoecdysteroids.

REFERENCES

1. Akhrem A.A., Kovalenko N.V. Ecdysteroids: Chemistry and Biological Activity. Minsk: Science and Technology, 1989. – 327 p. (in Russian).

2. Baltaev W.A. Phytoecdysteroids: structure, sources and biosynthetic pathway in plants. Bioorganic himiya. 2000; 26 (12): 892-925. (in Russian).

СРАВНТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВАЛСАРТАНА

Бригас Е.Р.[1], студ. 5 курса

Руководители: **Успенская Е.В.**, канд. хим. наук, доц.; **Писарев В.В.**, канд. хим. наук

[1]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 31, корп. 5, Российская Федерация

E-mail: katekukushkina28@gmail.com

Проведено сравнительное исследование кинетики растворения лекарственных препаратов валсартана в трех средах растворения, моделирующих основные разделы ЖКТ, с последующим количественным определением методом УФ-спектрофотометрии. Подтверждена эквивалентность кинетики растворения ЛП валсартана на основании полученных значений фактора сходимости f_2 и величины RSD.

Ключевые слова: *сравнительный тест кинетики растворения (СТКР), биовейвер, валсартан, активный фармацевтический ингредиент (API).*

Согласно ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.10 г., одним из путей повышения конкурентноспособности фармацевтической промышленности РФ является «сокращение срока допуска воспроизведенных лекарственных препаратов (generics) на фармацевтический рынок РФ». Это дает дополнительную возможность фармацевтическому рынку РФ развиваться за счет воспроизведенных ЛС, доля которых составляет от 80 до 95% [1]. Однако эффективность и безопасность воспроизведенных и оригинальных ЛС может существенно различаться по причине различий в фармацевтической технологии, природы и количества вспомогательных веществ, упаковки ЛП и т.д.. Учитывая, что исследования биоэквивалентности воспроизведенного и оригинального ЛС сопряжено со значительными временными, финансовыми затратами, а также этическими принципами, международные руководства [2] предлагают СТКР (процедуру «биовейвер») *in vitro* в качестве альтернативы клиническим исследованиям биоэквивалентности *in vivo*.

Для подтверждения сопоставимости профиля растворения воспроизведенного и оригинального препарата нами был выбран Валсартан (*N-(1-оксопентил)-N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)(1,1'-бифенил)-4-ил)метил)- L-Валин*) – антигипертензивное ЛС, блокатор рецепторов ангиотензина II:

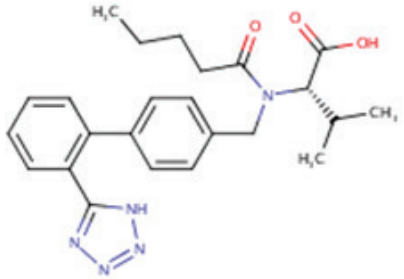


Рис. 1. Структурная формула валсартана

Цель исследования – выполнение СТКР препаратов Валсартан для подтверждения сопоставимости профилей растворения воспроизведенного и оригинального препаратов на основании использования фактора сходимости f2.

Экспериментальная часть

Препарат сравнения: Таблетки валсартана, покрытые пленочной оболочкой 80 мг; *вспомогательные ве-*

щества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *состав оболочки:* гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 8000, краситель железа оксид желтый Е172.

Исследуемый препарат: Валсартан таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг; *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат; *состав оболочки:* опадрай II, титана диоксид Е171, тальк, макрогол (полиэтиленгликоль 3350), краситель железа оксид желтый Е172, алюминиевый лак.

СТКР проводили на аппарате «Лопастная мешалка» Guoming RC-6 (China) при скорости вращения 50 об/мин в трех средах растворения: 0,1 моль/л раствор хлороводородной кислоты pH 1,2; фосфатный буферный раствор pH 4,5; фосфатный буферный раствор pH 6,8 (pH доводят до значения 6,8 натрия гидроксидом). Объем среды растворения составлял 1000 мл, временные точки отбора проб: 5 мин, 10 мин, 15 мин и 30 мин.

Абсорбцию испытуемого и стандартного растворов измеряли на спектрофотометре Agilent при длине волны 254 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Формула для расчёта содержания анализ высвободившегося валсартана:

$$X = \frac{A \times a_0 \times 1 \times P \times (100 - W) \times V_n \times 10 \times 100}{A_0 \times 50 \times 25 \times 100 \times 100 \times 40 \times 2},$$

где A_0 и A – абсорбции валсартана стандартного (СО) и испытуемого образцов; a_0 – навеска СО валсартана, мг; P – содержание валсартана в СО,%; W – содержание воды в СО валсартана,%; V_n – объем среды растворения с учетом отбора проб, мл.

Статистическую обработку проводили с помощью программы MS Excel. Рассчитанное относительное стандартное отклонение (RSD) должно быть не более 20 % для первой точки отбора и не более 10 % для последующих точек отбора. Для сравнения профилей растворения рассчитывают коэффициент подобия f_2 по формуле:

$$f_2 = 50 * log\{[1 + (1/n)\sum_{i=1}^{n}|R_i - T_i|^2]^{-0,5} * 100\},$$

где: n – число временных точек, R_i – количество лекарственного вещества, перешедшее в раствор из препарата сравнения в i-той временной точке (в среднем, в процентах); T_i – количество лекарственного вещества, перешедшее в раствор из исследуемого лекарственного средства в i-той временной точке (в среднем, в процентах).

Кинетика растворения действующего вещества считается эквивалентной, если значение f_2 лежит в пределах от 50 до 100 [4].

В случае, когда через 15 минут в раствор переходит более 85 % действующего вещества, профили высвобождения считаются эквивалентными и коэффициент подобия f_2 не рассчитывают.

Усредненные значения валсартана, высвободившегося в раствор из лекарственных препаратов в разных средах, приведены на рисунке 2 и в таблице 1. На рисунке 2 видно, что только профиль растворения в среде с pH 6,8 выходит на плато со значением высвобождения, превышающем 85%, т.е. в этих условиях достигается полное высвобождение API. Возможно, это свидетельствует о влиянии среды растворения на профиль высвобождения и стабильность API при pH 1,2 и 4,5.

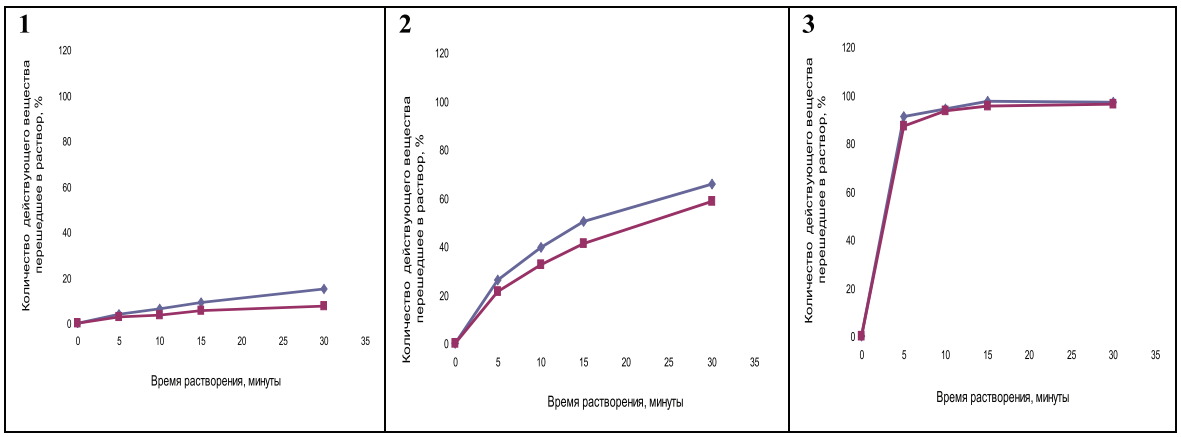


Рис. 2. Усредненные профили высвобождения валсартана (n=12)в трех средах растворения: 1– 0,1 М раствор хлороводородной кислоты pH 1,2; 2 – фосфатный буферный раствор pH 4,5; 3-фосфатный буферный раствор pH 6,8

Однако, как видно из табличных значений, рассчитанные факторы подобия свидетельствуют об эквивалентности профилей растворения лекарственных препаратов валсартана, т.к. укладываются в интервал от 50 до 100. В среде с pH 6,8 в раствор переходит более 85 % действующего вещества через 15 минут, следовательно, профили эквивалентны без математической оценки.

Таблица 1.

Количество действующего вещества, перешедшее в раствор в разных средах, %

0,1 М раствор хлороводородной кислоты с pH 1,2	**Время, минуты**							
	Таблетки валсартана, п/п/о, 40 мг Воспроизведенный ЛП				**Таблетки валсартана, п/п/о, 80 мг Оригинальный ЛП**			
	5	**10**	**15**	**30**	**5**	**10**	**15**	**30**
Среднее арифметическое	4	7	9	15	3	4	5	7
RSD	15	9	9	9	17	9	8	8
Фактор подобия f_2	67							
Фосфатный буферный раствор pH 4.5	**Время, минуты**							
	Таблетки валсартана, п/п/о, 40 мг Воспроизведенный ЛП				**Таблетки валсартана, п/п/о, 80 мг Оригинальный ЛП**			
	5	**10**	**15**	**30**	**5**	**10**	**15**	**30**
Среднее арифметическое	26	40	50	66	21	32	41	59
RSD	15	8	4	7	9	7	4	2
Фактор подобия f_2	57							
Фосфатный буферный раствор pH 6.8	**Время, минуты**							
	Таблетки валсартана, п/п/о, 40 мг Воспроизведенный ЛП				**Таблетки валсартана, п/п/о, 80 мг Оригинальный ЛП**			
	5	**10**	**15**	**30**	**5**	**10**	**15**	**30**
Среднее арифметическое	91	94	97	97	87	93	95	96
RSD	7	6	3	5	11	7	7	6
Контроль уровня >85 %	>85	>85	>85	>85	>85	>85	>85	>85

Результаты исследования можно считать достоверными, исходя из величин стандартного отклонения (табл. 1).

Выводы

Кинетика перехода действующего вещества в раствор из исследуемого препарата «Валсартан таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг» эквивалентна кинетике его перехода из препарата сравнения «Валсартан таблетки, покрытые пленочной оболочкой 80 мг», так как во всех средах растворения соблюдаются условия оценки эквивалентности профилей высвобождения (расчет коэффициента подобия f_2) действующего вещества валсартана. Показано, что оптимальной средой растворения препаратов валсарнтана является фосфатный буферный раствор pH 6,8, в котором достигается наилучшее высвобождение API.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юргель Н.В. Анализ состояния фармацевтического рынка России. Ремедиум. 2009; 2: 7.

2. In vitro dissolurion tests. Committee for medicinal products for humanuse. European Medicines Agency London, 20 January 2010.

3. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Прил. 4. Методические указания Минздравсоцразвития России. М., 2008.

SUMMARY

COMPARATIVE TEST OF DISSOLUTION PROFALE FOR VALSARTAN

Brigas E.R., 5th year student

Lomonosov Moscow State University, Faculty of basic medicine;

31-5, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119192, Russian Federation

Drug release studies (or in vitro release) of valsartan in three dissolution media simulating the main sections of the gastrointestinal tract were conducted. We confirmed the equivalence of valsartan dissolution kinetics based on the estimation on the f2 parameter,and the value of RSD.

Keywords: c*omparative dissolution profile, biowaiver, valsartan, active pharmaceutical ingredient (API).*

REFERENCES

1. Yurgel N.V. Analysis of the Russian pharmaceutical market. Remedium. 2009; 2: 7 (in Russian).

2. In vitro dissolution tests. Committee for medicinal products for humanize). European Medicines Agency London, 20 January 2010.

3. Evaluation of bioequivalence of drugs. Application Guidelines Ministry of Russia. M., 2008 (in Russian).

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ САФЛОРА КРАСИЛЬНОГО *(CARTHAMUS TINCTORIUS* L.) СОРТА «АК МАЙ» В ФАРМАЦИИ И КОСМЕТОЛОГИИ

Булутбаева Г.А., студ. 5 курс; Смагул К.Н., студ. 5 курс

Руководитель: **Тургумбаева А.А.,** PhD по специальности

«Технология фармацевтического производства»

Казахский национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова

000512, Алматы, ул. Толе би, 94, Республика Казахстан

E-mail: aknurik_88@mail.ru

Сафлор красильный (*Carthamus tinctorius L.*) широко известное лекарственное растение. Экстракты и масла сафлора широко применяются в производстве лекарственных средств. В народной медицине *C. tinctorius* используют как слабительное, болеутоляющее, жаропонижающее. *C tinctorius* обладает антиоксидантным, обезболивающим, противовоспалительным и противодиабетическим действием. В обзоре представлена информация о ботанических, химических и фармакологических свойствах *C. tinctorius*.

Ключевые слова*: сафлор, экстракт, фармацевтика, косметология.*

Актуальность. Фармацевтический рынок является одним из самых высокодоходных и быстрорастущих секторов мировой экономики. Он служит критерием экономического и социального развития страны, а также уровня благосостояния населения. Развитая фармацевтическая промышленность государства считается показателем высокой инновационности его экономики.

Экспериментальная часть

Цель работы: выявление перспективных направлений изучения сафлоры казахстанского «Ак Май» для использования в фармации и косметологии.

По производству сафлора Казахстан с 2000 года входит в пятерку мировых лидеров, а в 2010 году с урожаем 122,24 тысячи тонн стал вторым после Индии. Кроме этих стран, сафлор активно выращивают также в Китае, Узбекистане, Украине, Австралии, США, Мексике, Аргентине, Эфиопии, Танзании. Сафлор культивируют в Южно-Казахстанской области, Жамбылской и Алматинской областях. В настоящее время площадь посевов составляет 294 тыс. га. Этой культурой заинтересовались и на юге Акмолинской и Костанайской областей. Показатели возделывания сафлора регионах в РК представлены на рисунках 1 и 2.

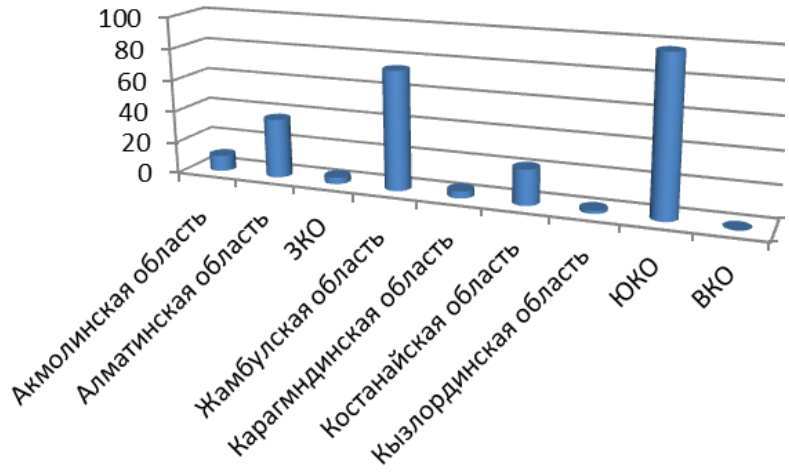


Рис. 1. Посевная площадь сафлора в Республике Казахстан (тыс. га)



Рис. 2. Урожайность сафлор в РК (центнеров с гектара)

Ботаническое описание растения. Сафлор красильный (*Carthamus tinctorius* L.) принадлежит к семейству сложноцветные (*Compositae*) . Он представляет собой травянистое растение с резко выраженными внешними признаками обитателя засушливых регионов. Сафлор имеет следующие морфологические признаки: твердый, прямостоячий, голый и ветвистый стебель, достигающий в зависимости от сорта и условий произрастания свыше 100 см. Листья кожистые, продолговато-ланцетовидные или эллиптические, по краям с зубчиками, как правило, заканчиваются шипами, однако следует отметить что есть формы и без шипов. Окраска листа сафлора красильного наблюдается от светло-зеленой до темно-зеленой. Цветки мелкие, трубчатые, желтые или оранжевые. Венчик пятираздельный, рыльце закругленное, пыльники крепко и плотно прилегают к столбику. Для сафлора характерна овальная по форме завязь и длинный столбик. Отмечено, что окраска венчика изменяется от белой до красной. Соцветия – многоцветковые, многосемянные корзинки по форме конические, куполообразные или плоские. Цветочная корзинка от 1,5 до 4 см в диаметре, а количество корзинок зависит от сортовой принадлежности и от условий культивирования. Главный корень достаточно хорошо разветвлен, он располагается на глубине 15-20 см. От него корня идут горизонтально боковые ответвления, почти под углом 90º к главному стержневому корню. Начинаются они близко от поверхности почвы (3-5 см).

Химический состав сафлора и препаратов на его основе. Сафлор красильный широко культивируется для производства пищевого масла, которое получают из семян данного растения. Оно характеризуется сравнительно высоким содержанием витамина Е и содержит триглицериды дважды ненасыщенной линолевой кислоты (70%) и трижды ненасыщенной линоленовой кислоты (10%). Сафлор содержит пигменты (картамон), лигнаны, полисахариды, эфирные масла, жирные масла (арахидоновая кислота, линолевая кислота, линоленовая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота). Краевые цветки содержат картамин, сафолор желтый А и В, сафломин А и С, изокартиамин, изокартамидин, гидроксисафлор желтый и известно также содержание нескольких флавоноидов: 6-гидроксикемпферол-3-О-глюкозид, 6-гидроксикемпферол-7-О-глюкозид, кемпферол-3-О-рутинозид и кверцетин 3-О-глюкозид. Менее ценным считается сафлорогель (желтый пигмент) и обычно он легко удаляется путем промывки лепестков водой. Картамин (красное вещество) сафлора мало растворимо в воде и совсем не растворяется в диэтиловом эфире, в то же время легко растворяется в спирте и щелочах. Также в растении содержится ряд других окрашенных веществ в аналогичном диапазоне цветовых оттенков [1, 2].

Применение сафлорового масла. Жирное масло из семян сафлора может применяться в медицине, так же как и подсолнечное, известно его использование наружно при ревматизме. Употребление в пищу сафлорового масла способствует снижению уровня холестерина. Сафлор красильный активно применяется в косметике – сафлоровое масло обладает высокой влагзадерживающей и влагорегулирующей способностью и хорошо усваивается любым типом кожи как смягчающее и увлажняющее средство; используется в составе шампуней и бальзамов для сухих волос, в ночных кремах для сухой кожи, в солнцезащитных средствах.

Установлено, что в химическом составе сафлорового масла содержится рекордное по сравнению с другими видами растительных масел, количество гамма-токотриенола, т.е. витамина Е [3].

Сафлоровое масло используют не только в качестве продукта питания или лекарственного средства. Данный вид растительного масла активно используют в процессе производства косметических средств по уходу за кожей, а также волосами. Небезосновательно считается, что сафлоровое масло способно помогать при лечении некоторых тяжелых дерматологических заболеваний. Масло сафлора способно проникать в глубокие слои кожи и насыщать клетки необходимыми полезными соединениями природного происхождения. По данной причине именно сафлоровое масло является основным компонентом дорогой антивозрастной косметики.

Выводы

По результатам изучения ботанических, химических и фармакологических свойств Сафлора красильного было решено использовать лекарственное растение для производства косметологических продуктов на его основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bae C.S., Park C.H., Cho H.J. et al. Therapeutic effects of safflower (*Carthamus tinctorius L.*) seed powder on osteoporosis: Korean J Electron Microscopy. 2002; 285-290.

2. Vilatersana R., Susanna A., Garcia-Jacas N. et al. Generic delimitation and phylogeny of the Carduncellus–Carthamus complex (*Asteraceae*) based on ITS sequences. Plant Syst Evol. 2000; 89-105.

3. Sellami I.H., Ben Salah H., Kchouk M.E., Marzouk B. Variations in phytosterol composition during the ripening of Tunisian safflower (*Carthamus tinctorius L.*) seeds. Pak J Bio Sci. 2007; 10: 3829-3834.

SUMMARY

PERSPECTIVE USE IN PHARMACY AND COSMETOLOGY SAFFLOWER (*CARTHAMUS TINCTORIUS* L.) TYPE «AK MAI» GROWN IN KAZAKHSTAN

Bulutbayeva G.A., 5th year student. Smagul K.N., 5th year student.
Kazakh National Medical University after S. Asfendiyarov
000512, Almaty, Tole bi 94, Kazakhstan

Safflower (*Carthamus tinctorius L.*) is widely known medicinal plant. Safflower oil extract, are widely used in the manufacture of pharmaceuticals. In national medicine *C. tinctorius* used as a laxative, analgesic, antipyretic.

C. tinctorius has antioxidant, analgesic, anti-inflammatory and antidiabetic effects. This review provides information on the botanical, chemical and pharmacological properties of *C. tinctorius.*

Keywords: plant safflower extract, pharmaceuticals, cosmetology.

REFERENCES

1. Bae C.S., Park C.H., Cho H.J. et al. Therapeutic effects of safflower (*Carthamus tinctorius L.*) seed powder on osteoporosis: Korean J Electron Microscopy. 2002; 285-290.

2. Vilatersana R., Susanna A., Garcia-Jacas N. et al. Generic delimitation and phylogeny of the Carduncellus–Carthamus complex (*Asteraceae*) based on ITS sequences. Plant Syst Evol. 2000; 89-105.

3. Sellami I.H., Ben Salah H., Kchouk M.E., Marzouk B. Variations in phytosterol composition during the ripening of Tunisian safflower (*Carthamus tinctorius L.*) seeds. Pak J Bio Sci. 2007; 10: 3829-3834.

К ИССЛЕДОВАНИЮ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ «ВЗРЫВНОГО КИПЕНИЯ»

Ганеева Я.Р., магистрант 1 курса

Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: ganeeva.yana@pharminnotech.com

Обоснована актуальность и востребованность использования метода получения биологически активных веществ с помощью «взрывной экстракции».

Ключевые слова: *«взрывная экстракция», интенсификация процесса экстракции, корни солодки.*

В настоящее время около 40% используемых в медицинской практике России лекарственных средств производится на основе лекарственного растительного сырья. Фитопрепараты широко используются как для лечения, так и для профилактики различных заболеваний. В связи с этим встает вопрос об усовершенствовании технологии получения препаратов на основе лекарственного растительного сырья, в частности, получения экстрактов.

При разработке технологии экстрагирования важно учитывать особенности строения используемого сырья. Скорость экстракции зависит от коэффициента диффузии, а стенки клеток служат преградой для прохождения жидкостей. Через тонкостенные клеточные оболочки частей растения экстрагент и вещества в молекулярно-ионном состоянии диффундируют легко. Если же стенки клеток толстостеннные, одревеснеевшие, пропитанные гидрофобными веществами, диффузия протекает очень медленно. К такому сырью прежде всего относятся такие части растений как корни, кора, плоды и семена. В этом случае материал нужно сильно измельчать, чтобы было вскрыто большее количество клеток [3].

Измельчение до частиц такого размера требует больших энергозатрат и специального оборудования. Кроме того, в процессе такого измельчения образуется большое количество пылевидной фракции, которая не может быть использована при экстракции. Таким образом, для получения большего выхода биологически-активных веществ их твердого растительного сырья необходимо применять дополнительные методы интенсификации процесса.

Одним из современных способов интенсификации экстракции является сочетание повышенного давления и температуры. Под влиянием температуры усиливается процесс диффузии и диализа, материал быстрее набухает, что в ряде случаев приводит к разрыву клеток, гибели микрофлоры, инактивации ферментов, что значительно ускоряет процесс экстракции [3]. Заметного влияния стационарного давления непосредственно на процесс экстрагирования исследователи не отмечают.

Жидкостная экстракция под давлением была введена в середине 1990-х под торговой маркой «ускоренная жидкостная экстракция – ASE™», разработанная фирмой «Dionex». Жидкостная экстракция под давлением в первую очередь используется для экстракции проб окружающей среды, таких как почва и осадки. Методика сочетает повышенные температуру и давление с жидким растворителем в инертной

атмосфере азота, лишенного света, который способен повысить скорость и эффективность экстракции в значительных количествах. Использование повышенного давления означает, что растворитель остается в жидком состоянии при температуре выше точки кипения. Это улучшает контакт между растворителем и твердой матрицей и таким образом облегчает десорбцию веществ из растительного материала и увеличивает кинетику массообмена [1]. Преимущества жидкостной экстракции под давлением по сравнению с традиционными методами: меньший расход растворителя, меньше времени, необходимое для извлечения, большая автоматизация процессов для достижения быстрой и эффективной экстракции и возможность контролировать температуру экстракции, что очень важно при экстракции термолабильных соединений [1].

Данная методика используется для проведения экспресс-анализов, для промышленного получения экстрактов она не подходит из-за дороговизны используемого оборудования. Но сам метод сочетания повышенного давления и температуры весьма перспективен и может быть реализован на установке «взрывного кипения».

Экспериментальная часть

Суть метода «взрывного кипения» состоит в том, что процесс экстрагирования проходит в аппарате при повышенной температуре с периодическим впрыском экстрагента.

Во время впрыска чистого экстрагента повышается давление внутри установки, что сопровождается прекращением кипения жидкости. В момент повышения давления поры растительного сырья сужаются, высвобождая воздух и экстрагент с целевыми компонентами. После открытия заслонки в аппарате происходит резкое понижение давления, образуется вакуум, что приводит к бурному вскипанию растворителя как во всем объеме аппарата, так и внутри клеток растительного сырья, что сопровождается высоким переносом биологически активных веществ в экстрагент. Так же, при понижении давления капилляры растительного сырья расширяются и в них поступает новая порция экстрагента [2].

Паровые пузыри, двигаясь через слой материала, создают одинаковые условия во всех точках слоя, способствуют энергичному относительному движению частиц и жидкости и тем самым ускоряют внешний массообмен. Высокие значения градиентов давления и скорости приводят к тому, что образующиеся ударные волны оказывают динамическое воздействие на частицы растительного сырья, в результате чего молекулярная диффузия внутри материала частично заменяется конвективным массопереносом [2].

Экстракция методом «взрывного кипения» позволяет интенсифицировать выход биологически активных веществ в первую очередь у растительного сырья с толстыми клеточными стенками. Это позволяет использовать его, например, для проведения экстракции корня солодки. Солодковый корень широко применяют при заболеваниях верхних дыхательных путей как отхаркивающее, смягчающее и противовоспалительное средство. Преимуществом галеновых препаратов солодки перед индивидуальными веществами является сумма флавоноидов и сапонинов, обладающая противовоспалительным, спазмолитическим и бронхолитическим свойствами [4]. Использование метода «взрывного кипения» позволит за одну стадию экстракции извлечь с высоким выходом сумму биологически активных веществ.

Для увеличения выхода биологически активных веществ из солодкового корня (по сравнению со стандартными методиками) необходимо установить оптимальные параметры процесса: длительность проведения экстракции, температуру, степень измельчения сырья, частоту впрысков экстрагента в аппарат. Планируется также провести сравнительный анализ выхода биологически активных веществ при различных методах экстрагирования.

Выводы

В современной медицине используется большое количество препаратов на основе биологически активных веществ, получаемых из корней, коры, плодов и семян. Например, широко востребованы препараты на основе солодкового корня. Использование метода экстракции при повышенном давлении в сочетании с температурой позволяет существенно снизить время проведения процесса и увеличить выход биологически активных веществ из твёрдого растительного материала. Таким образом, применение метода «взрывной экстракции» для интенсификации процесса экстракции солодки является актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Philippe Christen . New Trends in Extraction of Natural Products: Microwave-Assisted Extraction and Pressurized Liquid Extraction. Handbook of Chemical and Biological Plant Analytical Methods, First Edition. John Wiley & Sons. 2014.

2. Ерёменко И.С. Технология «взрывного кипения» как интенсификация процесса экстрагирования лекарственного растительного сырья. Сборник материалов V Юбилейной 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; 668.

3. Минина С.А., Каухова, И.Е. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 560 с.

4. Рыбальченко А.С., Голицын В.П., Комарова Л.Ф. Исследование экстракции солодкового корня. Химия растительного сырья. 2002; 4: 55-59.

SUMMARY

FOR RESEARCH OF PROCESS OD EXTRSCTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS BY «EXPLOSIVE BOILING»

Ganeeva Y.R., 1st year Master's degree student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The relevance and demand for research of methods for obtaining biologically active substances by «explosive boiling» has been proved.

Keywords: «explosive boiling», intensification of the extraction process, the roots of licorice.

REFERENCES

1. Philippe Christen. New Trends in Extraction of Natural Products: Microwave-Assisted Extraction and Pressurized Liquid Extraction / Philippe Christen, Beatrice Kaufmann // Handbook of Chemical and Biological Plant Analytical Methods, First Edition. – John Wiley & Sons. – 2014.

2. Eremenko I.S. Technology «explosive boiling point» as the intensification of the process of extraction of medicinal plants. Proceedings of the V Anniversary of All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation «Young Pharmacy – future potential», St. Petersburg, 20-21 April 2015 – SPb .: Publishing house SPHFA. 2015. – 668 p.

3. Minina S.A., Kauhova I.E. Chemistry and Technology of herbal remedies: a textbook for high schools. M .: GEOTAR-MED, 2004. – 560 p.

4. Rybal'chenko A.S. Golitsyn V.P., Komarov L.F. Research liquorice extraction. Chemistry of plant raw materials. 2002; 4: 55-59.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЕКТИРОВАНИЯ СИСТЕМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ И ВЕНТИЛЯЦИИ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Головачева Т. В., студ. 4 курса

Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: tanya.golovachyeva94@yandex.ru

В данной статье раскрыты вопросы о проблемах при проектировании вентиляционных установок для биотехнологического предприятия, дан краткий обзор требований по кондиционированию и вентиляции производственных помещений.

Ключевые слова: *вентиляция, вентиляционные установки, рециркуляция воздуха.*

Фармацевтическая промышленность занимает особое место не только в экономике нашей страны, но и играет важную роль в системе национальной безопасности.

Одной из составляющих фармацевтической промышленности является биотехнологическая отрасль. Процессы ферментации (биосинтеза) должны протекать в асептических условиях, которые представляют собой комплекс технологических и гигиенических мероприятий, обеспечивающий защиту продукта от попадания в него микроорганизмов на всех этапах технологического процесса.

Одной из причин нарушения асептических условий на биотехнологическом производстве может являться воздух, в результате нарушения систем вентиляции и воздухоподготовки.

Под вентиляционными установками имеется в виду совокупность специального оборудования (вентиляторов, воздуховодов, пылеотделителей и др.), которые объединены в системы для осуществления воздухообмена или создания организованных и направленных воздушных потоков на производстве.

Каждая вентиляционная (аспирационная) установка состоит из следующих пяти частей:

- вентилируемых (аспирируемых) объектов – машин, аппаратов, механизмов, бункеров, силосов и других устройств, в которых выделяются теплота, пыль и другие вредные примеси;
- воздуховодов, предназначенных для перемещения воздуха в нужном направлении с заданной скоростью;
- пылеуловителей для очистки аспирационного (вентилируемого) воздуха от пыли (циклонов, фильтров и т.п.);
- побудителей (вентиляторов, дефлекторов) для сообщения энергии воздушному потоку;
- вспомогательного оборудования (рециркуляционных аппаратов, теплообменников, калориферов, кондиционеров, клапанов, контрольно-измерительных приборов и др.).

Совокупность всех этих частей называют вентиляционной (аспирационной) установкой, или вентиляционной системой, или вентиляционной (аспирационной) сетью.

Требования, предъявляемые при проектировании систем кондиционирования воздуха (СКВ) и вентиляции к состоянию воздушной среды в зданиях и помещениях, классифицируются на санитарно-гигиенические, строительно-монтажные, архитектурные и эксплуатационные.

Санитарно-гигиенические требования регламентируют метеорологические условия или микроклимат в обслуживаемом помещении. Показателями, характеризующими микроклимат, являются: температура воздуха, относительная влажность воздуха, скорость движения воздуха в помещении (подвижность воздуха), чистота воздуха, расход воздуха.

При проектировании систем воздухоподготовки на биотехнологическом предприятии возникает ряд сложностей, одна из которых – это состав воздуха в 1 $м^3$, так как в зависимости от класса чистоты зоны, в которую подается воздух, состав его должен быть различен, а, следовательно, система должна иметь определенные дополнительные стадии очистки, фильтры и т.п. Также обязательно резервирование систем воздухоподготовки. Поэтому при проектировании систем вентиляции необходимо обязательно учитывать особые эксплуатационные требования, характерные для биотехнологии, такие как обеспечение индивидуального регулирования температуры и влажности воздуха в каждом помещении, минимальную потребность в обслуживании и ремонте; сосредоточение оборудования, требующего обслуживания в минимальном количестве технических помещений и пр.

Ещё одной важной составляющей является возможность рециркуляции воздуха в помещениях. Вентиляция с рециркуляцией воздуха представляет собой систему, где часть забираемого воздуха из помещения смешивается с наружным воздухом, проходит стадию нагрева (до определенной температуры) и подается обратно в помещение. Рециркуляцию воздуха осуществляют с целью снижения нагрузки на систему обработки воздуха, что в свою очередь позволят снизить энергозатраты на нагрев воздуха. При этом необходимо учитывать, что воздух должен рециркулировать между зонами с одинаковыми классами чистоты (не допускается рециркуляция воздуха в классах А и В), нельзя использовать процесс рециркуляции из помещений, где имеются болезнетворные бактерии и грибы, вредные вещества, неприятные запахи и т. д.

Также, при проектировании системы вентиляции биотехнологического производства необходимо учитывать специфичные архитектурные требования, такие как особый дизайн систем элементов систем воздухоподготовки для чистых помещений, простоту монтажа и квалификации систем и т.д.

Следует отметить, что это далеко не полный перечень факторов, которые необходимо учитывать при проектировании системы воздухоподготовки для биотехнологического предприятия.

Выводы

Проектирование систем воздухоподготовки является трудоёмким и сложным процессом, который требует значительных расчётов и сложного подбора оборудования, в свою очередь выбор такого оборудования должен быть произведен с учетом особенностей биотехнологического производства и быть оправдан как с технологической точки зрения, так и с экономической.

ЛИТЕРАТУРА

1. Штокаленко В. П. Проектирование вентиляционных установок. Рубцовск, 2009.

SUMMARY

DESIGNING HVAC SISTEM FOR A BIOTECH PHARMACEUTICAL COMPANY

Golovacheva T.V., 4th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

This article describes the quastions in designing ventilation systems for a biotech company, a brief structure of a ventilating installations, as well as the percentage flow in the circuit at each stage of the aspiration system.

Keywords: the ventilation and the ventilation installations, air recirculation.

REFERENCES

1. Shtokalenko V. P. Designing ventilation installations. Rubtsovsk, 2009 (in Russian).

АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ КОМПЛЕКСА ФЛАВОНОИДОВ В ШИШКОЯГОДАХ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА

Голубева А.Ю., студ. 5 курса

Руководитель: **Жилякова Е.Т.,** докт. фарм. наук, проф.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,

308015, Белгород, ул. Победы, д. 85, корпус 17, Российская Федерация

E-mail: 723305@bsu.edu.ru

Проведён сравнительный анализ экстрагирующей способности спиртов для извлечения флавоноидов можжевельника обыкновенного – *Juniperus communis* L. Установлено, что наибольший суммарный выход флавоноидов наблюдается при экстракции 95% спиртом этиловым. По результатам исследований сделан вывод, что наиболее подходящим экстрагентом для флавоноидов плодов *J. communis* L. является спирт этиловый 95%.

Ключевые слова: *обращённо-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография, флавоноиды, шишкоягоды можжевельника, экстракция.*

По данным Всемирной Организации Здравоохранения до 20 % населения мира на протяжении жизни хотя бы однократно перенесли различные формы кандидозной инфекции [1]. Проведя анализ российского рынка лекарственных средств, было установлено, что на долю препаратов, в основе которых лежит лекарственное растительное сырье, приходится всего лишь 10 % ассортимента. Из лекарственных растений в настоящее время в состав лекарственных препаратов входят: кора дуба, ромашки аптечной цветки, шалфея лекарственного листья, маклеи трава, тимьяна обыкновенного трава. Согласно проведенному анализу, на рынке не зарегистрировано лекарственных препаратов на основе шишкоягод можжевельник.

Можжевельник обыкновенный позиционируется как эфиромасличное растение, однако в суммарном фармакологическом эффекте растения участвует полифенольный комплекс. В литературе также отсутствуют сведения об оптимальном растворителе, способном наиболее полно извлекать комплекс полифенольных соединений. Поэтому определение оптимального экстрагента является актуальной задачей.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использованы шишкоягоды *J. Communis* L.

Получение вытяжки. Подготовку образцов для анализа проводили следующим образом. По 1,0 г измельчённых плодов *J. Communis* L. помещали в 3 плоскодонные колбы вместимостью 100 мл, в каждую добавляли по 25 мл спирта этилового в разных концентрациях: 95%, 70%, 40% и экстрагировали на ультразвуковой водяной бане при температуре 80 ºС в течении 2-х часов. Полученные извлечения фильтровали через бумажный фильтр в мерные колбы объёмами по 100 мл и операцию экстракции повторяли ещё 3 раза, каждый раз фильтруя извлечения в мерные колбы. Полученные таким образом 95%, 70% и 40%-ные извлечения далее хроматографировали.

Хроматографические исследования проводили на хроматографическом приборе фирмы «*AgilentTechnologies 1200Infinity*» производства США с автоматическим пробоотборником *Agilent 1200*, вакуумным микродегазатором, градиентным насосом и термостатом той же серии. Электронные спектры поглощения регистрировали с помощью спектрофотометрического детектора с диодной матрицей серии *Agilent 1200* (диапазон длин волн от 190 до 950 нм, кювета с длиной оптического пути 10 мм; объемом 13 мкл), шаг сканирования – 2 нм.

Для регистрации и обработки спектральных данных их роматограмм использовали программное обеспечение «*AgilentChemStation*».

Суммы полифенольных комплексов и антоцианов подвергали хроматографическому разделению в следующих условиях: подвижная фаза: 1,0%-ный водный раствор кислоты муравьиной (А) – спирт этиловый 95%-ный (Б) в градиентном режиме элюирования; скорость подвижной фазы – 0,5 мл/мин; температура колонки +35 ºС; объём вводимой пробы 1 µl.

Состав подвижной фазы программировали в условиях, указанных в таблице 1.

Таблица 1.

Условия градиентного элюирования флавоноидов шишкоягод можжевельника *J. Communis* L.

Время, мин	А, %	Б, %
0	90	10
10	80	20
20	70	30
30	50	50
40	10	90

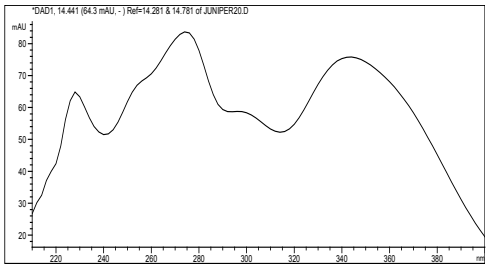
Детектирование осуществляли при длинах волн: 230, 260, 325, 340 и 350 нм.

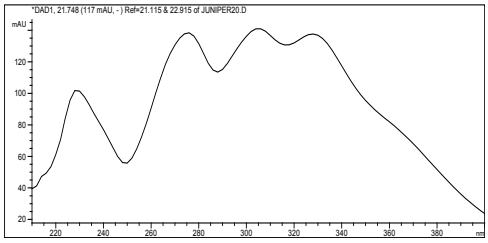
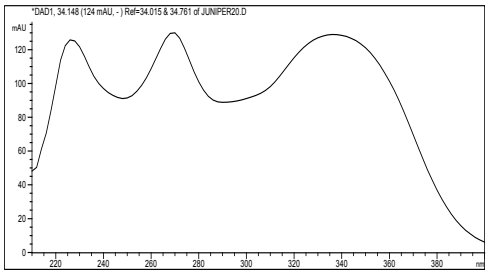
Результаты и их обсуждение. В результате хроматографирования спиртовых извлечений из шишкоягод *J. communis* L. установлено, что доминирующими группами флавоноидов являются гликозиды апигенина, бифлавоноиды и гликозиды скутелляреина.

Компонентный состав флавоноидов плодов *J.* communisL. представлен в таблице 2.

Таблица 2.

Компонентный состав полифенолов плодов *J. Communis* L.

Время удерживания, мин	УФ-спектр, идентифицированные компоненты	Суммарная площадь пиков в 95%-ном извлечении	Суммарная площадь пиков в 70%-ном извлечении	Суммарная площадь пиков в 40%-ном извлечении
14,476 - 18,785	 Бифлавоноиды	4608,3	4749,5	4859,6

Время удерживания, мин	УФ-спектр, идентифицированные компоненты	Суммарная площадь пиков в 95%-ном извлечении	Суммарная площадь пиков в 70%-ном извлечении	Суммарная площадь пиков в 40%-ном извлечении
19,806 - 22,203	 Гликозиды скутелляреина	2684,0	2481,6	2332,5
27,897 - 36,388	 Гликозиды апигенина	5249,0	2623,0	677,0

На следующем этапе были получены результаты об экстрагирующей способности спиртов различной крепости для извлечения флавоноидов, данные представлены на рисунке 1.

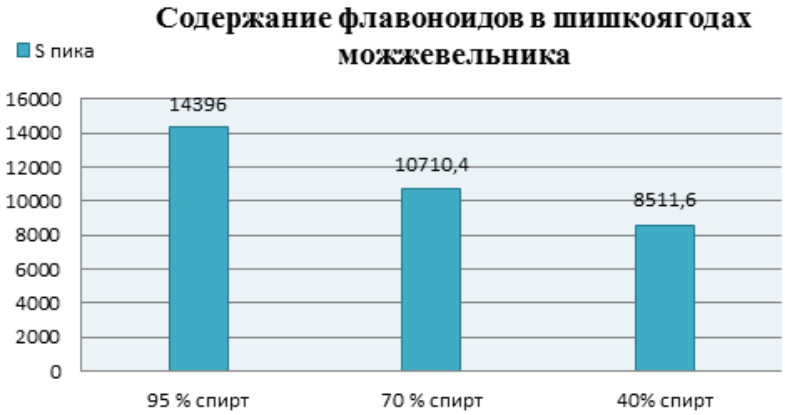


Рис. 1. Суммарный выход флавоноидов при экстракции плодов *J. communis* L. спиртами различной концентрации

Как видно из рисунка 1, суммарный выход флавоноидов наиболее высоким оказался при экстракции 95 % спиртом, тогда как наименее эффективным оказался спирт крепостью 40%. Выход флавоноидов при извлечении 95 % спиртом оказался в 1,7 раз выше, чем спиртом этиловым 40 % концентрации.

Выводы

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в обращённо-фазном варианте изучен химический состав плодов *J. communis* L. Установлено, что экстрагирующая способность спиртов разной концентрации оказалась неодинакова. Спирт этиловый 95% имеет наибольший суммарный выход флавоноидов, в то время как, спирт 40% концентрации наименьший.

Учитывая всё вышеизложенное можно утверждать, что наиболее подходящим экстрагентом для флавоноидов шишкоягод *J. communis* L. является спирт этиловый 95%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левончук Е.А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта. Современная стоматология. 2006; 3: 27-32.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE CONTENT OF THE COMPLEX FLAVONOIDS IN SHISHKOYAGODY JUNIPER

Golubeva, A. Y., 5th year student

Belgorod state national research University;

85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russian Federation

A comparative analysis of the extractive capacity of the alcohols for the extraction of flavonoids of Juniperus – Juniperus communisL found that the highest yield of total flavonoids observed in the extraction with 95% ethyl alcohol. By results of researches it is concluded that the most suitable extractant for flavonoids of fruits of J.communis L. is ethanol 95%.

Keywords: reversed-phase high-performance liquid chromatography, flavonoids, shishkoyagody juniper, extraction.

REFERENCES

1. Lewanczuk, E. A. Candidiasis of the mucous membranes of the oral cavity. Modern dentistry. 2006; 3: 27-32 (in Russian).

ПОИСК И РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ИНОЗИТФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

Дворцова В.Ю., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Махмуджанова К.С.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: valeriya116@mail.ru

На основе научного обоснования подобран состав таблеток «Фитабальта С». Изучены технологические показатели субстанций фитабальта, аскорбиновой кислоты и их в смеси, на основе которых была разработана технология таблеток «Фитабальта С».

Ключевые слова: *инозитфосфорная кислота, аскорбиновая кислота, фитабальт, гепатопротекторное средство.*

В настоящее время фитин нашел широкое применение в медицине для стимуляции роста и кроветворении, а также при различных заболеваниях нервной системы, сосудистой гипотонии, упадке аппетита, рахите и других заболеваний. Фитин является смесью кальциевых и магниевых солей пента- и гекса- инозитфосфорных кислот. Его получают из рисовых отрубей. В последнее время проводится ряд исследований по получению различных солей инозитфосфорных кислот [1]. К таким оригинальным лекарственным средствам относится соединение фитина с кобальтом – фитабальт. Учитывая, что инозитфосфорная кислота обладает фосфолипидным свойством и относится к натуральным антиоксидантом, то синтезированную оригинальную субстанцию фитабальта можно успешно применять в качестве гепатопротекторного средства [2]. С учетом того, что лечение гепатита сопровождается с назначением комплекса витаминов, включение в состав таблеток фитабальта аскорбиновой кислоты было необходимым действием. Данную лекарственную форму условно назвали таблетками «Фитабальт С».

Цель исследования. Подбор состава и разработка технологии таблеток «Фитабальт С».

Экспериментальная часть

Для подбора состава таблеток «Фитабальта С» были определены технологические свойства смеси субстанций фитабальта и аскорбиновой кислоты [3], которые представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Технологические свойства субстанции фитабальта, кислоты аскорбиновой, и их смеси

№ п/п	Технологические показатели и единицы измерения	Фитабальт	Аскорбиновая кислота	Смесь фитабальта и аскорбиновой кислоты в соотношении 5:1
1.	Внешний вид	Фиолетовый цвет	Белый цвет	-
2.	Фракционный состав, мкм: -1000+500 -500+310 -310+160 -160	 74,10 6,05 2,50 17,35	 60,0 10,0 8,0 22,0	 84,0 6,00 2,60 7,40
3.	Сыпучесть, 10^{-3} кг/с	12,0	13,0	15,0
4.	Насыпная плотность, кг/м^3	510,0	480,0	550,0
5.	Коэффициент прессуемости	0,1	0,1	0,12
6.	Прессуемость, Н	50,0	45,0	55,0

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, технологические показатели: сыпучесть, насыпная плотность и прессуемость смеси субстанций фитабальта и аскорбиновой кислоты не удовлетворительны. Для улучшения этих показателей в состав таблеток были включены ряд вспомогательных веществ, которые представлены таблице 2.

Таблица 2.

Состав таблеток «Фитабальт С»

№ п/п	Наименование ингридиентов в одной таблетке, г										
	Фитабальт	Кислота аскорбиновая	Крахмальный клейстер, %			Крахмал картофельный	Крах мал кукурузный	МКЦ	Стеарат кальция	Стеариновая кислота	Средняя масса
			1	5	10						
1	0,25	0,05	-	+	-	0,0465	-	-	0,0035	-	0,35
2	0,25	0,05	-	+	-	-	0,0465	-	0,0035	-	0,35
3	0,25	0,05	-	-	+	0,0465	-	-	0,0035	-	0,35
4	0,25	0,05	-	+	-	-	0,0465	-	-	0,0035	0,35
5	0,25	0,05	-	+	-	-	-	0,0465	0,0035	-	0,35
6	0,25	0,05	-	+	-	-	0,0465	-	0,0035	-	0,35
7	0,25	0,05	+	-	-	0,0465	-	-	0,0035	-	0,35
8	0,25	0,05	+	-	-	-	0,0465	-	0,0035	-	0,35
9	0,25	0,05	+	-	-	-	0,0465	-	0,0035	-	0,35
10	0,25	0,05	-	-	+	-	-	0,0465	0,0035	-	0,35

Из данных таблицы 2 видно, что были получены таблетки с различными вспомогательными веществами. В качестве увлажняющего вещества был использован крахмальный клейстер различной концентрации, а в качестве разрыхлителя – картофельный, кукурузный крахмал и МКЦ. Скользящими веществами

в составе таблеток были кальция стеарат и кислота стеариновая. Был выбран необходимый состав таблеток по показателям распадаемости и прочности. По показателям прочности не отвечают требованиям таблетки, полученные с 1% крахмальным клейстером. По показателям распадаемости таблетки получились удовлетворительными с картофельным крахмалом. При получении таблеток наблюдалось прилипание к пресс формам состава №4.

Таким образом, был подобран следующий состав таблеток «Фитабальта С», и приготовлена таблеточная масса методом влажного гранулирования, технологические показатели которой представлены в таблице 3.

Состав таблеток «Фитабальта С»
Фитабальта – 0,25 г
Аскорбиновой кислоты – 0,05 г
Крахмала – 0,0465 г
Кальция стеарата – 0,0035 г
Средняя масса – 0,35 г

Таблица 3.

Технологические свойства таблеточной массы «Фитабальта С»

Технологические показатели	Характеристика
Внешний вид	Фиолетовый цвет
Фракционный состав , мкм, %	−1000 +500 } 85,10 −500 +250 } 12,00
Сыпучесть, 10^{-3} кг/с	20,0
Насыпная плотность, кг/м^3	615,0
Прессуемость, Н	65,0

По результатам исследования, которые были представлены в таблице 3, технологические показатели таблеточной массы «Фитабальта С» были положительными по сравнению со смесью субстанций фитабальта и аскорбиновой кислоты. Например, насыпная плотность увеличилась на 11%, сыпучесть на 33% и прессуемость на 18%.

В дальнейших исследованиях были получены таблетки «Фитабальта С» со средней массой 0,35 г, диаметром 10 мм на ручном гидропрессе. Полученные таблетки были фиолетового цвета с ровными краями. Были определены качественные показатели, результаты которых представлены таблице 4.

Таблица 4.

Качественные показатели таблеток «Фитабальта С»

№ п/п	Качественные показатели	Характеристики
1.	Внешний вид	Таблетки фиолетового цвета с ровными краями
2.	Соотношение высоты к диаметру, %	33,0
3.	Средняя масса и отклонение от неё, %	0,351+3,0
4.	Распадаемость, минуты	6-7
5.	Прочность на истираемость	99,0
6.	Прочность на излом, Н	65,0

Выводы

Таким образом, впервые был подобран состав таблеток «Фитабальта С» на основе научного обоснования каждого включенного в состав ингредиента. Были изучены технологические показатели субстан-

ций фитабальта, аскорбиновой кислоты и их в смеси, на основе которых была разработана технология таблеток «Фитабальта С». Полученные таблетки «Фитабальта С» по качественным показателям отвечают требованиям НД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камилов Х. М., Карабаев А.Ш., Ибрагимова Г.С. и др. Получение и разработка технологически биоактивных препаратов на основе инозитгексафосфорной кислоты. Фармация. Ташкент. 1994; 1-2: 12-15.

2. Азизова С.С., Абдусаматов А.А., Юнусов А.А. Изучение гепатопротекторной активности комплексных соединений фитина. Фармация. Ташкент. 1994; 3: 42-44.

3. Махмуджанова К.С. Инозитфосфорная кислота. Фармация. Ташкент, 2010 – 273 с.

SUMMARY

SEARCH AND DEVELOPMENT OF ORIGINAL DRUGS BASED ON INOSINE PHOSPHORIC ACID

Dvortsova V.Y., 1st year Master's degree student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Picked up the tablets «Fitabalta C» on the basis of scientific evidence of each substance included in the composition. Technological characteristics were studied substances fitabalta, ascorbic acid and their mixture, upon which the technology was developed tablets «Fitabalta C».

Keywords: inositol phosphoric acid, ascorbic acid, fitabalt, hepatoprotective agent.

REFERENCES

1. H.M. Kamilov, Karabayev A.S., G.S. Ibragimov et al. Getting tons technologically development of bioactive preparations based inozitgeksafosfornoy acid . Pharmacy. Tashkent 1994; 1-2: 12-15 (in Russian).

2. Azizov, S.S., Abdusamatov A.A., Yunusov A.A. Study of hepatoprotective activity of complex compounds phytin. Pharmacy. Tashkent. 1994; 3: 42-44 (in Russian).

3. Mahmudzhanova K.S. Inozitfosfornaya acid .Pharmacy. Tashkent., 2010 – 273 p. (in Russian).

ПРИМЕНЕНИЕ IN VITRO – IN VIVO КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ И КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Дружининская О.В., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: oxana.druzhininskaya@pharminnotech.com

Статья посвящена основным вопросам применения In vitro – in vivo корреляции (IVIVC) в фармацевтической практике. Приведено понятие IVIVC, рассмотрены основные уровни корреляции, возможность установления IVIVC для различных лекарственных форм.

Ключевые слова: *In vitro-in vivo корреляция, биофармацевтическая классификационная система (БКС), растворение.*

В последнее время вопросам установления In vitro-in vivo корреляции (In vitro-in vivo correlation, IVIVC) для твердых дозированных и других лекарственных форм (ЛФ), уделяется большое внимание, как со стороны фармацевтических производителей, так и со стороны регуляторных органов. Одной из задач,

поставленных в рамках диссертационной работы «Оценка эквивалентности препаратов группы статинов по тесту «Растворение» в средах, моделирующих физиологические условия», является оценка возможности применения IVIVC для препаратов аторвастатина.

Термин «корреляция» (от лат. *correlatio* – соотношение, взаимосвязь) часто используется как в фармацевтических, так и смежных науках для описания взаимосвязи, которая существует между переменными.

Фармакопея США определяет IVIVC как установление рациональной взаимосвязи между биологическим свойством или параметром, полученным из биологического свойства, вызванного лекарственным препаратом (ЛП), и физико-химическим свойством или характеристикой того же самого ЛП [1]. Согласно нормативным документам Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейского медицинского агентства (EMA), IVIVC – это математическая модель, описывающая взаимосвязь между свойством дозированной ЛФ in vitro и соответствующим ответом in vivo [2, 3].

Традиционно выделяют несколько уровней IVIVC [2-4].

Уровень корреляции А представляет собой взаимосвязь вида точка-к-точке между скоростью растворения in vitro и скоростью высвобождения активного фармацевтического ингредиента (АФИ) из твердой дозированной ЛФ in vivo. Данный уровень является самым высоким, поскольку устанавливает связь между всем профилем растворения и всей фармакокинетической кривой, а также самым информативным, в связи с чем рекомендуется для предоставления в регуляторные органы в первую очередь. В случае линейной корреляции профиль высвобождения и фармакокинетическая кривая могут быть совмещены непосредственно либо с использованием коэффициента пересчета. Нелинейная корреляция встречается значительно реже [2]. Установить корреляцию уровня А можно при помощи математических моделей: модельно зависимых (методы Вагнера-Нельсона, Лу-Ригельмана) и модельно независимых (метод деконволюции) [5].

Для *уровня корреляции В* характерно установление взаимосвязи между средним временем высвобождения in vitro ($MDT_{in\ vitro}$) и средним временем удержания in vivo (MRT) или средним временем высвобождения in vivo ($MDT_{in\ vivo}$). Данный вид корреляции не рассматривается как корреляция типа «точка к точке» и не отражает фактические кривые концентраций in vivo [2]. Тем не менее, результаты по IVIVC уровня В также могут быть предоставлены в регуляторные органы для замены исследований биоэквивалентности на изучение кинетики растворения in vitro, однако они будут являться менее значимыми, чем результаты установления корреляции уровня А [2, 5].

Уровень корреляции С связывает одну точку времени растворения ($T_{50\%}$, $T_{90\%}$ др.) с одним фармакокинетическим параметром, а именно AUC (площадь по кривой «концентрация АФИ – время»), C_{max} (максимальная концентрация АФИ в крови) или T_{max} (время достижения максимальной концентрации АФИ в крови). Данный вид корреляции не отражает полностью характеристики препарата in vivo и может использоваться только для качественной оценки при разработке ЛП и оценке качества [1, 2]. Выделяют также множественную корреляцию уровня С, при которой рассчитывают отношение одного или нескольких интересующих фармакокинетических параметров (C_{max}, AUC и др.) к содержанию растворенного из препарата АФИ в нескольких точках времени [2].

Высокая вероятность установления IVIVC существует в том случае, если процессы высвобождения АФИ из лекарственной формы и его растворения определяют скорость его всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В связи с этим изучение IVIVC характерно, как правило, для лекарственных форм с замедленным высвобождением, поскольку при этом обеспечивается точность исследований и получение наиболее достоверных результатов [2, 5].

IVIVC различных уровней были установлены и для значительного числа лекарственных форм с немедленным высвобождением [6]. Лимитирующей стадией попадания АФИ в системный кровоток является стадия его высвобождения из ЛФ и растворения. Согласно Биофармацевтической классификационной системе (БКС), все АФИ разделяются на 4 класса в зависимости от их растворимости в водных растворах с различными значениями pH и кишечной проницаемости. Возможность установления IVIVC для АФИ разных классов БКС представлена в таблице 1 [7].

Таблица 1.

Возможность установления IVIVC для ЛФ с немедленным высвобождением в зависимости от принадлежности АФИ к классу БКС

Класс АФИ по БКС	Растворимость	Проницаемость	Возможность установления IVIVC
I	Высокая	Высокая	Возможна только в случае, если скорость опорожнения желудка превышает скорость растворения in vitro
II	Низкая	Высокая	Наиболее возможна
III	Высокая	Низкая	Как правило, не характерна
IV	Низкая	Низкая	Ограничена или невозможна

В настоящее время актуальным является изучение возможности установления IVIVC и для других ЛФ (например, для медицинских жевательных резинок, пероральных ингаляционных лекарственных форм) [7].

Таким образом, в случае установления IVIVC испытание растворения in vitro может выступать не только в качестве характеристики контроля качества продукта на всем протяжении технологического процесса, но и быть индикатором того, как ЛП поведет себя in vivo. Процедуры IVIVC могут использоваться для разработки нового ЛП с целью уменьшения исследований, проводимых на людях. Более того, IVIVC может также помочь в проведении контроля качества растущих объемов производства и изменений, возникших после получения разрешения на производство ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. The United States Pharmacopeia and The National Formulary (USP 37–NF 32); The United States Pharmacopeial Convention. Inc.: Rockville, MD, 2014.

2. Guidance for industry: Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – CDER: September 1997, P. 24.

3. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1); European Medicines Agency. – CHMP: 2014, P. 46.

4. Guideline on quality of oral modified release products (EMA/CHMP/ QWP/428693/2013); European Medicines Agency. – CHMP: 2013, P.16.

5. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Давыдова К.С. In vivo-in vitro корреляция: современный инструмент для оценки поведения лекарственных форм в условиях in vivo. Медицинский альманах. 2011; 1 (14): 222-226.

6. Ostrowski M., Baczek T. The progress on the in vivo-in vitro correlation (IVIVC) for immediate release dosage form as an alternative to bioavailability studies. Curr. Pharm. Anal. 2010; 6 (4): 289-298.

7. Barakat A., Kramer J. et al. In Vitro-In Vivo Correlation: Shades on Some Non-Conventional Dosage Forms. Dissolution Technologies. 2015; 22 (2): 19-23.

SUMMARY

APPLICATION OF IN VITRO-IN VIVO CORRELATION IN DRUG DEVELOPMENT AND QUALITY CONTROL

Druzhininskaya O.V., 2th year graduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The article is devoted to the major issues of IVIVC application in pharmaceutical practice. IVIVC definition, correlation levels and the possibility of IVIVC establishing for a different dosage forms are stated.

Keywords: In vitro-in vivo correlation (IVIVC), Biopharmaceutics Classification System (BCS), dissolution.

REFERENCES

1. The United States Pharmacopeia and The National Formulary (USP 37–NF 32); The United States Pharmacopeial Convention. – Inc.: Rockville, MD, 2014.

2. Guidance for industry: Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – CDER: September 1997, P. 24.

3. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1); European Medicines Agency. – CHMP: 2014, P. 46.

4. Guideline on quality of oral modified release products (EMA/CHMP/ QWP/428693/2013); European Medicines Agency. – CHMP: 2013, P.16.

5. Ramenskaya G.V., Shohin I.E., Davydova K.S. et al. In vivo in vitro correlation (IVIVC): modern instrument of evaluation of medication effect in case of in vivo. Medical Almanach. 2011; 1 (14): 222-226 (in Russian).

6. Ostrowski M., Baczek T. The progress on the in vivo-in vitro correlation (IVIVC) for immediate release dosage form as an alternative to bioavailability studies. Curr. Pharm. Anal. 2010; 6 (4): 289-298.

7. Barakat A., Kramer J. et al. In Vitro-In Vivo Correlation: Shades on Some Non-Conventional Dosage Forms. Dissolution Technologies. 2015; 22 (2): 19-23.

МИНИТАБЛЕТКИ С ЛОРАТАДИНОМ – НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА В ПЕДИАТРИИ

Елекен Г.К., PhD – докторант 2 года обучения
Руководитель: **Устенова Г.О.**, докт. фарм. наук, доц.
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050000, Алматы, ул. Толе Би, д. 94, Республика Казахстан

E-mail: eleken-gulnur@mail.ru

Как в процессе лечения аллергии, так и в производстве антигистаминных лекарственных средств для детей должны быть учтены все основные факторы. Фармацевтическая разработка лекарственных средств для детей должна быть проведена с учетом влияния фармацевтических факторов на высвобождение лекарственных веществ из лекарственных форм.

Ключевые слова: *лоратадин, минитаблетки, педиатрия.*

В рамках исследования нами была разработана новая лекарственная форма для детей – минитаблетки с лоратадином диаметром 3 и 2 мм. Минитаблетки обладают преимуществами перед другими пероральными лекарственными формами, такими, как точность дозирования, удобство применения, возможность учета веса и возраста ребенка.

Экспериментальная часть

Нами были разработаны и исследованы 8 разных таблеточных масс. Из них были выбраны 2 композиции со свойствами, удовлетворяющими требованиям, предъявляемым к таблетируемым массам для масштабирования на роторном таблеточном прессе.

Минитаблетки очень удобны при применении пациентами, имеющими ослабленный рефлекс глотания, данный синдром может быть выявлен не только у детей, но и у взрослого населения, то есть в гериатрии. При этом наполнители используются в малых количествах. Данная лекарственная форма будет незаменима при лечении детей, отказывающихся от приема лекарств.

Сотрудниками Медицинского университета г. Гданьск (Польша) были проведены исследования, в которых ребенку, который категорически отказывался принимать лекарства, в желе добавляли минитаблетки. Данный эксперимент еще раз доказывает преимущества минитаблеток. Кроме того, у твердых лекарственных форм стабильность намного дольше и условия хранения и транспортировки намного проще по сравнению с жидкими препаратами.

Для минитаблеток с лоратадином были проведены технологические и биофармацевтические исследования, такие, как определение однородности массы, твердости минитаблеток, распадаемости, истираемости и высвобождения активного вещества из минитаблеток (до трех минут), так как предлагаемый нами препарат будет использоваться в виде таблеток, диспергируемых в полости рта.

Выводы

Таким образом, минитаблетки будут оптимальной твердой лекарственной формой для применения в педиатрической и гериатрической практике. Значительно ускоряется период попадания активного вещества в кровь, так как диспергируемые в полости рта минитаблетки растворяются уже во рту пациента, уменьшение количества наполнителей, точность дозирования, возможность рассчитать дозу индивидуально по массе тела.

В дальнейшем будут проведены исследования по изучению стабильности разработанных нами минитаблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nunn AJ. Making medicines that children can take. Arch Dis Child. 2003; 88(5): 369-371.
2. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59(6): 674-676.

SUMMARY

MINITABLETS WITH LORATADINE AS A NEW DRUG FORM FOR CHILDREN

Yeleken G.K., PhD 2nd year
Kazakh National medical university named after S.D.Asfendiyarov,
Tole bi, 94, Almaty, 050000, Pepublic of Kazakhstan

In the course of treatment of an allergy of children and production of antihistaminic medicines for children all major factors have to be considered. Pharmaceutical development of medicines for children has to be carried out taking into account influence of pharmaceutical factors on release of medicinal substances from dosage forms.

Keywords: loratadine, minitablets, for children.

REFERENCES

1. Nunn AJ. Making medicines that children can take. Arch Dis Child. 2003; 88(5): 369-371.
2. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59(6): 674-676.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ СУММЫ ГЛИКОЗИДНЫХ АЛКАЛОИДОВ И СОЛАНИДИНА ИЗ РОСТКОВ КЛУБНЕЙ КАРТОФЕЛЬНОГО РАСТЕНИЯ

Жанедилов А.О., магистрант 2 года обучения
Руководители: **Байзолданов Т.Б.,** докт. фарм. наук, проф.
Кожамжарова А.С., канд. хим. наук, доц.
Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова
050000, Алматы, ул. Толе-би, д. 94, Республика Казахстан

E-mail: assel_kozhamzharova@mail.ru

Интерес к стероидным соединениям, исследование которых ведется в нескольких направлениях не уменьшается. С одной стороны, отдельные представители (соласодин, диосгенин и др.) данной группы природных соединений используется для синтеза гормональных препаратов в фармацевтической промышленности. С другой, возрастает интерес к стероидным соединениям, как веществам, обладающим широким спектром биологического действия на живые организмы. У данных соединений была обнаружена способность тормозить рост некоторых форм злокачественных опухолей, снижать уровень холестерина в крови и стимулировать овуляторные процессы у животных, фунгицидная, антимикробная и антивирусная активности. Стероидные соединения оказались эффективными при лечении ревматизма, бронхиальной астмы, гемолитической анемии и гемодиатеза.

Во всех наземных частях, а также в клубнях картофеля содержится разное количества гликозидных алкалоидов (ГА) – соланины, чаконины и их агликон соланидин. К таким соединениям стероидной структуры относятся гликозидные алкалоиды картофельного растения (Solanum tuberosum L.) – альфа соланин и альфа чаконин при гидролизе отщепляющих три молекулы сахаров и агликон соланидин.

Ключевые слова: *гликозидные алкалоиды, соланин, чаконин, клубни картофеля, гидролиз.*

Экспериментальная часть

Для выделения гликоалкалоидов и стероидных алкалоидов, в наших опытах, также как в случаях извлечения алкалоидов из растительного сырья может использована кислотная экстракция. Для получения первичной вытяжки в качестве дешевого и доступного экстрагента нами выбрана очищенная вода. В качестве подкисляющего агента были использованы серная, хлороводородная и уксусная кислоты. Для оценки влияния природы кислот при экстрагировании ростков клубней картофеля, была изучена их влияние на выход активного вещества, а также степень чистоты экстрактов.

Опыты проводились следующим образом: измельченные длиной ростки картофеля воздушной сушки заливались водой до зеркальной поверхности, экстрагент подкислялся до pH 2,0-3,0 по универсальному индикатору серной, соляной и уксусной кислотами. Настаивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Извлечение процеживалось через плотную бязь, шрот повторно заливали водой, подкисляли соответствующей кислотой и продолжали настаивание еще 24 часа. Затем извлечение отделяли и оба извлечения объединяли, обрабатывали 25% раствором аммиака до pH 9,0-9,5 по УИ. Выделенный осадок отфильтровывали через бумажный фильтр. Высушивали в термостате при 40°С до постоянного веса.

Результаты, среднее из 5 серии опытов приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Выход стероидных соединений в зависимости от природы экстрагента

№ п/п	Масса сырья, кг	Выход, %		
		Серная кислота	Хлороводородная кислота	Уксусной кислотой
1	5	2,4	2,2	2,0

Как видно из приведенной таблицы, на выход стероидных соединений из картофельных ростков оказывает более высокое влияние оказывает серная кислота. Далее изучили влияние тех же кислот на выход интересующих нас веществ в зависимости от концентрации кислот. Ростки картофеля воздушной сушки заливали растворами вышеуказанных кислот, имеющие концентрации 2, 3, 5 % до зеркальной поверхности, сырье настаивалось при комнатной температуре в течение 24 часов. Проверяли pH среды. Извлечение процеживали через плотную бязь, шрот повторно настаивали еще 24 часа. Затем извлечение объединяли и обрабатывали 25% раствором аммиака до pH 9,0-9,5 по УИ. Выделенный осадок отфильтровали через бумажный фильтр. Высушивали в термостате при 40°С до постоянного веса. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2**.**

Выход стероидных соединений в зависимости от концентрации кислоты

№ п/п	Концентрации кислот, %	Серная к-та	Хлороводородная к-та	Уксусная к-та
1	2	2,30	2,20	1,85
2	3	2,35	2,21	1,90
3	4	2,34	2,20	1,90
4	5	2,30	2,20	1,90

Как видно из таблицы 2, концентрации кислот не оказывали существенного влияния. Однако применение серной и хлороводородной кислот высокой концентрации оказывали влияние на выход других экстрактивных веществ, которые сильно окрашивали экстракт и конечный продукт, который при стояний выделяли осадок несвойственный алкалоидам (тест с реактивом Драгендорфа). Следует отметить, что при применении уксусной кислоты экстракты получались менее окрашенные, осадок гликоалкалоидов и соланидина более чистые. Несмотря на это в последующих опытах нами была использована для экстрагирования 3% раствор серной кислоты.

Следующим этапом нашей работы явилось изучение влияние продолжительности настаивание сырья. Для этого соответствующим образом подготовленное сырье в отдельных посудах заливалась 3 % раствором серной кислоты и настаивались в течение 48, 72, 96 и 120 часов. По истечении определенных сроков

(как указано выше) экстракты отделяли и биологически активные вещества сырья осаждали аммиаком, высушивали, взвешивали. Полученные результаты приведены ниже.

Таблица 3.

Выход глико- и стероидных алкалоидов в зависимости от продолжительности настаивания

№ п/п	Наименование	Выход продукта, %			
		через 48 часов	через 72 часа	через 96 часов	через 120 часов
1	Соланин	1,8	1,8	1,8	1,8
2	Соланидин	0,6	0,6	0,6	0,6
3	Всего	2, 4	2, 4	2, 4	2, 4

Как видно из приведенной таблицы, настаивание продолжительностью 48 часов вполне достаточно для выделения биологически активных соединений из ростков картофеля. Контроль за составом извлеченных алкалоидов осуществляли на тонком слое сорбфила, закрепленного гипсом на пластиковой пластинке. Система растворителей спирт этиловый – хлороформ в соотношении 9:1. Проявитель – реактив Драгендорфа. Соланин проявляется с Rf 0,65, соланидин с Rf 0,80 оранжевым пятном. Количественное определение соланидина проводилось по методике экстракционной фотометрии с метиловым оранжевым при pH 4,0 в ацетатном буфере. Содержание соланина рассчитывалось по разнице от общего выхода конечного продукта. В наших опытах мы не изучали влияние степени измельчения сырья на выход биологически активных соединений, поскольку при работе с аналогичным сырьем многие исследователи использовали такую же степень измельчения (1,5-2,0 см). Мы также не изучали влияние температуры на выход активных веществ, т.к в предварительных опытах стало известно, что при повышении температуры в экстрактах обнаруживалось много высокомолекулярных соединений, образующих устойчивый гель. В связи с этим, опыты проводились при комнатной температуре, хотя этот фактор заслуживает внимание исследователей.

Выводы

Изучены условия выделения гликоалкалоидов и соланидина из ростков картофеля. В качестве экстрагента для выделения суммы активных веществ из сырья рекомендован 3% раствор серной кислоты, продолжительность экстракции 48 часов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Новые биоактивные производные алкалоидов. Алма-Ата, Гылым, 1992; 63-66.

2. Дембицкий В.М., Толстиков Г.А.. Толстиков А.Г. Химия в интересах устойчивого развития. 2003; 11: 241-344.

3. Муравьев И.А. Технология лекарственных форм. Т.2.М.: Медицина, 1991. С. 92-133.

4. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. Х.:НФАУ, 2002. – 525 с.

SUMMARY

TECHNOLOGY DEVELOPMENT ALLOCATION AMOUNT OF GLYCOSIDE ALKALOIDS SOLOMANIDINA GERM TUBERS POTATO PLANTS

Zhanadilov A.O., 2th year Master's degree student
Kazakh National Medical University named after Asfendiyarov;
94, Tole bi St., Almaty, 050000, The Republic of Kazakhstan

The conditions of isolation and solomanidina glycoalkaloids from potato sprouts plants. 3% solution of sulfuric acid is recommended as the extractant to isolate amounts of active substances from the feedstock, the duration of extraction for 48 hours.

Keywords: glycoside alkaloids (GA) – solanine, chaconine, aglycone solanine. tubers of potato plants, solanine alpha, alpha chaconine hydrolysis.

REFERENCES

1. Gazaliev A.M., Zhurinov M.J., Fazylov S.D. New bioactive derivatives of alkaloids. Alma-Ata, Gylym, 1992; 63-66. (in Russian)
2. Dembitsky V.M., Tolstikov G.A., Tolstikov A.G. Chemistry for Sustainable Development. 2003; 11: 241-344. (in Russian)
3. Muravyov I.A. Dosage forms technology. Vol. 2. M: Medicine, 1991. p. 92-133. (in Russian)
4. Chueshov V.I. et al. Industrial technology of medicines. H.: NUPh, 2002. – 525 p. (in Russian)

ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА С ТИАМАЗОЛОМ, ОБЛАДАЮЩАЯ АНТИТИРЕОИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Жолдасова С.С., студ. 5 курса
Руководитель: **Келимханова С.Е.**, докт. фарм. наук, доц.
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
050000, Алматы, ул. Толе-би, д. 94, Республика Казахстан

E-mail: chimcha92@mail.ru

ТТС принадлежит новому поколению лекарственных форм, в которых используется технология контролируемого высвобождения ЛВ. К основным преимуществам данной лекарственной формы следует отнести длительную (от суток до недель) непрерывную подачу лекарства через неповрежденную кожу в организм, а также обеспечение максимального терапевтического эффекта ЛВ при его минимальной концентрации, что делает лечение доступным и удобным для больного.

Ключевые слова: *трансдермальная терапевтическая система, лекарственных веществ, тиамазол, антитиреоидное действие.*

Актуальность. Среди различных форм доставки лекарственных веществ (ЛВ) – пероральных, парентеральных, внутриполостных и т.д. наибольшее распространение и коммерческий успех получили ТТС (трансдермальные терапевтические системы). Они предназначены для непрерывной подачи содержащихся в них лекарственных веществ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного времени с заранее заданной скоростью. ТТС обеспечивает более быстрое воздействие ЛВ по сравнению с пероральным введением за счет их попадания непосредственно в кровоток. Следует отметить, что еще одним значительным преимуществом является повышение желания пациента получать лечение и улучшение качества жизни за счет более безопасного, легкого и удобного применения лекарственных средств. В последнее время значительно возросла частота эндокринных заболеваний, в частности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Актуальность проблемы стремительного распространения патологий ЩЖ требует как увеличения объема продаж антитиреоидных препаратов, так и расширения ассортимента лекарственных форм на фармацевтическом рынке. На сегодняшний день на мировом рынке присутствует только таблетированная форма тиамазола как основного тиреостатика. Учитывая возможность снижения побочного действия тиамазола при трансдермальном пути введения, а также отсутствие ТТС антитиреоидного действия на фармацевтическом рынке, считаем целесообразным и перспективным создание нового лекарственного препарата в форме ТТС с тиамазолом.

Цель работы – разработка новой лекарственной формы тиамазола в виде ТТС для обеспечения максимального терапевтического эффекта ЛВ при его минимальной концентрации, что делает лечение доступным и удобным для больного.

Материалы и методы исследования. На основании анализа литературных даннях установлено, что наиболее рациональной формой для разработки ТТС с тиамазолом является система матричного типа (пластырь). Проведенные технологические исследования по высвобождению тиамазола из матрицы показали, что оптимальными размерами предлагаемого пластыря, для максимальной дозы в 20 мг являются соотношения – 6х10 см. При этом рабочая площадь трансдермальной системы составляет 60 см^2. Содержание тиамазола в ТТС находится в пределах от 5,0 мг до 20,0 мг в зависимости от размера пластыря (табл. 1).

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ТИАМАЗОЛА В ТТС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗМЕРА ПЛАСТЫРЯ

Размер пластыря	Площадь, $см^2$	Содержание тиамазола
2,5 х 6 см	15,0	5,0 мг
5,0 х 6 см	30,0	10,0 мг
7,5 х 6 см	45,0	15,0 мг
10,0 х 6 см	60,0	20,0 мг

Разработка технологии получения ТТС с тиамазолом

Процесс производства ТТС с тиамазолом состоит из комплекса технологических стадий, описание которых может быть представлено в следующем виде:

1. Стадия подготовки производства.

2. Стадия подготовки сырья.

3. Получение матричной основы с тиамазолом.

4. Получение трансдермального пластыря с тиамазолом.

5. *Фасовка и упаковка готовой продукции.*

Выводы

Таким образом, нами впервые в РК создана первая матричная ТТС (пластырь) с тиамазолом, обеспечивающая постоянную скорость переноса тиамазола через кожу в течение не менее 24 часов. Разработана рациональная технологическая схема производства трансдермального пластыря с тиамазолом и предложены нормы качества, являющиеся критериями для созданной трансдермальной лекарственной формы. Предлагаемая фармацевтическая композиция обладает более высокими пенетрационными свойствами, оптимальна по составу и более адгезивна к коже.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов Ю.А. Разработка состава и фармакотехнологическое исследование трансдермальной лекарственной формы гиполипидемического действия с диизопропиламмония дихлорацетатом. Автореф.дис... канд.фарм.наук: 15.00.01-Пятигорск. – 2008, 24 с.

2. Васильев А.Е., Жаров Н.Г., Максименко О.О. Трансдермальные терапевтические системы с нестероидными противовоспалительными средствами. Тез.докл.VI Росс. Национ. конг. «Человек и лекарство». – М.: РЦ «Фармединфо», 1999. – 392 с.

3. Ратушный С.В., Буцька В.А. Перспективы создания нового лекарственного препарата с мерказолилом в виде трансдермальной терапевтичнои системы. Сборник научных трудов НМАПО им. П.Л. Шупика. 2010; 19 (1): 590-595.

SUMMARY

WITH TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM TIAMAZOL POSSESS ANTITHYROID ACTION

Zholdasova S.S., 5th year student

Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov;

050000, Almaty, Tole bi street, building 94, The Republic of Kazakhstan

TTS belongs to a new generation of dosage forms that utilize controlled release technology MS. The main advantages of this dosage form should include long-term (from days to weeks) continuous supply of drugs through intact skin into the body, as well as maximizing the therapeutic effect of MS when the minimum concentration that makes treatment accessible and convenient for the patient.

Keywords: transdermal therapeutic system, medicinal substances, tiamazol, antithyroid effect.

REFERENCES

1. Morozov U.A. Development of composition and pharmaco technological research transdermal dosage form of lipid-lowering action with diisopropylammonium dichloroacetate. Dissertation of the candidate of pharmaceutical sciences: 15.00.01-Pyatigorsk. – 2008, 24 p. (in Russian)

2. Transdermal therapeutic systems with non-steroidal anti-inflammatory agents. Vasiliev A.E., Zharov N.G., Maksimenko O.O. // Tez.report.VI Russ. National congress. «Man and medicine». 1999. – 392 p. (in Russian)

3. Ratushny S.V., Butska V.A. Prospects for a new drug in the form of merkazolilum transdermal therapeutic systems.Collection of scientific labors NMAPE named after Shupikov P.L. 2010; 19 (1): 590-595 (in Russian)

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЕННОЙ ОБРАБОТКИ НА ВЛАЖНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Загорулько Е.Ю., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Ожигова М.Г.**, к. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com

Определена влажность лекарственного растительного сырья – бессмертника песчаного цветков *Helichrysi arenarii flores* и мяты перечной листьев *Mentae piperitae folia*, обработанного низкотемпературной плазмой в среде газов окислительной и инертной природы.

Ключевые слова: *влажность, лекарственное растительное сырье, низкотемпературная плазма.*

Обработка лекарственного растительного сырья (ЛРС) низкотемпературной плазмой (НТП) может использоваться для его деконтаминации, а также с целью модификации его технологических свойств [3]. Известно, что молекулы воды, присутствующие в среде, вступают во взаимодействие с заряженными частицами плазмы с образованием активных форм кислорода. При этом после плазменного воздействия содержание свободной воды в обрабатываемом объекте может снижаться [2].

Влажность лекарственного растительного сырья является важным показателем его качества. Согласно Государственной Фармакопее XIII издания, под влажностью понимают потерю в массе при высушивании за счет удаления гигроскопичной влаги и летучих веществ, которую определяют в лекарственном растительном сырье при высушивании до постоянной массы или другим способом, описанным в фармакопейной статье или нормативной документации [1].

Вода играет в жизнедеятельности растений ключевую роль, в связи с этим строение клеток разных тканей со временем эволюционировало и приобрело специфику, характерную для определенного вида ЛРС. Таким образом, для установления особенностей влияния НТП на качество лекарственного растительного сырья различного морфолого-анатомического строения представляет интерес определение его остаточной влажности после плазменной обработки в среде газов окислительной и инертной природы.

Экспериментальная часть

Для исследования использовали ЛРС различного морфолого-анатомического строения – бессмертника печного цветки и мяты перечной листья, выпускаемое торговой маркой «Красногорсклексредства» и приобретенное через аптечную сеть. Сырье измельчали и фракционировали с помощью стандартного набора сит. Для исследования брали мяты перечной листья с размером частиц сырья 3,0-5,0 мм. Различные фракции цветков бессмертника неоднородны по своему составу, поэтому для анализа использовали две фракции. Первая фракция – с размером частиц сырья 3,0-5,0 мм состоит, главным образом, из отдельных цветолож с листочками обвертки, во второй – с размером частиц 1,0-2,0 мм преобладают трубчатые цветки.

Высушивание ЛРС до постоянной массы проводили по методике, рекомендованной Государственной Фармакопеей XIII издания. Влажность рассчитывали по формуле:

$$W = \frac{(m - m_1) \times 100}{m},$$

где W – влажность лекарственного растительного сырья, %; m – масса ЛРС до высушивания, г; m_1 – масса ЛРС после высушивания, г.

Плазменную обработку сырья проводили на ионно-плазменной камерной вакуумной установке ННВ-И1 (Булат, Россия) при следующих значениях параметров: 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), воздуха (O_2+ N_2), азота (N_2), аргона (Ar). Результаты определения влажности ЛРС до плазменной обработки и обработанного плазмой в среде соответствующего газа представлены в таблице 1.

Таблица 1

ВЛАЖНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДО И ПОСЛЕ ПЛАЗМЕННОЙ ОБРАБОТКИ

Сырье	Влажность лекарственного растительного сырья, %				
	до обработки	O_2	O_2+N_2	N_2	Ar
М	8,6±0,4	4,0±0,1	3,5±0,2	4,0±0,2	3,5±0,3
$Б_1$	6,0±0,2	4,8±0,3	4,9±0,1	4,5±0,3	4,8±0,2
$Б_2$	9,7±0,3	3,0±0,1	3,5±0,2	3,0±0,1	3,9±02

Примечание. М – мяты перечной листья; $Б_1$ – бессмертника песчаного цветки с размером частиц 3,0-5,0 мм; $Б_2$ – бессмертника песчаного цветки с размером частиц 1,0-2,0 мм.

На основании анализа данных, представленных в таблице 1, установлено, что плазменная обработка в среде газов как окислительной, так и инертной природы, приводит к снижению влажности лекарственного растительного сырья.

При этом для мяты перечной листьев содержание влаги уменьшалось на 4,5-5,0 %, для цветков бессмертника изменения зависели от фракции сырья. У сырья с размером частиц 1,0-2,0 мм влажность снижалась на 5,8-6,7 %. У фракции с размером частиц 3,0-5,0 мм, представленной в основном цветоложами с сухими пленчатыми листочками обвертки, влажность снижалась незначительно – на 0,9-1,5 %.

Исследования по влиянию плазменной обработки на влажность лекарственного растительного сырья продолжаются.

Вывод

Установлено, что при плазменной обработке в среде газов как окислительной, так и инертной природы, происходит снижение содержания влаги в листьях мяты перечной – на 4,5-5,0 % и цветках бессмертника песчаного на 1,0-6,7 % в зависимости от фракции сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание. Том 2. – М., 2015. – 1004 с. – URL: http:// 193.232.7.120 /feml/ clinical_ref /pharmacopoeia _2/HTML/# (дата обращения – 24.01.2016).

2. Fridman A., Friedman G. Plasma medicine: A John Wiley & Sons, 2013: 545 p.

3. Keidar M., Beilis I. Plasma Engineering. Applications from Aerospace to Bio and Nanotechnology: Academic Press, 2013: 429 p.

SUMMARY

INFLUENCE OF PLASMA TREATMENT ON THE MOISTURE CONTENT OF PLANT RAW MATERIAL

Zagorulko E. Y., 2th year post-graduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The moisture content of the plasma-treated plant raw material (Helichrysum flowers and Mint leaves) was determined. Plasma treatment is performed by different gas composition including oxidic and inert mixtures.

Keywords: moisture content, plant raw material, low-temperature plasma.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 2, Moscow, 2015. 1004 p. – URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/# (date accessed – 24.01.2016) (in Russian).
2. Fridman A., Friedman G. Plasma medicine: A John Wiley & Sons, 2013: 545 p.
3. Keidar M., Beilis I. Plasma Engineering. Applications from Aerospace to Bio and Nanotechnology: Academic Press, 2013: 429 p.

АЛГОРИТМ АНАЛИЗА РИСКОВ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРТОВ НА ЭТАПЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ТРАНСФЕРА

Зайцев С.А., соискатель 2 года обучения
Руководитель: **Басевич А.В.**, к. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Zajtsev@biocad.ru

Продемонстрирован алгоритм анализа рисков производства лекарственных препаратов на этапе технологического трансфера как переходной стадии между разработкой и коммерциализацией продукта, который позволяет структурировать подход к исследованию потенциальных угроз, связанных с переносом и масштабированием технологического процесса, разработать надежную и воспроизводимую технологию, определить надлежащую стратегию контроля.

Ключевые слова: *технологический трансфер, анализ рисков, критические контрольные точки, корректирующие действия.*

Все технологические процессы имеют внутренние риски, способные повлиять на качество продукции и безопасность пациента. Основное преимущество процесса управления рисками заключается в критической оценке всех проводимых операций, что способствует более глубокому пониманию продукта и процесса его производства. Полученные знания в дальнейшем могут использоваться для принятия обоснованных решений при появлении отклонений и несоответствий различного характера [1].

Анализ рисков процесса производства твердых лекарственных форм может проводиться на всех этапах женненного цикла продукта, в том числе и при трансфере технологии. Трансфер технологии от передающей стороны к принимающей стороне является критическим процессом в разработке и реализации нового лекарственного препарата [2].

Целью настоящей работы является демонстрация алгоритма анализа рисков производства лекарственных препаратов на этапе технологического трансфера как переходной стадии между разработкой и коммерциализацией продукта.

В начале процесса по передаче технологии принимающая и передающая стороны работают в условиях неопределенности: не определена чувствительность параметров к масштабированию технологического процесса, не определены критические точки производства при масштабировании, не определена стратегия контроля. Решить эти задачи позволяет применение анализа рисков производственного процесса на этапе трансфера технологии.

Такой подход имеет ряд преимуществ. Общая схема алгоритма анализа рисков производства лекарственных препаратов на этапе технологического трансфера представлена на рисунке 1.

Для проведения полноценной оценки на предварительном этапе формируется многопрофильная группа экспертов. Группа собирает, структурирует и обобщает известную информацию о продукте и технологическом процессе от всех участников технологического трансфера. Передающая сторона предоставляет информацию, полученную в рамках разработки лекарственного препарата: научные данные, результаты проведенных исследований, используемые технологические приемы, методы контроля, зафиксированные отклонения, результаты исследования стабильности. Принимающая сторона предоставляет информацию по имеющемуся технологическому и аналитическому оборудованию, производительности, конструктивным и эксплуатационным особенностям оборудования, организации производства.

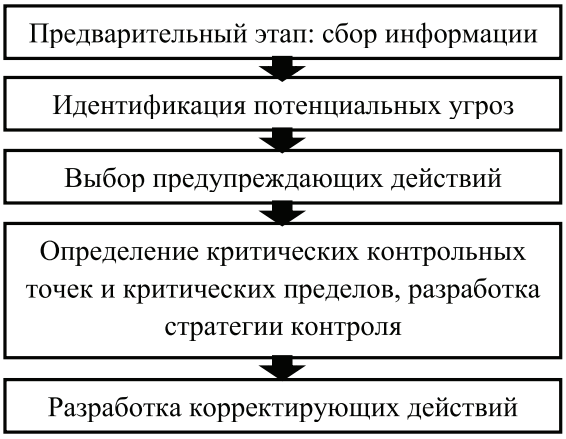


Рис. 1. Схема алгоритма анализа рисков

Перед началом анализа рисков составляется технологическая схема производства лекарственного препарата с выделением операций, устанавливаются входящие параметры технологического процесса, оценивается пригодность и соответствие установленного на участке принимающей стороны оборудования технологической схеме производства, возможность контроля входящих параметров технологического процесса.

На следующем этапе проводится идентификация потенциальных угроз и изучение их природы. Для идентификации могут быть использованы различные инструменты анализа рисков, одним из которых является диаграмма анализа причин и последствий, или диаграмма Ишикавы [3]. При составлении диаграммы группа экспертов инициирует процесс мозгового штурма. Основная цель мозгового штурма – выявить как можно больше потенциальных угроз путем систематического анализа технологической схемы производства лекарственного препарата.

Каждая потенциальная угроза оценивается, исходя из степени тяжести ее последствия, частоты появления и выявляемости, по шкале от 1 до 5. Рассчитывается приоритетное число риска (ПЧР) путем перемножения показателей частоты появления, выявляемости и степени серьезности. Приоритет рисков определяется в соответствии с полученной величиной показателя ПЧР. В процессе ранжирования рисков определяются допустимые риски, которые можно принять при соответствующем уровне контрольных мер и недопустимые риски, которые требуют их снижения.

На следующем этапе анализа рисков группой экспертов проводится выбор необходимых предупреждающих действий. На основании анализа полученных данных составляется карта анализа опасностей, где указывается перечень операций, вывод о наличии потенциальной угрозы, описание предупреждающих действий.

Следующий этап предполагает определение критических контрольных точек (ККТ). Существуют различные инструменты для определения ККТ, одним из которых является дерево принятия решений. Дерево решений позволяет структурировать мыслительный процесс и обеспечивает единообразие анализа каждой стадии и операции технологического процесса. На основании анализа полученных данных по каждой операции составляется карта принятия решения для определения ККТ.

Каждая ККТ связана с параметрами, поддающимися измерению (давление, температура, время смешения), или сенсорными, например, результаты визуального наблюдения. Для каждой ККТ определяются и валидируются критические пределы.

Наличие ККТ и критических пределов предполагает мониторинг измерений выбранных параметров. Для каждой ККТ определяются наиболее эффективные методы измерений, устанавливается периодичность контроля, если контроль не может быть осуществлен непрерывно. Разрабатываются подтверждающие мероприятия полученных в результате мониторинга данных.

На заключительном этапе группа экспертов разрабатывает корректирующие действия при получении отклонений от критических пределов ККТ. Отклонение от установленного критического предела является признаком отказа и требует расследования основной причины отклонения. Для расследования отказа применяются различные инструменты анализа рисков, среди которых выделяются анализ видов и последствий отказов (FMEA) и анализ дерева ошибок (FTA). После проведения корректирующих действий необходимо подтвердить, что процесс надежный, а мониторинг достаточный, проведя дополнительный анализ рисков.

Управление рисками на стадии передачи технологии позволяет лучше изучить продукт и его технологический процесс, определить направление и приоритеты при технологическом трансфере, выбрать верное решение потенциальных проблем и улучшить процесс производства [1].

Настоящий алгоритм анализа рисков производства лекарственных препаратов на этапе технологического трансфера обеспечивает постоянное наблюдение за угрозами, мониторинг критических параметров и критических пределов, а также возможность своевременного внесения изменений для улучшения процесса производства и стратегии контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Risk management applications in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing. Ed. by A. Hamid Mollah, Mike Long, Harold S. Baseman. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2013. 416 p.

2. Technology transfer: an international good practice guide for pharmaceutical and allied industries. Ed. by Mark Gibson. – River Grove: DHI Publishing, LLC. 2005. 232 p.

3. The Quality Toolbox. Ed. by Nancy R. Tague. – Milwaukee: ASD Quality Press.2005. 560 p.

SUMMARY

THE ALGORITHM OF THE RISK ANALYSIS OF DRUGS PRODUCTION DURING TECHNOLOGY TRANSFER

Zaitsev S.A., 2nd postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

It is demonstrated the algorithm to analyze the risks of production of drugs on the stage of the technological transfer as a transitional stage between the development and commercialization of a product that allows to structure an approach to the study of the potential risks associated with the transfer and scaling process, to develop a reliable and reproducible technology, to determine appropriate control strategies.

Keywords: technology transfer, risk analysis, critical control points, corrective actions.

REFERENCES

1. Risk management applications in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing. Ed. by A. Hamid Mollah, Mike Long, Harold S. Baseman. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2013. 416 p.

2. Technology transfer: an international good practice guide for pharmaceutical and allied industries. Ed. by Mark Gibson. – River Grove: DHI Publishing, LLC. 2005. 232 p.

3. The Quality Toolbox. Ed. by Nancy R. Tague. – Milwaukee: ASD Quality Press.2005. 560 p.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Заливская А.В., студ. 4 курса

Руководитель: **Жилякова Е.Т.**, докт. фарм. наук, проф.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85, Российская Федерация

E-mail: angelina1428@mail.ru

Проведены исследования по поиску оптимального состава основы из производных целлюлозы для стоматологического геля, применяемого при лечении гингивита.

Ключевые слова: *стоматологический гель, гингивит, производные целлюлозы, вязкость.*

В настоящее время заболевания пародонта являются актуальной проблемой, которая имеет медицинскую и социальную значимость из-за большой распространённости. Нанося существенный вред здоровью,

они ухудшают качество жизни населения. По данным исследований, проведенных в г. Москва гингивит встречается преимущественно у лиц молодого возраста (до 25 – 30 лет). При обследовании школьников гингивит диагностирован у 69 % 10-летних, у 77 % 12-летних, у 87 % 15-летних. У взрослого населения наиболее часто (около 90 % случаев) встречается хронический катаральный гингивит [1]. Поэтому важным аспектом в лечении заболеваний пародонта является выбор вида лекарственного средства и оптимальной комбинации активных компонентов, входящих в его состав для обеспечения должного терапевтического эффекта. Широкое применение для лечения данной патологии получили гели. Гели имеют множество преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами: они длительное время сохраняют форму, без труда наносятся на поверхность слизистых оболочек и обеспечивают длительный контакт со слизистыми тканями. Учитывая вышесказанное, нами были проведены исследования по поиску оптимального состава основы для стоматологического геля, применяемого при лечении гингивита.

Экспериментальная часть

В качестве основ для стоматологического геля нами были изучены Na-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) марки КАМЦЕЛ-500 СТАНДАРТ и гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) марки TopMill® D clear 290.04. На первом этапе нами были приготовлены растворы Na-КМЦ в концентрациях от 1% до 7 % и ГПМЦ в концентрациях от 1 % до 1,5 % объемом по 50 мл. Для приготовления композиции Na-КМЦ точную навеску гелеобразующего компонента растворяли в 50 мл воды очищенной комнатной температуры при перемешивании с помощью мешалки в течение 5 минут и оставляли на сутки, также при комнатной температуре, для образования геля. [3] Комнатной температурой, в соответствии с ОФС 42-0031-07 «Правила пользования фармакопейными статьями» (ГФ XII), считается температура от +15 ^{0}C до +25 ^{0}C [2]. Для приготовления геля ГПМЦ точную навеску полимера растворяли в 50 мл горячей воды очищенной при интенсивном перемешивании с помощью магнитной мешалки, для освобождения раствора от пузырьков воздуха, в течение 5 минут, остужали и оставляли на сутки при комнатной температуре для образования геля [4]. В соответствии с ОФС 42-0031-07 «Правила пользования фармакопейными статьями» (ГФ XII), под горячей водой понимают воду с температурой от +80 ^{0}C до +90 ^{0}C [2].

Растворы Na-КМЦ в концентрациях 1-2% в течение первых 2-х недель представляют собой маловязкие однородные системы, обладающие свойством текучести, с низкой степенью прозрачности без запаха и вкуса. На 15 день появились посторонние включения, предположительно представляющие собой колонии грибов. Раствор Na-КМЦ в концентрации 3% с такими же органолептическими характеристиками в течение 1-ой недели стабилен, на 8 день появились аналогичные посторонние включения.

Растворы Na-КМЦ в концентрациях 4-5% в течение первых 3-х недель представляют собой вязкие, пластичные, упругие, обладающие хорошей намазываемостью, однородные гели, с низкой степенью прозрачности без запаха и вкуса. На 22 день появились посторонние включения, предположительно представляющие собой колонии грибов. Раствор Na-КМЦ в концентрации 6% с такими же свойствами в течение 2-х недель стабилен, на 15-й день появились посторонние включения.

Раствор Na-КМЦ в концентрации 7% в течение 1-ой недели представляет собой вязкий, пластичный, упругий, обладающий плохой намазываемостью, однородный гель с низкой степенью прозрачности без запаха и вкуса. На 8 день появились посторонние включения.

Растворы ГПМЦ в концентрациях от 1% до 2% являются стабильми в течении 5-ти недель, однако они отличаются органолептическими свойствами. Однако 1-1,2% растворы – это маловязкие, кристально прозрачные, однородные по консистенции, с плохим свойством намазываемости гели без запаха и вкуса, без включений пузырьков воздуха, а 1,5-2% растворы представляют собой вязкие, упругие, пластичные, кристально прозрачные, однородные по консистенции, липкие на ощупь, способные к намазываемости гели без запаха и вкуса, без включений пузырьков воздуха.

Намазываемость определяли нанесением тонкого слоя геля на кожу и делали заключение по визуальным и тактильным ощущениям. Установлено, что при концентрации Na-КМЦ от 4% до 6% и ГПМЦ от 1,5% до 2% образуется тонкая однородная пленка на коже, не скатывающаяся и не собирающаяся в складки со временем.

По данным можно судить о стабильности гелей Na-КМЦ и ГПМЦ по внешнему виду, по консистенции, вкусу и запаху. Из приведенных данных видно, что растворы с наибольшей концентрацией обладают

плохой намазываемостью. Оптимум намазываемости отмечен у геля Na-КМЦ в концентрациях 4-6% и у ГПМЦ в концентрациях 1,5-2%.

На следующем этапе исследования измерили вязкость приготовленных модельных смесей полимеров. Измерение вязкости гелевых основ осуществляли при помощи стеклянного капиллярного вискозиметра ВПЖ-2 с внутренним диаметром 1,31 мм, в соответствии со стандартной методикой общей фармакопейной статьи ГФ XII ОФС 42-0038-07 «Вязкость». [3] При измерении вязкости приготовленных растворов Na-КМЦ в концентрациях 1-7 % были получены следующие данные, которые представлены на рисунке 1.

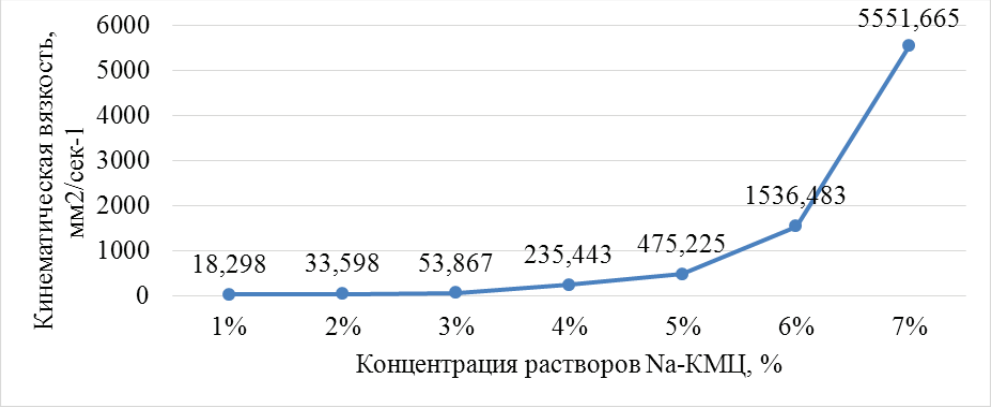


Рис. 1. Реологическая кривая растворов Na-КМЦ

Аналогичное исследование было проведено с растворами ГПМЦ в концентрациях 1-2%, данные представлены на рисунке 2.

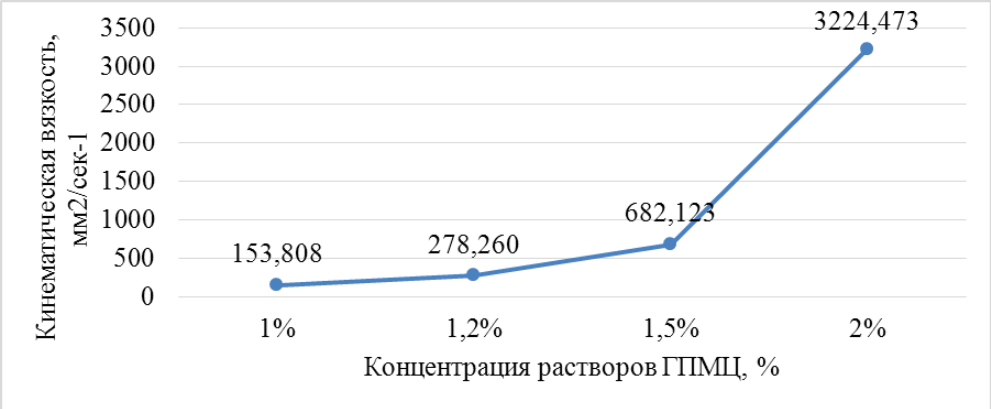


Рис. 2. Реологическая кривая растворов ГПМЦ

Из приведенных результатов измерения вязкости растворов полимеров совместно с наблюдениями за органолептическими показателями следует, что для растворов Na-КМЦ и ГПМЦ характерна прямо пропорциональная зависимость значений кинематической вязкости от концентрации полимера.

Выводы

В ходе исследования реологических свойств модельных смесей Na-КМЦ и ГПМЦ нами было выявлено, что оптимум намазываемости отмечен у геля Na-КМЦ в концентрациях 4-6% и у ГПМЦ в концентрациях 1,5-2%. Для данных полимеров характерна прямо пропорциональная зависимость значений кинематической вязкости от концентрации полимера. Полученные нами данные следует учитывать при разработке состава и технологии стоматологического геля для лечения гингивита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гингивит [Электронный ресурс]. – URL: http://www.pitermed.com/simptomy-bolezni/?cat=22&word=30438 (дата обращения – 9.09.2015).

2. Государственная Фармакопея СССР. XI изд., вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – стр. 18; 41-49.

3. Жилякова Е.Т., Попов Н.Н., Новикова М.Ю. и др. Изучение физико-химических и технологических характеристик натрий-карбоксиметилцеллюлозы с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой. Научные ведомости. 2011; 4: 146-148.

4. Чанг Джон Й. (US), Маковер Джошуа (US), Муни Кетан П. (US) и др. Повязка для слизистой ткани и способы ее применения. Патент России № 2505320. 2014. Бюл. №3.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF DENTAL GEL BASED ON CELLULOSE DERIVATIVES

Zalivskaya A.V., 4th year student

Belgorod National Research University

85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russian Federation

The research was conducted for finding the optimal composition of the basis of derivatives of cellulose for dental gel used in the treatment of gingivitis.

***Keywords**:* dental gel, gingivitis, sodium-carboxymethylcellulose (Na-CMC), gidroxipropilmetilzelluloza (HPMC), viscosity.

REFERENCES

1. Gingivitis [Electronic resource]. – URL: http://www.pitermed.com/simptomy-bolezni/?cat=22&word =30438 (date accessed – 9.09.2015).

2. State Pharmacopoeia of the USSR. XI ed., vol. 2. – M.: Medicine, 1990. – page 18; 41-49.

3. Zhilyakova E. T., Popov N. N. Study of physicochemical and technological characteristics of sodium-carboxymethylcellulose to create prolonged dosage forms with liquid dispersion environment. Scientific Bulletin. 2011; 4: 146-148.

4. Chang, John J. (US) Makower, Joshua (US), the Muni Ketan P. (US). Armband for mucosal tissue and methods of its application. Patent of Russia № 2505320. 2014. Bull. № 3.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА КОМБИНИРОВАННОГО ПОРОШКОВОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРЕПАРАТА САЛМЕТЕРОЛ + ФЛУТИКАЗОН, ДОЗИРОВКА 50 + 250 МКГ/ДОЗА

Иванов Н.А., асп. 3 года обучения

Руководитель: Маркова А.В., канд. техн. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail**:* nikita.ivanov@pharminnotech.com

Выбран состав и разработана технология производства комбинированного порошкового ингаляционного препарата салметерол + флутиказон, дозировка 50 + 250 мкг/доза. Показана зависимость выхода респирабельной фракции от количества микронизированной лактозы в ингаляционной композиции.

***Ключевые слова:** порошковый ингалятор, лактоза, салметерол, флутиказон, респирабельная фракция.*

Введение

Комбинированный препарат салметерол + флутиказон активно применяется для лечения таких заболеваний как бронхиальная астма и хроническя обструкционная болезнь легких [1]. Замечено, что применение данного препарата в форме порошкового ингалятора обладает рядом преимуществ перед традиционным дозированным аэрозольным ингалятором [2].

В настоящее время номенклатура ингаляционных препаратов, выпускаемых в РФ, весьма ограничена. На сегодняшний день отечественные предприятия не производят комбинированные препараты салметерола и флутиказона, поэтому разработка данного лекарственного средства весьма актуальна.

Целью данной работы является выбор состава и разаработка технологии производства комбинированного порошкового ингаляционного препарат салметерол + флутиказон, дозировка 50 + 250 мкг/доза.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Провести подбор состава комбинированного порошкового ингаляционного препарат салметерол + флутиказон, дозировка 50 + 250 мкг/доза;

2. Разработать и экспериментально обосновать технологию производства комбинированного порошкового ингаляционного препарат салметерол + флутиказон, дозировка 50 + 250 мкг/доза.

Материалы и методы

Сырье, использованное для приготовления экспериментальных смесей, отвечало требованиям соответствующих ФС, информация о нем представлена в таблице 1.

Таблица 1

ИНФОРМАЦИЯ О СЫРЬЕ

Наименование	Производитель	Серия	Годен до
Флутиказона пропионат (FP)	Crystal Pharma	U1096/1 13010	Апрель 2016
Салметерола ксинафоат (SX)	Aarti Industries Ltd	SX-13001(JM-01)-001	Январь 2017
Лактозы моногидрат: Lactohale 200 (LH200)	DFE Pharma	601934	Август 2016
Лактозы моногидрат: Inhalac 230 (In 230)	–	–	–
Микронизированная лактоза	ОАО «Фармацевтическая фабрика СПб»	–	Сентябрь 2016

Приготовление экспериментальных смесей осуществляли на на турбулентном смесителе Hosokawa 1L.

Приготовление микронизированной лактозы производилось на спиральной струйной мельнице 100 AS (Hosokawa, Германия) при давлении подающего воздуха 5 бар и давлении размольного воздуха 4 бар.

Фасовка порошка осуществлялась на фасовочной машине Omnidose с установленным модулем для наполнения блистеров (Harro Hofliger, Германия).

Определение показателей лекарственного препарата осуществлялась в соответствии с проектом ФСП.

Результаты и обсуждение

С целью подбора оптимального состава фармацевтической композиции было приготовлено несколько экспериментальных смесей на основе двух различных марок лактозы-носителя и с различным содержанием микронизированной лактозы (таблица 2). Микронизированная лактоза вводилась в состав композиции с целью увеличить выход респирабельной фракции [3].

Таблица 2

СОСТАВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СМЕСЕЙ

№ смеси	Описание состава смеси
1	In 230 + салметерол + флутиказон
2	In 230 + салметерол + флутиказон + 5% микронизированной лактозы
3	In 230 + салметерол + флутиказон + 10% микронизированной лактозы
4	In 230 + салметерол + флутиказон + 15% микронизированной лактозы
5	LH 200 + салметерол + флутиказон
6	LH 200 + салметерол + флутиказон + 5% микронизированной лактозы
7	LH 200 + салметерол + флутиказон + 10% микронизированной лактозы
8	LH 200 + салметерол + флутиказон + 15% микронизированной лактозы

Режим смешения был выбран следующий для данных смесей:

• Увеличение скорости смешения от 200 об/мин до 1600 об/мин с шагом 200 об/мин каждые 30 с.

• Смешение на скорости 1600 об/мин в течение 5 мин

• Уменьшение скорости смешения от 1600 об/мин до 200 об/мин с шагом 200 об/мин каждые 30 с.

Процесс смешения осуществлялся по следующей схеме: на первой стадии осуществлялось предварительное смешение лактозы-носителя и микронизированной лактозы, на второй добавляли в смесь действующие вещества [4].

Полученные смеси были расфасованы в блистеры и проанализированы по показателю респирабельная фракция. Данные в таблице представляют собой среднеарифметические значеня из пяти параллельных измерений. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

ЗАВИСИМОСТЬ РЕСПИРАБЕЛЬНОЙ ФРАКЦИИ СМЕСИ ОТ ЕЁ СОСТАВА

№ смеси	Респирабельная фракция, %		Требования ФСП	Заключение
	Салметерол	Флутиказон		
1	16±1,5	18±1,8	≥ 15 %	соответствует
2	19±0,9	21±1,2	≥ 15 %	соответствует
3	24±0,6	25±0,5	≥ 15 %	соответствует
4	22±1,2	21±1,1	≥ 15 %	соответствует
5	19±0,8	20±0,7	≥ 15 %	соответствует
6	23±0,5	23±0,5	≥ 15 %	соответствует
7	28±0,5	29±0,4	≥ 15 %	соответствует
8	27±1,3	27±1,5	≥ 15 %	соответствует

Анализируя полученные результаты можно выделить следующую закономерность: с увеличением количества микронизированной лактозы в смеси, респирабельная фракция постепенно повышается, что доказывает эффективность микронизированной лактозы как дезагрегирующего агента. Однако в смесях с содержанием микронизированной лактозы более 10% есть тенденция к снижению респирабельной фракции. Наиболее вероятно это связано с понижением сыпучести, что приводит к неполному удалению препарата из ингалятора.

Полученные результаты могут быть использованы для внедрения препарата в производство.

Выводы

1. Был проведен выбор состава комбинированного порошкового ингаляционного препарата салметерол + флутиказон, дозировка 50 + 250 мкг/доза. Наиболее оптимальной оказалась смесь №7 (LH 200 + салметерол + флутиказон + 10% микронизированной лактозы);

2. Была разработана технология производства комбинированного порошкового ингаляционного препарата салметерол + флутиказон, дозировка 50 + 250 мкг/доза, выбраны режимы измельчения сырья, приготовления композиции, фасовки смесей в блистеры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Newman S. Respiratory Drug Delivery: Essential Theory & Practice. RDD Online. Richmond, Virginia. 2009. – 388 p.

2. Crowder T.M, Donovan M.J. Science and technology of Dry Powder Inhalers. Controlled pulmonary delivery: Advances in delivery science and technology. New York: Springer. 2011; 204-205.

3. Zeng X.M., Martin G.P., Marriott C. et al. Lactose as a carrier in dry powder formulations: the influence of surface characteristics on drug delivery. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2001; Vol.90: 1423-1434.

4. Hertel M., Schwarz E., Littringer E. M. et al. Influence of fines on commercial lactose carriers and their dry powder inhalation performance. Drug Delivery to the Lungs 26. Edinburgh 2015.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND MANUFACTURING TECHNOLOGY OF COMBINED POWDER INHALATION PREPARATION SALMETEROL + FLUTICASONE, DOSAGE 50 + 250 MKG/DOSE

Ivanov N.A., 3th year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

The composition was chosen and the technology of production combined powder inhalation preparation salmeterol + fluticasone, dosage 50 + 250 mkg/dose was developed. Dependence of an exit of respirabelny fraction from amount of the micronized lactose in inhalation composition was shown.

Keywords: *dry powder inhaler, lactose, salmeterol, fluticasone, fine particle fraction.*

REFERENCES

1. Newman S. Respiratory Drug Delivery: Essential Theory & Practice. RDD Online. Richmond, Virginia. 2009. – 388 p.

2. Crowder T.M, Donovan M.J. Science and technology of Dry Powder Inhalers. Controlled pulmonary delivery: Advances in delivery science and technology. New York: Springer. 2011; 204-205.

3. Zeng X.M., Martin G.P., Marriott C. et al. Lactose as a carrier in dry powder formulations: the influence of surface characteristics on drug delivery. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2001; Vol.90: 1423-1434.

4. Hertel M., Schwarz E., Littringer E. M. et al. Influence of fines on commercial lactose carriers and their dry powder inhalation performance. Drug Delivery to the Lungs 26. Edinburgh 2015.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ИБУПРОФЕНА

Илхамова Н.Б., ассист.

Руководитель: **Джалилов Х.К**. докт.фарм.наук, проф.

Ташкентский фармацевтический институт,

100015, Ташкент, ул. Ойбека, 45, Республика Узбекистан

E-mail: holida_222@mail.ru

В статье приводятся результаты исследования биодоступности рекомендуемых таблеток на основе ибупрофена. Приведены данные по определению влияния различных факторов на скорость высвобождения активных веществ: объем и pH растворяющей среды, скорость вращения корзинки.

Ключевые слова*: тест растворения, биодоступность, вращающаяся корзинка.*

В условиях современной медицины и фармации большое значение при создании лекарственных препаратов уделяется таким фармакокинетическим параметрам, как биодоступность.

Биологическая доступность является объективной характеристикой терапевтической эффективности, так, как ценность лекарственного препарата в конечном итоге заключается в проявлении терапевтического эффекта. Одним из подходов к подтверждению биоэквивалентности разработных лекарственных форм является тест «растворение». Первым этапом определения растворимости является метод в экспериментах in vitro [1,2].

Экспериментальная часть

Цель настоящего этапа работы: определить биодоступность рекомендуемых таблеток на основе ибупрофена. В качестве обьекта исследования использовали таблетки «Ибупрофен-S», полученный по рекомендуемому нами составу и разработанной технологии.

Следует отметить, что на скорость высвобождения активного вещества оказывают различные факторы такие, как: используемые вспомогательные вещества, объем и pH растворяющей среды, скорость вращения корзинки.

Экспериментальные исследование по методу in vitro проводились на приборе «Вращающаяся корзинка», включенном в ГФXI.

Для разработки теста растворения были изучены влияния таких факторов, как объем и вид растворяющей среды, скорость вращения корзинки и pH. Для оценки растворения использовали USP 29 на приборе «ERWEKA» DT 6 (Германия), аппарат «вращающаяся корзинка», объем среды растворения от 500-1000 мл. Исследования начались изучением объема и pH растворяющей среды. Для этого эксперимента использованы растворяющие среды с различными значениями pH. В качестве нейтральной – вода очищенная, кислой – 0,1 н раствор хлористоводородной кислоты и щелочной – 0,1 н раствор гидроксида натрия. В экспериментальных исследованиях объем растворяющей среды был стандартный – 1000мл. На рис. 1 и 2 приведены полученные данные.

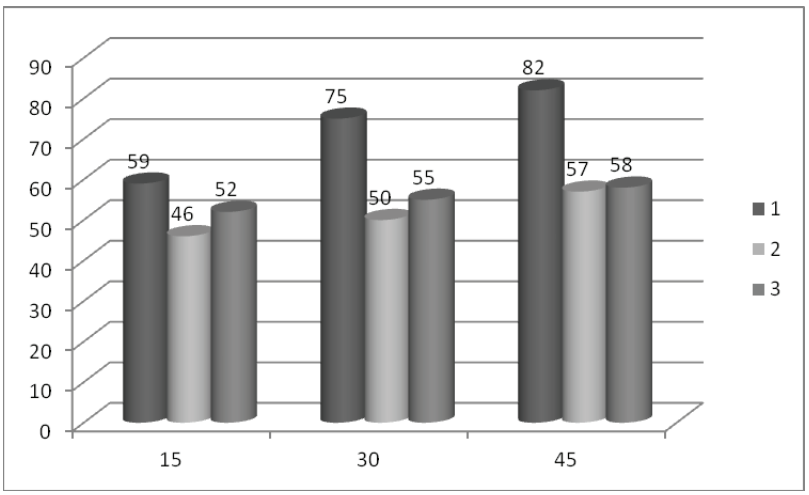


Рис.1. Высвобождение ибупрофена из таблеток «Ибупрофен-S»: 1 – нейтральная среда (вода очищенная); 2 – кислая среда (0,1 н раствор HCL); 3 –щелочная среда (0,1 н раствор NaOH)

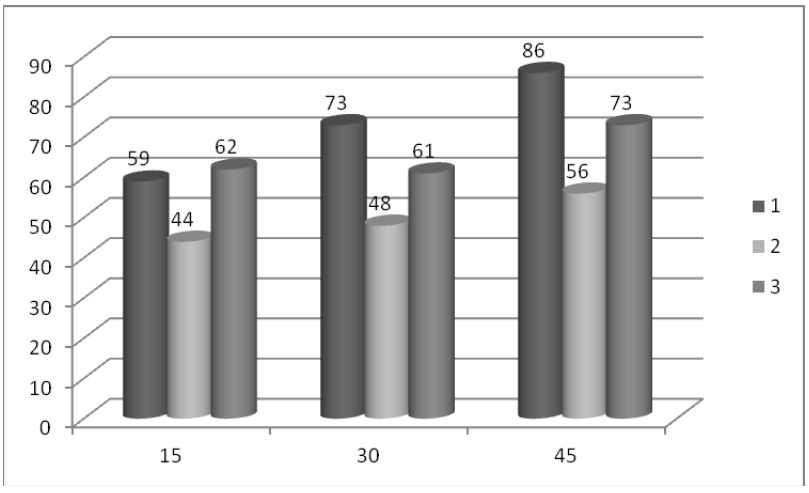


Рис. 2. Высвобождение парацетамола из таблеток «Ибупрофен-S»: 1 – нейтральная среда (вода очищенная); 2 – кислая среда (0,1 н раствор HCL); 3 – щелочная среда (0,1 н раствор NaOH)

На основании полученных результатов по изучению влияния pH среды на скорость растворения таблеток «Ибупрофен-S» для дальнейших исследований нами рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной.

Следующим этапом исследования явилось изучение интенсивности высвобождения биологически активных веществ в зависимости от скорости вращения корзинки. Растворение проводили при скоростях вращения корзинки 50-200 об/мин.

Количественное содержание действующих веществ определяли спектрофотометрическим методом. Для научного обоснования рациональной скорости вращения корзинки были рассчитаны антилогарифмы полученных значений. На рис. 4, 5 представлены полученные результаты исследования. Данные показали, что высвобождение активных веществ из таблеток «Ибупрофен-S» при различных скоростях вращения корзинки происходит интенсивно.

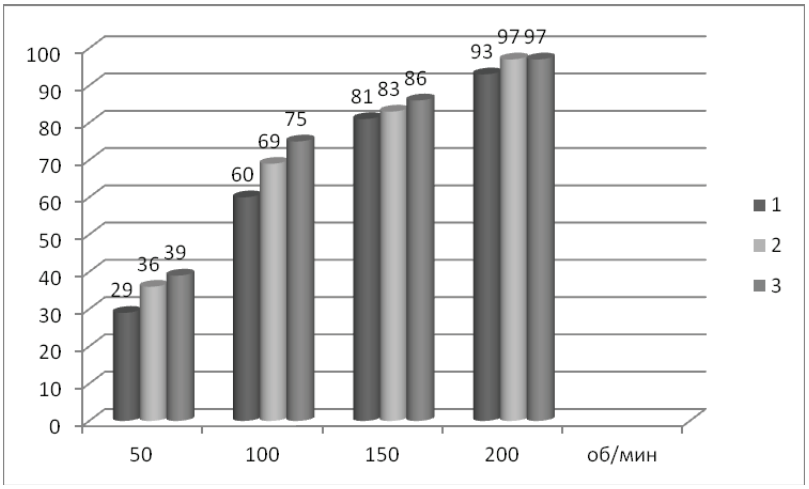


Рис. 3. Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на интенсивность высвобождения ибупрофена:
1 – скорость вращения корзинки 50 об/мин; 2 – скорость вращения корзинки 100 об/мин;
3 – скорость вращения корзинки 150 об/мин; 4 – скорость вращения корзинки 200 об/мин

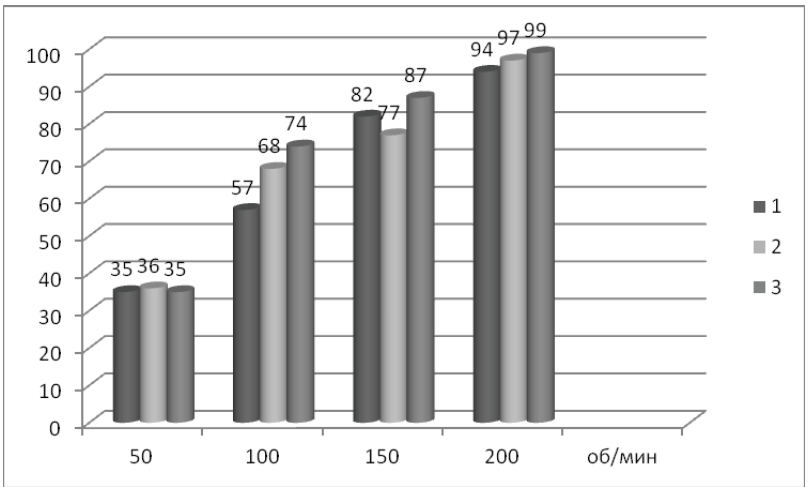


Рис. 4. Результаты изучения влияния скорости вращения корзинки на интенсивность высвобождения парацетамола:
1 – скорость вращения корзинки 50 об/мин; 2 – скорость вращения корзинки 100 об/мин;
3 – скорость вращения корзинки 150 об/мин; 4 – скорость вращения корзинки 200 об/мин

Выводы

Таким образом, по полученным результатам исследования установлена целесообразность использования в качестве растворяющей среды – воду очищенную в объеме 1000 мл. Оптимальная скорость вращения корзинки 100 об/мин. В подобных условиях наблюдается кинетика высвобождения активной субстанции по уравнению первого порядка.

Проведенные исследования показали, что на скорость высвобождения действующих веществ из таблеток оказывают влияние такие факторы имеющие место при проведении исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азимова И.Д., Теплякова Н.Г., Дорофеев В.Л. Тест «растворение» в оценке препаратов-дженериков омепразола. Фармация. 2009; 1: 9-11.

2. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Лутцева Т.Ю. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение». Хим.-фарм. журнал. – М., 2003; 1: 39-45.

SUMMARY

INVESTIGATION PHARMACOTECHNOLOGY ASPECTS ON THE BASED OF TABLETS IBUPROFEN

Ilkhamova N.B., assistant
Tashkent pharmaceutical institute,
100015, Tashkent, str. Oybek 45, Republic of Uzbekistan

This report presents the results of bioavailability studies recommended based on tablets of ibuprofen. Data are presented to determine the effect of various factors on the release rate of the active substances: volume and dissolution medium pH, rotation speed of the baskets.

***Keywords**:* test, dissolution, bioavailability, in vitro, medium speed, rotating basket.

REFERENCES

1. Azimova I.D., Teplikova N.G., Dorofeev V.L., Test «dissolution» in the evaluation of generic medicines omeprazole. Pharmacy. 2009; 1: 9-11. (in Russian)
2. Arzamasev A.P., Sadchikova N.P., Lutseva T.U. Comparative evaluation of the level of requirements to test «Dissolution». Chem-pharm journal. – M., 2003; 1: 39-45. (in Russian)

ПОЛУЧЕНИЕ НАСТОЙКИ ПСОРАЛЕНА ИНТЕНСИФИЦИРОВАННЫМ МЕТОДОМ ЭКСТРАКЦИИ

Исламова Г.Н., студ. 5 курса факультета фармации
Руководитель: **Келимханова С.Е.**, докт. фарм. наук, доц.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиарова
050012, г. Алматы, ул. Толе би, д.92, Республика Казахстан

E-mail: Banu_1993@mail.ru

Разработан интенсифицированный способ получения настойки псоралена с использованием электрогидравлического эффекта.

Ключевые слова: *лекарственные растения, псорален, настойка псоралена.*

Лекарственные растения, содержащие производные фурокумаринов- являются основными источниками получения препаратов фотосенсибилизирующего действия. Работы по созданию этой группы лекарственных препаратов проводились в ВНИИХТЛС (Россия), Институте химии растительных веществ (Узбекистан), где в качестве лекарственного сырья были использованы плоды пастернака посевного, плоды и корни псоралеи костянковой (ПК), семена амми большой. Установлено, что наибольшим фотосенсибилизирующим действием обладает псорален. Созданный в Институте химии растительных веществ (Узбекистан) псорален представляет собой смесь двух изомеров фурокумаринов – псоралена и ангелицина и выпускается в виде настойки псоралена, полученной методом простой мацерации 70% спиртом этиловым. Главным недостатками данного способа являются: длительность метода (время мацерации до 7 суток), неполное экстрагирование действующих веществ и, как следствие, низкая истощаемость сырья – только до 70%.

Экспериментальная часть

В качестве материала использованы плоды и корни псоралеи костянковой (ПК), произрастающей в Южном Казахстане. Методом получения выбран интенсифицированный способ с помощью электрогидравлического эффекта, который возникает в среде жидкости при пробое специально сформированным импульсным разрядом. Этот метод дает возможность преобразовать электрическую энергию непосредственно в механическую с КПД 90%. Электрические разряды создают условия для очень быстрого тече-

ния внутриклеточной диффузии, происходит частичное разрушение клеточных оболочек сырья и выход экстрактивных веществ увеличивается. Мы применили данный метод для получения настойки псоралена. В качестве экстрагента использовали 70 % этиловый спирт.

За счет неподеленной электронной пары на атоме кислорода между кислородом одной молекулы и водородом гидроксильной группы другой молекулы образуется межмолекулярная водородная связь. С помощью этой связи молекулы спирта группируются в цепочки. Вследствие этого экстрагент плохо проникает в поры ЛРС, и процесс настаивания длителен. Под воздействием электрогидравлического эффекта в экстрагенте происходят следующие процессы. На электродах накапливается разность потенциалов и между ними возникает электрическое поле. Молекулы спирта ориентируются по направляющим этого электрического поля. В них возникает дипольный момент, за счет чего молекулы спирта растягиваются. Происходит разрушение слабых межмолекулярных водородных связей и активация атома водорода гидроксильного радикала. В определенный момент, когда напряженность электрического поля достигает критического значения, происходит резкое увеличение удельной электрической проводимости спирта, и за очень короткий промежуток времени 10^{-8} с возникнет электрический пробой. Потеря электроизоляционной способности является обратимой, после чего восстанавливается межмолекулярные водородные связи, дипольный момент исчезает и молекула спирта сжимается. За счет сжатия и растяжения молекул экстрагента возникает гидроудары, которые воздействуют на ЛРС помещенное между электродами. Происходит разрушение клеточных стенок, а за счет разрыва водородных связей между молекулами спирта, экстрагент легче проникает внутрь клетки ЛРС. Вымывание экстрактивных веществ из клеток происходит во много раз быстрее, чем при обычном настаивании. Для проведения исследований была использована специальная установка, принципиальная схема которой приведена на рис. 1.



Рис. 1. Принципиальная схема установки для экстракции с помощью электрогидравлического эффекта

Установка работает следующим образом. С помощью симметричного мультивибратора создается импульсный ток требуемой частоты. Затем с помощью усилителя мощности достигается необходимая для пробоя мощность. Если это мощность достаточно велика, то с некоторой задержкой во времени происходит пробой промежутка в жидкости. В ходе эксперимента мы изучали влияние на скорость экстракции частоты импульсов, времени экстракции и расстояния между электродами.

Изучение влияния частоты разрядов:

1. В экстрактор загружали по 10 г измельченных плодов ПК, заливали 140 мл 70° спирта этилового (1:14) и экстрагировали 20 минут при расстоянии между электродами 10 мм с частотой разрядов 50, 70, 100 разрядов в минуту. Экстрактивную жидкость сливали и осветляли в холодильнике 48 часов при температуре 8-10°С. После чего настойку ПК отфильтровывали. В полученной настойке определяли содержание сухого остатка. Результаты эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ЧАСТОТЫ РАЗРЯДОВ НА ВЫХОД ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

№ опыта	Масса стакана m1	Масса стакана с настойкой после выпаривания m2	Масса сухого остатка m3=m1+m2	Содержание экстрактивных веществ в настойке %=m3*100/25
1	27,4291	27,9187	0,4896	2,1
2	25,8396	26,4145	0,5751	2,3
3	26,3689	26,9942	0,6253	2,5

2. Изучение влияния времени проведения процесса экстракции. В экстрактор загружали по 10 г измельченных плодов ПК, заливали 140 мл 70° спирта этилового и экстрагировали 20, 30, 40 минут при расстоянии между электродами 10 мм с частотой разрядов 70 разрядов в минуту. Экстрактивную жидкость

сливали и осветляли в холодильнике 48 часов при температуре 8-10 °С. После чего настойку ПК отфильтровывали. В полученной настойке определяли сухой остаток. Для этого 25 мл заливали в стакан и выпаривали в сушильном шкафу до постоянной массы при температуре 102± 0,5°С (табл. 2).

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ ЭКСТРАКЦИИ НА ВЫХОД ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

№ опыта	Масса стакана m1	Масса стакана с настойкой после выпаривания m2	Масса сухого остатка m3=m1+m2	Содержание экстрактивных веществ в настойке %=m3*100/25
1	24,8395	25,4145	0,6751	2,2
2	25,4202	26,0238	0,6036	2,4
3	25,8494	25,5244	0,6753	2,7

3. Изучение влияния расстояния между электродами. В экстрактор загружали по 10 г измельченных плодов ПК, заливали 140 мл 70 % спирта этилового и экстрагировали 20 минут при расстоянии между электродами 10, 20, 30 мм с частотой разрядов 70 разрядов в минуту. Экстрактивную жидкость сливали и осветляли в холодильнике 48 часов при температуре 8-10°С. После чего настойку ПК отфильтровывали. В полученной настойке определяли сухой остаток. Для этого 25 мл заливали в стакан и выпаривали в сушильном шкафу до постоянной массы при температуре 1020,5°С (табл. 3).

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ РАССТОЯНИЯ МЕЖДУ ЭЛЕКТРОДАМИ НА ВЫХОД ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

№ опыта	Масса стакана m1	Масса стакана с настойкой после выпаривания m2	Масса сухого остатка m3=m1+m2	Содержание экстрактивных веществ в настойке %=m3*100/25
1	25,8396	26,4145	0,5751	2,3
2	27,4278	27,9768	0,5490	2,2
3	25,4690	25,9941	0,5251	2,1

При проведении операции экстрагирования 40 минут при частоте импульсов 100 им/мин и расстоянии между электродами 30 мм мы получаем настойку с содержанием экстрактивных веществ 2,7%, которую после операции осветления разбавляем 70° этиловым спиртом до содержания экстрактивных веществ 2,1%.

Технологический процесс получения настойки из плодов ПК:

1. Измельчение сырья в микромельнице (РМ-1);
2. Приготовление настойки;
3. Приготовление экстрагента;
4. Экстрагирование;
5. Осветление и стандартизация настойки.

Выводы

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что с увеличением времени экстракции и количества импульсов в минуту выход экстрактивных веществ увеличивается. При времени экстракции 40 минут мы получаем 98% истощения сырья. А при увеличении расстояния между электродами выход экстрактивных веществ уменьшается. При получении настойки ПК при помощи электрогидравлического эффекта на ТОО «ФитОлеум» рекомендуется вести технологический процесс в одну загрузку при соотношении сырье – экстрагент 1:5, так как получение настойки в два этапа методом простой мацерации, как это делают на данный момент на предприятии, неэкономично. При данном соотношении сырье – экстрагент получаем тот же выход настойки, но при меньшем расходе сырья, что значительно сокращает затраты на готовый продукт и увеличивает производительность работы оборудования и снижает трудозатраты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения: учебное пособие под ред. Г.П. Яковлева. СПб.: СпецЛит, 2010 – 863 с.

2. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения. М.: Эксмо, 2012 – 389 с.

SUMMARY

GETTING TINCTURES PSORALEN INTENSIFY EXTRACTION METHOD

Islamova G.N., 5th year student

Asfendiyarov Kazakh National Medical University

92, Tole bi St., Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan

Development of a method for producing an intensified tinctures psoralen with electrohydraulic effect.

Key words: medicinal plants, psoralen, psoralen tincture.

REFERENCES

1. Pharmacognosy. Medicinal raw materials of plant and animal origin. Ed. GP Yakovlev. SPb.: SpetsLit, 2010 – 863 p. (in Russian).

2. Maznev N.I.. Highly effective medicinal plants. M .: Eksmo, 2012 – 389 p. (in Russian).

СОРБЦИОННАЯ ОЧИСТКА МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИТ

Кассу Е.М., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Еникеева Р.А**., канд. фарм. наук, ст. преп.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

E-mail: yelena.kassou@gmail.com

Приведена краткая характеристика современных технологий очистки медицинских газов. Рассмотрен вопрос о перспективности использования молекулярных сит из цеолита в качестве сорбционного наполнителя. Дана характеристика типов цеолита в зависимости от состава и диаметра пор. Рассмотрены подходы к классификации типов цеолитов в РФ и за рубежом. Указана целесообразность проведение дальнейших исследований, направленных на изучение сорбционной способности молекулярных сит цеолитов в зависимости от их состава, размера и формы кристалла, а также от диметра пор.

Ключевые слова: *газы медицинские, надлежащая фармакопейная практика, гармонизация требований к качеству лекарственных средств, молекулярные сита, цеолит.*

В медицине и фармации медицинским газам (МГ) отводится значительная роль. Они широко применяются в хирургии, криохирургии, анестезиологии и реаниматологии, пульмонологии, эндоскопии и др. Следует отметить, что высокоочищенные МГ используются не только в терапевтических целях, но и в клинических лабораторных исследованиях, медицинской микробиологии, на фармацевтическом производстве (например, при ампулировании ЛС) и т.д. Зачастую, операции, проведение которых не может обходиться без МГ, являются критическими для процесса в целом, и обуславливает требования к их качеству. Современные методы получения МГ (метод криогенной ректификации, короткоцикловой безнагревной и термальной адсорбции, мембранный и с помощью ионно-транспортных мембран) основаны на принципе разделения воздуха. Качество МГ во многом определяется степенью очистки воздуха от примесей, которая может быть основана на явлении фильтрации или адсорбции. Первичная очистка воздуха в воздухоразделительных установка осуществляется после его забора, с помощью мешочных фильтров из нейлона, полипропилена, полиэстера или цилиндрических из нержавеющей стали, алюминия, титана. Результатом первичной очистки является удаление пыли и механических включений. Вторичная очистка воздуха происходит на так называемых молекулярных ситах. Наполнителем молекулярных сит может быть перлитовый песок, силикагель технический, активный оксид алюминия, углерод или цеолит. Наполнители могут использоваться как отдельно, так и в комбинации.

Цеолит представляет собой кристаллический алюмосиликат, трехмерный каркас которого образован соединяющимися через вершины тетраэдрами оксидов алюминия и кремния ($[AlO_{4/2}]^-$ и $[SiO_{4/2}]^-$). Каждый тетраэдр создает отрицательный заряд каркаса, который компенсируется катионом (H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, NH^{+4} и др.),

в большинстве случаев способным к катионному обмену. Тетраэдры соединяются во вторичные структурные единицы, такие, как шестичленные кольца, пятичленные кольца, усеченные октаэдры и т. д. между которыми образуются каналы и полости.

Частицы цеолита размером от 1 до 10 мкм могут быть кристаллической, цилиндрической или округлой формы. Синтетический цеолит в форме порошка входит в состав биологически активных добавок к пище, стиральных порошков. Для очистки медицинских газов наиболее подходящими являются молекулярные сита из цеолита в форме гранул, сфер. Благодаря уменьшенному сопротивлению трения сферических частиц увеличивается эффективность адсорбции и срок эксплуатации фильтровального материала.

Применение цеолитов в качестве адсорбентов основано на их молекулярно-ситовых и ионообменных свойствах. Способность к обратимости процессов сорбции и десорбции различных газообразных веществ обусловливает их широкое применения в целях очистки медицинских газов. Поглощение той или иной примеси из газовой смеси происходит благодаря прохождению в адсорбционные полости частиц с диаметром меньшим, чем диаметр пор, а также благодаря способности кристалла поглощать соединения с высокой полярностью. Число атомов в замкнутом цикле связей определяет размер кольца, диаметр пор и лежит в основе классификации пор (табл.1) [1].

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОР КРИСТАЛЛОВ ЦЕОЛИТА

Тип пор	Число атомов в кольце	Диаметр пор, Å
Малые	8	4
Средние	10	5,5
Большие	12	7,5

Встречаются также цеолиты с порами, образованными нечетным числом атомов. Сверхбольшие поры образованы циклами из 14 и даже 18 атомов. В основу классификации, принятой в России, положено двухзначное обозначение – вначале указывается катион, преимущественно входящий в каркас цеолита (K, Na, Ca), а затем тип кристаллического каркаса молекулярного сита «А» или «Х» (рис.1). Если калиевая, магниевая или иная форма цеолита получена из натриевой, а катионный обмен проведен не полностью, то цеолит обозначают KNaA, MgNaA и т. д.



Тип «А»



Тип «Х»

Рис. 1. Типы кристаллического каркаса молекулярного сита цеолита

Классификация цеолитов в США и ряде других стран предусматривает указание определяющего размера цеолита, т.е. диаметра пор, затем указывают тип каркаса. Все названия цеолитов начинаются с аббревиатуры MS (Molecular Sieve). Соответствие типов цеолита в РФ и за рубежом и их характеристика приведены в таблице 2.

Таблица 2

СООТВЕТСТВИЕ ТИПА ЦЕОЛИТА И ЕГО ХАРАКТЕРИСТИК В РФ И ЗА РУБЕЖОМ

Типы цеолитов по классификации, принятой в РФ	Типы цеолитов по классификации, принятой в США	Диаметр пор, нм	Соединения, которые адсорбирует данный тип цеолита
KA	MS 3A	0,3	He, H_2O, NH_3
NaA	MS 4A	0.4	Ne, Ar, CO, CO_2, H_2O_2, N_2,O_2 Kr, CH_4, C_2H_6, CH_3OH, CH_3CI, C_2H_2, CS_2 и др.

Типы цеолитов по классификации, принятой в РФ	Типы цеолитов по классификации, принятой в США	Диаметр пор, нм	Соединения, которые адсорбирует данный тип цеолита
CaA	MS 5A	0.5	C_3H_8, n-C_4H_{10}, C_2H_5Cl, $_2H_5OH$, $C_2H_5NH_2$, CHF_2Cl CHF_3, и др.
NaX	MS 13X	0.8	SF_6,CHC_{l3}, $(CH_3)2CHOH$, C_3F_8,B_5H_9, CC_{l4}, $C_2F_2Cl_2$, C_6H_6, C_6H_5CH3, cyclo-C_5H_{12}, cyclo-C_6H_{14}, др.
CaX	MS 10X	0.8-1.0	1,3,5-Триэтилбензон и др.

Следует отметить, что на размер пор также влияет размер катиона, и его расположение. Так, катион расположенный вблизи «входного окна» поры, препятствует проникновению в нее молекул. При катионном обмене, в котором два катиона натрия замещаются один катион кальция, «входное окно» расширяется. В связи с этим цеолит NaA имеет диаметр пор – 0,4 нм, а цеолит CaA – 0,5 нм. Аналогичный обмен в цеолите типа X приводит к незначительному сужению «входного окна» поры [3, 4].

В отличие от других адсорбентов, таких как активированный оксид алюминия, цеолиты имеют высокий адсорбционную емкость при низком давлении, при этом эффективность адсорбции уменьшается с повышением температуры. Температурный предел, при котором цеолиты проявляют адсорбционную способность – 100°C, в то время как активированный оксид алюминия имеет температурный придел – 50°C.

Исследования, направленные на выявление зависимости сорбционной способности цеолита от формы, размеров, пористости и ионного состава кристаллов являются важными в контексте вопроса очистки медицинских газов от примесей. Так иранскими учеными в 2013 году были проведены исследования сравнения эффективности воздухоразделения технологии кратковременной безнагревной адсорбции (КБА) с помощью цеолита CaA и NaX. В эксперименте было показано, что использование цеолита типа NaX в качестве наполнителя молекулярного сита в установке КБА является наиболее предпочтительным и обеспечивает высокую степень очистки медицинского газа [2].

Вывод

Эффективность работы современных воздухоразделительных установок во многом обусловлена правильным выбором сорбента для очистки МГ от примесей. Молекулярные сита из цеолита являются одним из материалов выбора. Целесообразно проведение дальнейших исследований, направленных на изучение сорбционной способности молекулярных сит цеолитов в зависимости от их состава, размера и формы кристалла, а также от диметра пор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бушуев Ю.Г. Цеолиты. Компьютерное моделирование цеолитных мате-риалов. Иван. гос. хим.-технол. ун-т. Иваново. 2011; 10.

2. Mofarahi S., Shokroo E. Comparison of two pressure swing adsorption processes for air separation using zeolite 5A and zeolite 13X. Petroleum and Coal. 2013; 55(3): 216-225.

3. Sircar S., Myer A. Gas separartion by zeolites. Handbook of zeoite science and technology. USA, 2003; 5.

4. Yang R.T., Adsorbents: Fundamentals and applications. John Wiley & Sons, Inc. New Jersey. 2003; 158-160.

SUMMARY

MEDICAL GAS SORPTION PURIFICATION VIA MOLECULAR SIEVES

Kassu E.M., 1st year PhD student

S.M. Kirov Military Medical Academy;

6, Academic Lebedev st., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Brief description of modern purification technology of medical gases has been shown. An issue about the prospects of using of the zeolite molecular sieve as sorption filler has been considered. Characteristics of the zeo-

lite types in terms of composition and pore diameter have been given. Approaches to the classification of types of zeolites in Russia and abroad have been considered.

***Key words**: medical gases, good pharmacopoeial practices, harmonization of drug quality regulations, molecular sieves, zeolite.*

REFERENCES

1. Boushouev Y.G. Zeolites. Computer modeling of zeolite materials / Ivanov Chim.-tech Gov. University. 2011; 10 (in Russian).

2. Mofarahi S., Shokroo E. Comparison of two pressure swing adsorption processes for air separation using zeolite 5A and zeolite 13X. Petroleum and Coal. 2013; 55(3): 216-225.

3. Sircar S., Myer A. Gas separartion by zeolites. Handbook of zeoite science and technology. USA, 2003; 5.

4. Yang R.T., Adsorbents: Fundamentals and applications. John Wiley & Sons, Inc. New Jersey. 2003; 158-160.

ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГРАНУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Качалов А.К., студ. 3 курса

Руководитель: **Цветкова З. Е**., ассист.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

E-mail: 983464@bsu.edu.ru

Обоснована разработка комбинированной гранулированной лекарственной формы ноотропного действия с ресвератролом.

***Ключевые слова:** антиоксиданты, ноотропы, ресвератрол.*

По данным Всемирной организации здравоохранения более 20% людей в возрасте 60 лет и старше страдают психическими, нейрологическими и цереброваскулярными заболеваниями [1], самыми распространенными симптомами которых являются когнитивные нарушения (ухудшение высших психических функций – памяти, мышления, восприятия, речи, внимания). Важную роль в патогенезе данных заболеваний играют свободнорадикальное окисление, нарушения метаболизма и биоэнерегетических процессов в нейроне, а также нарушения в нейромедиаторных системах.

Антиоксидантная система играет важную роль в регуляции жизнедеятельности организма. Избыточная активация реакций свободнорадикального окисления представляет типовой патологический процесс, встречающийся при самых различных заболеваниях и повреждающих воздействиях на организм, среди которых нарушения мозгового кровообращения и нейродегенеративные заболевания различного генеза. Антиоксиданты либо связывают свободные радикалы, либо стимулируют антиоксидантную систему организма и, тем самым проявляют терапевтический эффект при патологических состояниях [5]. Исследования показывают, что применение 60-дневного курса лечения антиоксидантом оказывает положительное действие на астено-невротическую симптоматику у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга [3]. Ноотропы – средства, оказывающие специфическое позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга. Они улучшают умственную деятельность, стимулируют познавательные функции, обучение и память, повышают устойчивость мозга к различным повреждающим факторам. В настоящее время основными механизмами действия ноотропных средств считают влияние на метаболические и биоэнергетические процессы в нервной клетке и взаимодействие с нейромедиаторными системами мозга [4].

В результате клинических исследований и экспериментов на животных выделен также целый ряд дополнительных механизмов, вносящих свой вклад в ноотропную активность нейрометаболических стимуляторов. Ноотропы оказывают мембраностабилизирующее (регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках, стабилизация и нормализация структуры клеточных мембран), антиоксидантное (ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран),

антигипоксическое (снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии) и нейропротективное действие (повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза). Значительную роль играет улучшение микроциркуляции в головном мозге за счет оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов. Кроме того, ноотропы способствуют коррекции нарушений при паркинсонизме [4]. Использование комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с хронической ишемией головного мозга II стадии оказывает нормализующее и корригирующее действие на неврологический статус и когнитивную дисфункцию [6]. Комбинации препаратов с различным механизмом действия зачастую позволяют продлить и усилить положительный эффект проводимой терапии [2]. В настоящее время в терапии практикуется совместный прием препаратов антиоксидантов и ноотропов для лечения заболеваний головного мозга у пожилых людей.

Недостатки данного подхода:

1. Необходимость проходить лечение в стационаре, так как многие из препаратов вводятся парентерально.
2. Несоблюдение правил приема препаратов пожилыми пациентами, что снижает их терапевтический эффект.
3. Неудобства в использовании многих лекарственных форм.
4. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики в организме пожилого человека.

Вывод

Исходя из вышеизложенного, разработка состава и технологии лекарственного средства, обладающего комплексным антиоксидантным и ноотропным действием, является актуальной и перспективной.

Одной из эффективных антиоксидантных субстанций является ресвератрол – натуральный фенол, содержащийся в некоторых растениях и в красном вине.

При исследовании полезных свойств ресвератрола на животных моделях, были также получены данные о его положительном влиянии на возрастное снижение когнитивных функций [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Психическое здоровье и пожилые люди. Информационный бюллетень N°381.
2. Васенина Е. Е., Левин О. С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний возможности терапии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013; 3-4: 1.
3. Дума С. Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. Терапевтический архив. 2013;12: 100-105.
4. Регистр лекарственных средств России [сайт]. URL: http://www.rlsnet.ru/ (дата обращения – 09.01.2016).
5. Чекман И. С. и др. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект. Український медичний часопис. 2014; 1: 99.
6. Шульгинова А. А., Ласков В. Б., Быстрова Н. А. Динамика клинической картины и иммунометаболических показателей при хронической ишемии головного мозга при сочетанном курсовом использовании ноотропных и антиоксидантных препаратов . Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье. 2015; 1: 3-5.
7. Шушляпін О. І. Болезнь Альцгеймера: есть надежда! 2015; 3.

SUMMARY

RATIONALE FOR THE DEVELOPMENT OF COMBINED GRANULAR NOOTROPIC DRUGS

Kachalov A. K., 3 year student
Belgorod State National Research University;
85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russian Federation

The rationale was done for the development of the combined granular nootropic drugs with resveratrol.

Keywords: antioxidants, nootropics, resveratrol.

REFERENCES

1. WHO. Mental health and the elderly. Fact sheet № 381.
2. Vasenina E.E., Levin O.S. Oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, treatment options. Current therapy in psychiatry and neurology. 2013; 3-4: 1.
3. Duma S.N. Features of antioxidant therapy for fatigue and cognitive deficits in older patients with chronic cerebral ischemia. Therapeutic archive. 2013; 12: 100-105.
4. Register of medicines Rossii® [site]. URL: http://www.rlsnet.ru/ (date accessed – 09.01.2016).
5. Chekman J.S. et al. Antioxidants: clinical and pharmacological aspects // Ukrainsky medichny Journal. 2014; 1: 99.
6. Shulginova A.A., Laskov V.B., Bystrov N.A. Dynamics of clinical indicators and immunometabolic in chronic cerebral ischemia in the combined use of kursovom neuroprotective and antioxidant drugs // Kursk scientific-practical herald of Man and his health. 2015; 1: 3-5.
7. Shushlyapin O. I. Alzheimer's disease: there is hope! 2015; 3.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ НАСТОЙКИ ИМБИРЯ

Кедало В.А., студ. 5 курса
Руководители: **Хишова О.М**., докт. фарм. наук, проф.,
Дубашинская Н.В., канд. фарм. наук, **Щербинин И.Ю**., канд. биол. наук,
Витебский государственный медицинский университет
210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Республика Беларусь

E-mail: olg.khishova@yandex.ru

Разработана технология получения настойки имбиря методами дробной мацерации и перколяции. Проведена стандартизация полученных настоек по показателям описание, относительная плотность, содержание этанола, сухой остаток.

Ключевые слова: *имбирь лекарственный, мацерация, перколяция.*

В медицине имбирь лекарственный применяется при расстройствах пищеварения, плохом аппетите, метеоризме, задержки мочеотделения, хроническом энтерите, отеках, ревматизме, ангине (полоскание), головной боли, бронхиальной астме.

С целью расширения номенклатуры лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья нами предлагается настойка имбиря.

Настойки как лекарственная форма характеризуются доступностью, широким спектром действия, низкой токсичностью и несложностью производства.

Следовательно, актуальным является разработка технологии получения настойки имбиря лекарственного для лечения расстройств пищеварения, а также использования её для полосканий при ангине как противовоспалительное средство.

Экспериментальная часть

Для получения настойки имбиря было использовано два метода дробная мацерация и перколяция. В качестве экстрагента был выбран спирт этиловый 70%. Настойки получали в соотношении 1:5.

Для получения настойки имбиря методом дробной мацерации измельченное сырье загружали в мацерационный бак и заливали первой порцией экстрагента, настаивали 24 часа, сливали первую порцию извлечения, сырье заливали второй порцией экстрагента и настаивали 4 часа. Сливали вторую порцию извлечения. По этой же схеме проводили еще два настаивания. Полученные извлечения объединяли, отстаивали и фильтровали.

Для получения настойки имбиря методом перколяции измельченное сырье намачивали равной порцией экстрагента, загружали в перколятор и заливали экстрагентом до состояния «зеркала». Настаивали 24 часа. Проводили собственно перколяцию до получения 5 объемных частей настойки по отношению к массе загруженного в перколятор сырья. Проводили очистку полученного извлечение путем отстаивания и фильтрации.

Проводили оценку качества полученных настоек по показателям: описание, относительная плотность, содержание этанола, сухой остаток. Результаты оценки качества настоек имбиря представлены в таблице 1.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА НАСТОЕК ИМБИРЯ

Наименование показателя качества	Настойка имбиря, полученная методом дробной мацерации	Настойка имбиря, полученная методом перколяции
Описание	Прозрачная жидкость желтого цвета с характерным запахом и жгучим вкусом	Прозрачная жидкость желтого цвета с характерным запахом и жгучим вкусом
Относительная плотность	0,875	0,874
Содержание этанола	69,00%	69,64%
Сухой остаток	1,7%	2,2%

Настойки имбиря, полученные методами дробной мацерации и перколяции, соответствовали требованиям [1] (табл. 1).

Выводы

Разработаны способы получения настойки имбиря методом дробной мацерации и методом перколяции. Проведена оценка качества полученных настоек в соответствии с требованиями [1] по показателям описание, относительная плотность, содержание этанола, сухой остаток. Оба предложенных способа позволили получить настойки, соответствующие по качеству фармакопейным требованиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): В 2 т. Т.1 Общие методы контроля лекарственных средств: под общ. ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: «Победа», 2012; 1220 с.

SUMMARY

THE TECHNOLOGY OF GINGER TINCTURE

Kedalo V. A., stud. 5 of course
Vitebsk state medical University;
27 Frunze Ave, Vitebsk, 210023, Republic Belarus

The technology of ginger tincture by methods of fractional maceration and percolation was developed. Standardization of tinctures obtained on indicators like: description, relative density, ethanol content, dry residue.

Keywords: Zingiber officinale, maceration, percolation

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. Vol. 1 Molodechno: Printing House «Victory», 2012: 1220 p.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» В ОЦЕНКЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Короткова Л.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* korotkova.lyubov@pharminnotech.com

Обоснована актуальность использования теста «Растворение» для оценки эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств при их государственной регистрации.

Ключевые слова: *воспроизведенные лекарственные препараты, тест сравнительной кинетики растворения, эквивалентность.*

В настоящее время из-за сложившейся финансовой ситуации в Российской Федерации значение прироста рынка стало стремительно падать: в 2014 прирост упал до 10%, а в третьем квартале 2015 года стал отрицательным (-2%) [1, 2, 3].

Тем не менее, основной вклад в развитие Российского рынка вносят воспроизведенные лекарственные препараты (ЛП). На долю импортируемых препаратов приходится 52%, отечественных – 15% [4]. Значительный объем воспроизведенных ЛП на рынке обусловлен тем, что такие препараты более доступны по цене по сравнению с оригинальными препаратами, и поэтому составляют им конкуренцию. Кроме этого, в соответствии с Постановлением Правительства РФ №865 от 29.10.2010 «О государственном регулировании цен на ЛП, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП» цена каждого последующего воспроизведенного ЛП должна быть ниже на 5% от предыдущего [5].

Воспроизведенный ЛП должен соответствовать оригинальному препарату по критериям качества, безопасности и эффективности. При регистрации таких препаратов необходимо подтверждение их биоэквивалентности оригинальному препарату, которое проводится методом *in vivo*.

В федеральном законе №61 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» даются следующие определения оригинальным и воспроизведенным ЛП, а также исследованию биоэквивалентности:

Оригинальный лекарственный препарат – ЛП, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований ЛП, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) ЛП, срок патентной защиты – 20 лет.

Воспроизведенный лекарственный препарат – ЛП, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и оригинальный ЛП, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого оригинальному ЛП подтверждена соответствующими исследованиями.

Исследование биоэквивалентности ЛП – вид клинического исследования ЛП, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, количества ЛП, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного ЛП в определенных лекарственной форме и дозировке, соответствующих форме и дозировке оригинального ЛП [6].

Согласно современной нормативной документации ВОЗ, FDA, EMA некоторые воспроизведённые ЛП (дженерики) могут быть зарегистрированы на основании данных теста сравнительной кинетики растворения и процедуры биовейвер, что существенно сокращает время и стоимость проводимых испытаний [7].

В Российской Федерации испытания сравнительной кинетики растворения *in vitro* применяются для оценки эквивалентности разных дозировок одного и того же дженерика, а также представляются при регистрации дженериков [8].

В соответствии с Методическими рекомендациями, тест сравнительной кинетики растворения проводится параллельно для испытуемого препарата и препарата сравнения (оригинального препарата). Испытание проводится при температуре 37 ± 0,5°С при трёх значениях pH 1,2; 4,5; 6,8, которые создаются 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной, ацетатным и фосфатным буферными растворами, которые должны быть приготовлены согласно Государственной Фармакопее.

Отбор проб производится по трём точкам: 15, 30 и 45 мин. В интервале 15 мин должно высвободиться от 0 до 20% активного вещества, за 30 минут – 30-60% активного вещества, а по истечении 45 минут – более 85%. Количество высвободившегося активного вещества определяется методом, указанным в соответствующей нормативной документации [9].

Таким образом, определение биоэквивалентности с помощью «Теста сравнительной кинетики растворения» имеет высокую актуальность и может претендовать на альтернативный метод установления эквивалентности препаратов при государственной регистрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтический рынок России [Электронный ресурс] – М.: DSM-group, 2013. – 71 с. – URL: http://dsm.ru/docs/analytics/dsm_report2013.pdf (дата обращения – 10.01.2016).

2. Фармацевтический рынок России [Электронный ресурс] – М.: DSM-group, 2013. – 1 с. – URL: http://dsm.ru/news/214/ (дата обращения – 10.01.2016).

3. Современное состояние и перспективы развития Российской Фармацевтической промышленности [Электронный ресурс] – Внешэкономбанк: Департамент стратегического анализа и разработок, 2012. – 27 с. – URL: http: //www.veb.ru/common/ upload/files/veb/analytics /fld /20120816 pharma.pdf (дата обращения – 10.01.2016).

4. Третьякова Е.А. Шилова Е.В. Состояние и перспективы инновационного развития российской фармацевтической промышленности. ФГБОУ «Пермский национальный исследовательский университет». 2012. – 2 с.

5. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.10.2010 г №865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов»: [постановление принято Гос. Думой 29 октября 2010 г.: по состоянию на 15 сентября 2015 г.]

6. Федеральный закон от 12.04.10 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: [федер. закон: принят Гос. Думой 24 марта 2010 г.: по состоянию на 10 января 2016 г.]

7. Раменская, Г.В. Шохин И.Е. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации. Методы синтеза и технология производства лекарственных средств. 2009; 9: 31-32.

8. Руководство по экспертизе лекарственных средств: ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» / под общ. ред. А.Н. Миронова. – Том 1. – М.: Гриф и К, 2013. – 328 с.

9. Руководство по экспертизе лекарственных средств: ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» / под общ. ред. А.Н. Миронова. – Том 3. – М.: Полиграф-Плюс, 2014. – 344 с.

SUMMARY

APPLICATION OF «DISSOLUTION» TEST IN THE ASSESSMENT OF EQUIVALENCE OF GENERIC DRUGS

Korotkova L.V., 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The urgency of the application of «Dissolution» test for assessing the equivalence of generic drugs for their state registration.

Keywords: generic drugs, comparative dissolution kinetics test, equivalence.

REFERENCES

1. Russian pharmaceutical market [Electronic resource] – M.: DSM-group, 2013. – 71 p. – URL: http://dsm.ru/docs/analytics/dsm_report2013.pdf (date accessed – 10.01.2016).

2. Russian pharmaceutical market [Electronic resource] – M.: DSM-group, 2015. – 1 p. – URL: http://dsm.ru/news/214/ (date accessed – 10.01.2016).

3. Current state and prospects of development of the Russian pharmaceutical industry [Electronic resource] – Vnesheconombank: the Department of Strategic Analysis and Development, 2012. – 27 p. – URL: http://www.veb.ru/common/upload/files/veb/analytics/fld/20120816pharma.pdf (date accessed – 10.01.2016).

4. Tretyakova, E.A. State and prospects of innovative development of the Russian pharmaceutical industry / E.A. Tretyakova, E.V. Shilova // FGBOU «Perm National Research University». – 2012. – 2 p.

5. The decision of the Government of the Russian Federation of 29.10.2010 №865 «On state regulation of prices for medicines included in the list of vital and essential medicines» [Government action was taken on 29 October 2010.: as of September 15, 2015]

6. Federal law from 12.04.10 №61 «On Circulation of Medicines» [Feder. Law: The Government adopted on 24 March 2010 .: as of January 10, 2016]

7. Ramenskaya G.V. Modern approaches to the evaluation of generic drugs in their registration. Methods of synthesis and technology of production of medicines. 2009; 9: 31-32.

8. Guidelines for the examination of drugs: the State Organization «Scientific Centre of Expertise of Medical Application» under total. Ed. A.N. Mironov. – Vol 1. – M .: Grif i K, 2013. – 328 p.

9. Guidelines for the examination of drugs: the State Organization «Scientific Centre of Expertise of Medical Application» / under total. Ed. A.N. Mironov. Vol 3. M .: Grif i K, 2014; 344 p.

ВЫБОР СОСТАВА ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЭФИРА КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Крамаренко П.С., магистрант 1 года обучения,
Шадрин А.А., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Флисюк Е.В.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

***E-mail*:** kramarenko.polina@pharminnotech.com; aleksey.shadrin@pharminnotech.com

Выбран оптимальный состав пленочного покрытия для таблеток-ядер, содержащих субстанции рамиприла и лерканидипина. Для исследования стабильности были проведены тесты на гигроскопичность, а также изучены адгезивные свойства покрытий.

Ключевые слова: *комбинированные препараты, пленочное покрытие, гигроскопичность, адгезия.*

Наиболее перспективными из всех существующих видов покрытий (дражированные, пленочные и прессованные) являются пленочные покрытия. Они представляют собой тонкую оболочку (толщина – не более 0,2 мм), которая образуется в результате высыхания раствора пленкообразующего вещества, нанесенного на поверхность пеллеты, таблетки или гранулы.

Пленочные покрытия имеют целый ряд преимуществ по сравнению с другими видами покрытий. Они позволяют локализовать лекарственное вещество в определенном отделе желудочно-кишечного тракта, получать таблетки с контролируемым высвобождением лекарственного вещества, незначительно увеличивают массу и объем таблеток (всего на 3-5%); сохраняют их первоначальные геометрические параметры и форму [3].

Целью данного исследования является выбор эффективного пленочного покрытия для таблеток-ядер, содержащих субстанции рамиприла и лерканидипина. Рамиприл представляет собой белый или почти белый порошок, мало растворим в воде; вследствие возможности его деструкции гидролизом важно минимизировать контакт субстанции с влагой [2]. Лерканидипин – порошок желтого цвета, практически не растворим в воде; под действием света возможно протекание различных фотохимических реакций [1].

Экспериментальная часть

При выборе состава пленочного покрытия необходимо учитывать характер поверхности покрываемых таблеток, свойства субстанций, входящих в состав таблеток-ядер, и технологические характеристики самих таблеток-ядер, которые определяют целевое назначение оболочки. Рамиприл подвержен гидролизу, а в лерканидипине под действием света возможно протекание ряда фотохимических реакций, поэтому первичная функция пленочного покрытия – защита от влаги и света.

При разработке технологии покрытия также учитывается такой показатель, как гигроскопичность таблеток. Поскольку рамиприл чувствителен к влаге, то для изучения гигроскопичности были получены таблетки-ядра, содержащие только этот АФИ. Они были произведены на таблеточном прессе CAMBCAVI C&C600B и проанализированы по основным показателям качества: внешний вид (круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, диаметр 7 мм, радиус кривизны 0,9 Д), прочность на излом (6 кгс), прочность на истирание (0,28 %), распадаемость (11 мин) и растворение (98,6% за 45 мин).

Данные таблетки-ядра были покрыты тремя различными пленочными оболочками следующих составов:

1. Поливиниловый спирт (ПВС), титана диоксид, полиэтиленгликоль, тальк, железа оксид желтый.

2. Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), тальк, титана диоксид, железа оксид желтый.
3. ГПМЦ, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), тальк, титана диоксид, железа оксид желтый.

Процесс нанесения покрытия проводился в коатере МТС-1 при одинаковых технологических параметрах:
– температура входящего воздуха: 60-65 °С
– температура выходящего воздуха: 40-45 °С
– скорость барабана: 6-8 об/мин
– скорость подачи пленкообразующей суспензии: 5-10 мл/мин
– давление на форсунку: 0,4 МПа
– поток воздуха создаваемый вентилятором: 5-8 м^3/ч
– температура в слое: 33-36 °С
– процент нанесения оболочки: 3 %

Полученные таблетки были проанализированы на гигроскопичность: образцы помещали в эксикатор и измеряли прирост массы в течение двух суток в присутствии воды. Результаты этого исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЯ ПРИРОСТА МАССЫ

Покрытие	Прирост массы, %				
	1 час	6 часов	12 часов	24 часа	48 часов
1	0,05	0,25	1,3	1,7	2,3
2	0,03	0,41	1,5	1,9	2,5
3	0,01	0,22	1,3	1,6	2,1

Анализ данных, приведенных в таблице 1, показал, что наилучшие результаты были получены при использовании пленочного покрытия на основе ГПМЦ с ГПЦ.

Прилипание пленки к поверхности объясняется степенью смачивания поверхности жидким пленкообразующим веществом и его адсорбцией на твердой поверхности. Смачиваемость характеризуется значением краевого угла смачивания, который рассчитывается по формуле:

$$\cos\theta = \frac{(d/2)^2 - h^2}{(d/2)^2 + h^2},$$

где d – диаметр основания капли суспензии на поверхности таблетки, мм; h – высота капли суспензии на поверхности таблетки, мм.

Поскольку лерканидипин практически нерастворим в воде и обладает плохой смачиваемостью, то были получены таблетки-ядра, содержащие только этот АФИ, с диаметром 7 мм и радиусом кривизны равным 0,9 Д. Данные таблетки были проанализированы на смачиваемость поверхности. Результаты этого исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРАЕВОГО УГЛА СМАЧИВАНИЯ

Покрытие	Краевой угол смачивания	
	cosθ	θ, °
1	0,24330	75,92
2	0,15076	81,33
3	0,30811	72,05

Анализ полученных данных показал, что при использовании покрытия на основе ГПМЦ и ГПЦ поверхность таблетки обладает наибольшей смачиваемостью, и, следовательно, большей возможностью к адгезии.

Выводы

По результатам исследований на гигроскопичность и адгезивным свойствам наиболее подходящим пленочным покрытием оказалось покрытие на основе смеси гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fiori J., Gotti R., Cavrini V. Investigation on the photochemical stability of lercanidipine and its determination in tablets by HPLC–UV and LC–ESI–MS/MS : Article in Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006; 176-181.

2. Дмитриева, Е.В. Разработка технологии получения твердой лекарственной формы рамиприла: автореферат диссертации на соискание уч. степени канд. фарм. наук: 14.04.01 : защищена 09.04.12 / Дмитриева Елена Владимировна. – М., 2012. – 24 с.

3. Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. и др. Технология лекарств промышленного производства. Ч. 1. – Винница : Нова Книга, 2014; 696 с.

SUMMARY

SELECTION OF COATING FORMULATION IN THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF TWO-LAYER COATED TABLETS

Kramarenko P.S., 1st year Master's degree student
Shadrin A.A., 2th year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The suitable optimal composition of coating film for tablet cores containing substances of ramipril and lercanidipine has been selected. For stability studies tests on hygroscopicity were carried out and adhesive properties of coating films were studied.

Keywords: combination drugs, film coating, hygroscopicity, adhesion.

REFERENCES

1. Fiori J., Gotti R., Cavrini V. Investigation on the photochemical stability of lercanidipine and its determination in tablets by HPLC–UV and LC–ESI–MS/MS : Article in Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006; 176-181.

2. Dmitrieva, E.V. Development of the technology for solid dosage form of ramipril: thesis abstract on competition of a scientific degree of the candidate pharm. Sciences: 14.04.01 : protected 09.04.12 / Dmitrieva Elena Vladimirovna. – M., 2012. – 24 p.

3. Chueshov V.I., Gladuh E.V., Saiko I.V. Technology of industrial production of medicines : a textbook for students. Part 1. – Vinnitsa : Nova Book, 2014. – 696 p.

ВЛИЯНИЕ pH НА СТАБИЛЬНОСТЬ ПИГМЕНТОВ ИЗ ПАНЦИРЯ ЗЕЛЕНЫХ МОРСКИХ ЕЖЕЙ

Криштопина А.С., мл. науч. сотр.
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук
ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»
188663, Санкт-Петербург, г.п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245, Российская Федерация

E-mail: annakrishtopina@list.ru

Проанализирована субстанция биснафтазарина, выделенная из панциря зеленых морских ежей *Strongylocentrotus droebachiensis* в растворах с различным значением pH при использовании метода жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (LC-MS). Показано, что целевой компонент этилиден-6,6'-бис(2,3,7-тригидроксинафтазарин) стабилен в сильнокислых растворах.

Ключевые слова: *зеленый морской еж, биснафтазарин, LC-MS.*

Введение

Гидробионты, в том числе и морские ежи, являются богатым источником биологически активных соединений. По технологии, разработанной в Санкт-Петербургском Институте Фармации, был выделен ком-

плекс пигментов из панциря морских ежей, содержащий спинохром и биснафтазарины. Данный комплекс показал высокую фармакологическую активность в экспериментах *in vitro*: антиоксидантную [1] и *in vivo*: антиаллергическую [2], антидиабетическую [3], противовоспалительную.

Последовательная очистка пигментов привела к получению субстанции с преимущественным содержанием этилиден-6,6'-бис(2,3,7-тригидроксинафтаза-рина). Цель исследования заключалась в изучении стабильности данной субстанции, в растворах с различным значением pH для дальнейшего создания на ее основе лекарственного препарата, применяемого в офтальмологии.

Экспериментальная часть

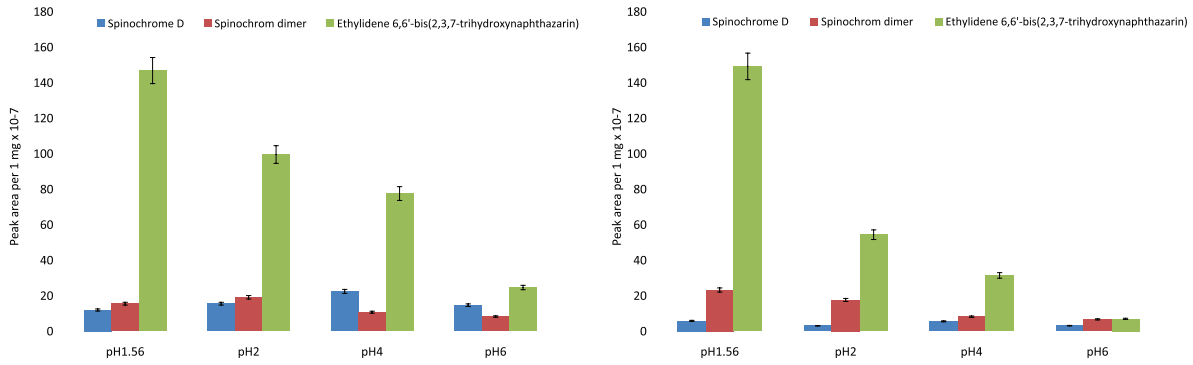
Объектом исследования служила субстанция биснафтазарина, выделенная из панцирей зеленых морских ежей *Strongylocentrotus droebachiensis*.

Для изучения стабильности готовили серию растворов биснафтазарина с концентрацией 0,051 мг/мл в растворах со значением pH – 1,56, 2,00, 4,00 и 6,00. Растворы анализировали методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (LC-MS).

Условия LC-MS – анализа: прибор Waters Acquity UPLC® 2.9.0 с Thermo Scientific QExactive Orbitrap MS 2.5 детектором, оснащенным heated electrospray ionization (HESI) источником и с Photo Diode detector. Масс-спектрометрию проводили в режиме регистрации отрицательных ионов $[M-H]^-$. Разделение проводили на хроматографической колонке Acquity UPLC® BEH phenyl 130Å, 1.7 µm (2.1 x 100 mm) в градиенте ацетонитрил – 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде. Перед вводом все образцы фильтровали с помощью шприца через фильтр-насадку диаметром 4 mm, диаметр пор 0.2 µm. Объем вводимой пробы – 5 µl, температура колонки 40ºC. Результаты анализов обрабатывались в программе Thermo Xcalibur software 3.0.63.

Результаты и обсуждения

На основании данных предварительных экспериментов, установили, что в растворах с pH > 8 наблюдаются необратимые химические изменения. В связи с тем, что планируется использовать пигменты для создания лекарственного препарата для закапывания в глаза, решено было более детально изучить состав растворов пигмента при следующих значениях pH – 1,56, 2,00; 4,00 и 6,00. В результате LC-MS-анализа в субстанции биснафтазарина идентифицированы этилиден-6,6'-бис(2,3,7-тригидроксинафтазарин), спинохром D и димер спинохромов. Следует отметить, что основным пигментом в образцах являлся этилиден-6,6'-бис(2,3,7-тригидроксинафтазарин). Относительное содержание пигментов в образцах, приготовленных при различных pH рассчитывали по площадям пиков хроматограмм по общему ионному току (TIC) (рисунок 1).



а б

Рис. 1 Относительное содержание пигментов в образцах, приготовленных при различных pH: а – свежеприготовленные растворы, б – после двухдневного хранения

Согласно данным, представленным на рисунке 1, можно сделать заключение, что этилиден-6,6'-бис(2,3,7-тригидроксинафтазарина) стабилен в растворе с pH 1,56. С увеличением значения pH растворов наблюдалась тенденция к снижению концентрации целевого компонента, причем наибольшее снижение концентрации, в 6 раз отмечено в растворе с pH 6,00.

Концентрация спинохрома D в свежеприготовленном растворе с увеличением значения pH практически не изменялась, что наблюдается и для димера спинохромов при pH 1,56 и 2,00, дальнейшее увеличение pH вело к снижению концентрации данного пигмента в 2 раза.

Суммарное содержание 3-х пигментов при хранении в растворе при pH 1.56 не изменялось, в то время как при pH 2,00 падало в 1,79 раз, при pH 4,00 – в 2,45 раз и при pH 6,00 – в 2,86 раз. Таким образом, оптимальным для всех индивидуальных пигментов следует считать pH 1,56.

Выводы

Изучены растворы биснафтазарина, характеризующиеся значениями pH: 1,56; 2,00; 4,00; и 6,00. Концентрация биснафтазарина в исследуемых растворах составляла 0,051 мг/мл.

Показано, что исследуемая субстанция биснафтазарина стабильна в сильнокислых растворах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pozharitskaya O.N., Ivanova S.A., Shikov A. N. et al. Evaluation of free radical-scavenging activity of sea urchin pigments using HPTLC with post-chromatographic derivatization. Chromatographia. 2013; 76 (19): 1353-1358.

2. Pozharitskaya O.N., Shikov A. N., Makarova M.N. et al. Antiallergic effects of pigments isolated from green sea urchin (*Strongylocentrotus droebachiensis*) shells. Planta Medica. 2013; 79 (18): 1698-1704.

3. Ковалева М.А., Иванова С.А., Макарова М.Н. и др. Влияние комплексного препарата из панциря морских ежей на концентрацию глюкозы в крови и параметры окислительного стресса на модели сахарного диабета II типа. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76 (8): 27-30.

SUMMARY

EFFECT OF PH ON THE STABILITY OF PIGMENTS FROM GREEN SEA URCHINS SHELL

Krishtopina A.S., junior researcher

St. Peterburg Institute of Pharmacy;

245, settlement Kuzmolovskiy, Vsevolozhskiy district, Leningradskiy region, 188663, Russian Federation

The stability of binaphtoquinone isolated from the shell of the green sea urchin *Strongylocentrotus droebachiensis* was studied in solutions with different pH using a liquid chromatography with mass spectrometric detection (LC-MS).

A key compound ethylidene-6,6'-bis(2,3,7-dihydroxynaphtazarin) was stable in acidic solutions.

Keywords: green sea urchin, binaphtoquinone, LC-MS.

REFERENCES

1. Pozharitskaya O.N., Ivanova S.A., Shikov A. N. et al. Evaluation of free radical-scavenging activity of sea urchin pigments using HPTLC with post-chromatographic derivatization. Chromatographia. 2013; 76 (19): 1353-1358.

2. Pozharitskaya O.N., Shikov A. N., Makarova M.N. et al. Antiallergic effects of pigments isolated from green sea urchin (*Strongylocentrotus droebachiensis*) shells. Planta Medica. 2013; 79 (18): 1698-1704.

3. Kovaleva M.A., Ivanova S.A., Makarova M.N. et al. Effect of a complex preparation of sea urchin shells on blood glucose level and oxidative stress parameters in type II diabetes model. Experimental and Clinical Pharmacology. 2013; 76 (8): 27-30.

ВЫДЕЛЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА ЛЮЦЕРНЫ ПОСЕВНОЙ (MEDICAGO SATIVA L.)

Курашова А.И., студ. 3 курса, Ровкина К.И., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Кривощеков С.В.,** мл. науч. сотр.

Сибирский государственный медицинский университет,

634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, Российская Федерация

***E-mail**:* alenka_kurashova@list.ru

Разработана методика выделения полисахаридного комплекса (ПСК) люцерны посевной (ЛП) с максимальным выходом 3,40±0,17 % от массы воздушно-сухого сырья; изучено влияние параметров выделения на выход (увеличивается при росте pH и использовании сырья 2 фракции при трехкратной экстракции) и качественный состав полисахаридов ЛП; выделенный ПСК охарактеризован по содержанию уроновых кислот (наибольшее и наименьшее значения составили 10,4±1,5 и 0,60±0,03 %, соответственно), белка (13,12±0,59 %), низкомолекулярных примесей (12,49±0,56 и 0,34±0,02 %).

Ключевые слова: *люцерна посевная, полисахаридный комплекс, pH экстракция, фракционный состав сырья, уроновые кислоты, белок, низкомолекулярные примеси.*

Известно, что полисахариды высших растений могут обладать различными фармакологическими эффектами (противоопухолевая, иммуномодулирующая и другие). В последнее время с развитием современных физико-химических методов анализа эта группа биологически активных веществ стала более доступна для изучения [2,3]. Среди культивируемых растений встречается немало широко используемых в народной медицине видов, которые ввиду отсутствия научных данных о химическом составе и фармакологических свойствах пока еще не нашли применения в научной медицине. Было установлено, что ЛП содержит обширный спектр веществ, включая следующие группы соединений: алкалоиды, кумарины, флавоноиды, органические кислоты, аминокислоты, фенольные соединения, фитогормоны, сапонины, стиролы [1]. Однако биологически активные соединения люцерны, такие как полисахариды, остаются мало изученными. В связи вышеизложенным, представляется актуальным исследовать параметры выделения и охарактеризовать полисахаридный комплекс (ПСК) люцерны посевной.

Экспериментальная часть

Объектом исследования является ПСК, выделяемый из надземной части люцерны посевной. Сырье заготавливали в фазу цветения в июле 2014 года в окрестностях города Ачинска Красноярского края. После сбора надземная часть ЛП была высушена на воздухе в тени при температуре 15-25 °С в течение 3-10 суток. Высушенное сырье фракционировали путем просеивания на вибростенде электродинамическом модель 43.0151.00.00 (Экоприбор, РФ) (табл. 1).

Таблица 1

Фракции сырья люцерны посевной по размеру частиц

Номер фракции	1	2	3	4	5
Размер частиц сырья, мм	менее 1,2	1,2-2	2-3	3-10	более 10

Для удаления липофильных веществ и ингибирования ферментов проводили обработку всех фракций сырья кипящим спиртом этиловым. ПСК получали трехкратной водной экстракцией при различных значениях pH (2; 7; 9). ПСК осаждали четырехкратным объемом спирта этилового. Очистку от сопутствующих низкомолекулярных экстрактивных веществ проводили методом ультрафильтрации, используя кассеты с MWCO 5 кДа (Sartorius, Германия). После очистки раствор ПСК лиофильно высушивали на лабораторной установке FreeZone SP Scientific Advantage EL-85 (США). Выход ПСК определяли гравиметрически. Содержание уроновых кислот (УК) определяли модифицированным карбазол-серным методом [5], количественное содержание белковых примесей – методом Лоури [4]. Для определения величины оптического поглощения использовали спектрофотометр UNICO 2800 (США). Содержание низкомолекулярных примесей в образцах ПСК определяли методом эксклюзионной ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Ultimate 3000 («Dionex», Германия), на колонке TSKGel $GMPW_{XL}$ 300×78 mm, 13 μm, детектирование рефрактометрическое [6]. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили общепринятым методом с определением среднего арифметического значения и средней квадратичной ошибки.

Выводы

Выявлена тенденция увеличения выхода ПСК при росте водородного показателя. Максимальный выход был определен при экстракции при **pH 9** и составил **1,95±0,09%** от массы воздушно-сухого сырья.

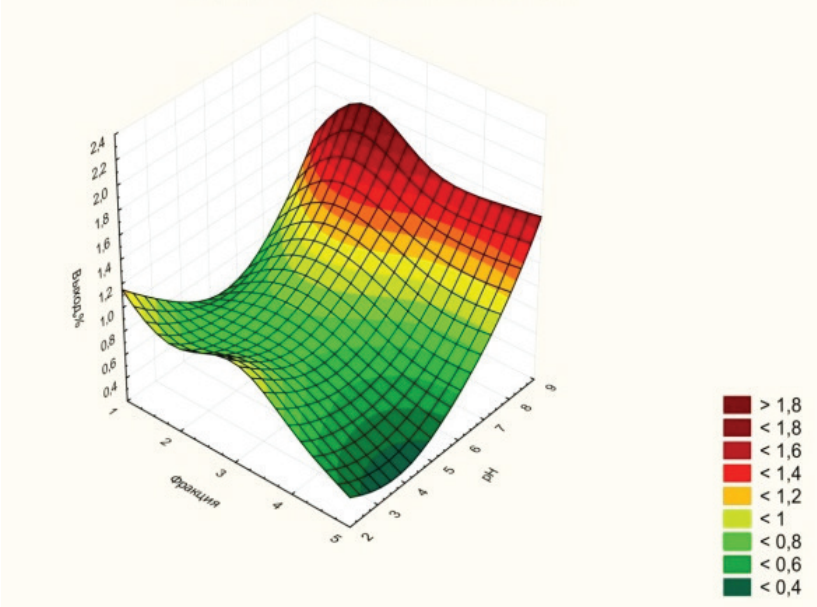


Рис. 1. Поверхностная диаграмма зависимости выхода ПСК от фракционного состава сырья при однократной экстракции и различных значениях pH

Изучено влияние фракционного состава на выход полисахаридного комплекса. Наибольший выход ПСК при использовании сырья 2 фракции составил 1,13±0,05 % от массы воздушно-сухого сырья. Максимальный выход в оптимальных условиях (pH 9, 2 фракция сырья) при трехкратной экстракции составил 3,40±0,17% от массы воздушно-сухого сырья. В ПСК определено содержание УК, белка и низкомолекулярных примесей. Наибольшее содержание УК и наименьшее содержание низкомолекулярных примесей определено в ПСК, выделенных при pH 9, и составило 10,4±1,6 и 0,60±0,03 % соответственно; наименьшее содержание белка в ПСК, выделенном при pH 7 составило 13,1±0,6 %. Наибольшее содержание УК и наименьшее содержание низкомолекулярных примесей в ПСК, извлеченном из 3 фракции сырья составило 12,5±0,6 и 0,34±0,02 %, соответственно.

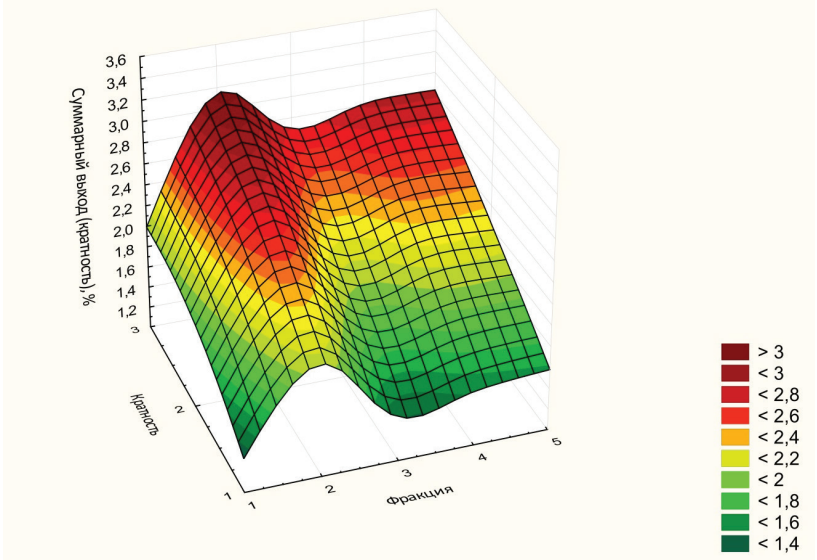


Рис. 2. Поверхностная диаграмма зависимости суммарного выхода ПСК от фракционного состава сырья при трехкратной экстракции и pH 9

ЛИТЕРАТУРА

1. Kundan S. B., Anupam S. Phytochemical and pharmacological potential of *Medicago sativa*: a review. Pharmaceutical Biology 2011; 49: 211-220.

2. Гурьев А.М. Химико-фармакологическое исследование полисахаридов высших растений и перспективы их использования в терапии злокачественных новообразований: автореф. дис. ... докторафарм. наук. – Томск, 2011. – 43 с.

3. А.А. Лигачёва и др. Влияние водорастворимых полисахаридов с различной химической структурой, выделенных из аира болотного (Acoruscalamus L.) и клевера лугового (Trifoliumpratense L.), на продукцию оксида азота (скрининговое исследование). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 160 (9): 314-319.

4. Lowry O. H., Rosbrough N.J. et all. Protein measurment with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951;193: 265-270.

5. Bitter T. A, Muir H.M. Modified uronic acid carbazole reaction. Anal. Biochem. 1962; 4: 330-334.

6. Хабаров В.Б., Пронин А.Д. и др. Изучение молекулярно-массового распределения полимерных молекул хитозана методом ВЭЖХ. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана. – Казань, 2006. – С. 139-145.

SUMMARY

ISOLATION OF ALFALFA POLYSACCHARIDE COMPLEX (MEDICAGO SATIVA L.)

Kurashova A.I. 3d year student, Rovkina K.I., 1st year post-graduate student

Siberian State Medical University,

634050, Tomsk, Moscow highway, 2, Russian Federation

Was developed the method for isolation of the alfalfa polysaccharide complex (PSC) with a maximum yield 3,40 ± 0,17 % of air-dry raw materials; the effect of discharge parameters on the yield (increase with an increase in pH and use of raw materials 2 fraction at three times extraction) and qualitative composition of the polysaccharides alfalfa; PSC was characterized with the content of uronic acids (the highest and lowest values were 10,4 ± 1,5 and 0,60 ± 0,03 %, respectively), protein content (13,12 ± 0,59 %), low molecular weight impurities (12.49±0.56 and 0.34±0.02 %).

Keywords: alfalfa, polysaccharide complex, fractional composition of raw materials, uronic acids, protein, low molecular weight impurities.

REFERENCES

1. Kundan S. B., Anupam S. Phytochemical and pharmacological potential of *Medicago sativa*: a review. Pharmaceutical Biology 2011; 49: 211-220.

2. Guriev A.M. Chemical and pharmacological study of the polysaccharides of higher plants and prospects of their use in the treatment of malignant neoplasms: Author. Dis. ... / A.M. Guriev. – Tomsk, 2011. – 43 p.

3. A.A. Ligachev et al. Effect of water-soluble polysaccharides of different chemical structure, isolated from Calamus (Acoruscalamus L.) and red clover (Trifolium pratense L.), on production of nitric oxide (screening test). Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015; 160 (9): 314-319.

4. Lowry O. H., Rosbrough N.J. et all. Protein measurment with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193: 265-270.

5. Bitter T. A, Muir H.M. Modified uronic acid carbazole reaction. Anal. Biochem. 1962; 4: 330-334.

6. Habarov V.B. et al. Study of the molecular weight distribution of polymer molecular chitosan HPLC. Current perspectives in the study of chitin and chitosan. – Kazan, 2006. – P. 139-145.

ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЦЕТРАРИИ ИСЛАНДСКОЙ (CETRARIA ISLANDICA)

Литвинова Д.А., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Вайнштейн В.А.,** докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: darya.litvinova3093@yandex.ru

Описаны подходы к разработке методики оценки влагоудерживающей способности гелей на основе цетрарии исландской.

Ключевые слова: *лечебно-косметические средства, гелеобразователи, влагоудерживающая способность.*

Цетрария исландская – многолетний лишайник семейства пармелиевых. Растение относится к обыкновенным лишайникам, окрашено в буро-зеленый оттенок с белыми пятнами. Лекарственным сырьем являются слоевища цетрарии исландской.

В официальной и народной медицине цетрария исландская находит широкое применение для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, кишечных расстройств, нарушений деятельности щитовидной железы, анемии, общего истощения и др.[1, 2]. В медицинскую практику цетрарию исландскую ввел Borich в 1671 году под названием легочный, или исландский мох, и это название сохранилось в фармации как Lichen islandicus. Из-за высокого содержания полисахаридов в сочетании с микроэлементами цетрария исландская проявляет иммуномодулирующие свойства. Полисахариды мха исландского обладают антитоксическими свойствами, относятся к стимуляторам интерферона и адаптогенам. Цетрарию применяют при анемии, опрелостях и ожогах, язвах и гастритах, а также используют. для заживления ран, лечения заболеваний кожи.

Слоевища цетрарии исландской содержат биологически активные вещества различных групп: углеводы; сахара (глюкоза, галактоза); дубильные вещества, лишайниковые кислоты (цетраровая, протоцетраровая); микроэлементы.

Экспериментальная часть

При экстракции горячей водой из сырья цетрарии исландской извлекаются водонабухающие полисахариды (лихенин) (рис. 1), которые проявляют свойства гелеобразователей.

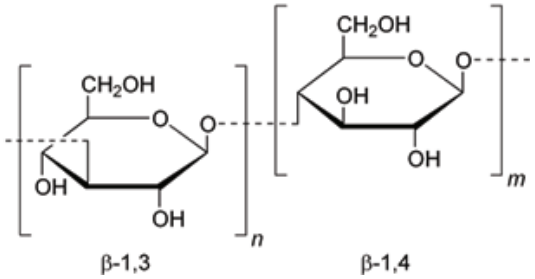


Рисунок 1. Структурная формула лихенина (β-1,3-1,4-глюкана)

Гели имеют большое распространение в косметике. В большей степени это обусловлено способностью гелеобразующих веществ проникать в поры кожи и оказывать смягчающее, увлажняющее и защитное действие на нее.

Удержание влаги является одной из важнейших функций кожи. Большую роль в увлажнении рогового слоя играет натуральный увлажняющий фактор (NMF) – комплекс гигроскопичных молекул в эпидермисе. Эти молекулы способны удерживать влагу на поверхности кожи [5]. Влагосодержание кожи напрямую связано с состоянием гидролипидной мантии и липидного барьера рогового слоя. Потеря влаги увеличивается из-за нарушения защитной функции кожи и зависит от влажности, температуры, времени года и содержания влаги в коже (уровень увлажнения). Для оценки влагосодержания и удерживания влаги можно использовать индекс трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ). Водные гели могут снижать показатель ТЭПВ и тем самым способствовать сохранению защитных свойств кожи.

Вывод

Наши исследования направлены на разработку линии лечебно-косметических средств на основе гелей цетрарии исландской, направленной на увлажнение кожи и улучшение ее защитных свойств.

В ходе работы будут проведены следующие исследования:

1. Разработка методики оценки влагоудерживающей способности гелей.
2. Разработка методики получения эмульгелей (ЭГ) с экстрактом цетрарии (ЭЦ).

3. Изучение влагоудерживающей способности ЭГ с ЭЦ.

4. Разработка составов и технологии и выбор составов для ночного крема-маски; дневного увлажняющего крема; защитного крема для рук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомелюк Г. А., Даниленко В. С. 700 рецептов фитотерапии. – К.: А. С. К., 2001. – 84 с.
2. Кархут В. В. Жива аптека. – К.: Здоров'я, 1992. – 312 с.
3. Марголина А., Эрнандес Е. Новая косметология. Ч. II – с. 105-107.

SUMMARY

MEDICAL COSMETICS BASED ON ICELAND MOSS (CETRARIA ISLANDICA)

Litvinova D.A., 1st year Master's degree student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Development of methodology for assessing the water-holding capacity of the gels on the basis of Iceland Moss.

Keywords: medical and cosmetic products, gelling, ability to retain moisture.

REFERENCES

1. Gomelyk G.A., Danilenco V.S. 700 herbal prescriptions – K.: A. C. K., 2001. – 84 p.
2. Karchyt V.V. Live pharmacy – K.: Health, 1992. – 312 p.
3. Margolina A., Arnandes E. New Cosmetology Part II. – 105-107 p.

КАРОТИН И АНТОНЦИАНЫ В РОЛИ КОРРИГЕНТОВ ДЛЯ ТВЁРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Луканов М.М., студ. 2 курса

Руководители: **Абрамова Т.Е.**, мастер производственного обучения,

Пискарёва А.Е., мастер производственного обучения

Ярославский химико-технологический техникум,

150023, Ярославль, ул. Менделеева, д. 4, Российская Федерация

E-mail: lukanov-9b@yandex.ru

Рассмотрена возможность применения природных красителей в качестве заменителей синтетических для нанесения оболочки на таблетки.

Ключевые слова: *таблетки, покрытые оболочкой, природные красители, синтетические красители, каротин, антоцианы.*

Корригирующие вещества добавляют в производстве таблеток для придания им нужного цвета, запаха и вкуса. Это играет важную роль и в детской медицинской практике. Существует мнение, что неприятные по внешнему виду таблетки оказывают наименьший терапевтический эффект или вообще не оказывают.

Красители добавляют для улучшения внешнего вида таблеток, а также для обозначения терапевтической группы лекарственных веществ, например снотворных, ядовитых. Кроме того, некоторые красители являются стабилизаторами светочувствительных лекарственных веществ.

Красители, разрешенные к применению в фармацевтической технологии, классифицируются на группы:

• минеральные пигменты (титана диоксид – белый пигмент, железа оксид), которые используются в виде тонкоизмельченных порошков;

• красители природного происхождения (хлорофилл, каротиноиды);

• синтетические красители: индиго (синего цвета), тартразин (желтый), кислотный красный 2С, тропеолин, эозин. Иногда применяют смесь индиго и тартразина, которая имеет зеленый цвет.

Нами разработана методика получения натуральных красителей в учебно-лабораторных условиях из природного сырья и нанесения их в виде оболочки на таблетки. В качестве природных источников красителей мы использовали корнеплоды и плоды растений, которые содержат максимальное количество того или иного пигмента по сравнению с другими растениями. Также в отборе источников нами учитывалось, какой пигмент входит в сырье. Известно, что антонцианы обладают выраженными красящими свойствами, поэтому в качестве источников рассматривались виды сырья, содержащие эту группу веществ. Проанализировав литературные данные и проведя ряд экспериментов, мы выбрали следующие образцы для получения пигментов:

- плоды клюквы обыкновенной *(Vaccinium oxycoccos)*,
- корнеплоды свеклы обыкновенной (*Béta vulgáris),*
- корнеплоды моркови.

Экспериментальная часть

Выбранное сырье экстрагировали с использованием в качестве экстрагента спирта этилового с концентрацией от 60 до 90% по массовой доле спирта в растворе.

Для получения спирта указанной концентрации и очистки от возможных технологических примесей, на первом этапе работы была проведена перегонка имеющегося в лаборатории пищевого спирта.

На этапе экстрагирования корнеплоды моркови и свеклы, ягоды клюквы измельчали и заливали этиловым спиртом. Настаивание проводилось в течение суток. Далее извлечения фильтрование и отстаивали. Были получены следующие результаты: в извлечении из моркови образовался осадок оранжевого цвета творожистой структуры, в извлечениях из свеклы и клюквы не наблюдалось выпадения осадков. В связи с этим было решено получить из корнеплодов моркови краситель путем фильтрования извлечения и высушивания сухого остатка, а экстракты клюквы и свеклы использовать непосредственно для приготовления суспензии для нанесения оболочки таблетки вместо воды очищенной.

На базе химико-технологического техникума организован Центр коллективного пользования по производству твердых лекарственных форм в соответствии с требованиями GMP. На данном этапе исследовательской работы было проведено нанесение оболочки с использованием клюквенного экстракта.

Краситель клюквенный (антонцианы)

Для нашего исследования мы откорректировали существующую рецептуру нанесения пленочного покрытия, заменив в составе воду на экстракт.

Краситель морковный (каротин)

В ходе исследовательской работы также был получен морковный краситель – каротин, который будет использован на следующей стадии научного исследования.

Выводы

Разработана методика получения природных красителей – каротина и антонцианов из корнеплодов моркови и плодов клюквы. Разработана рецептура суспензии плёнкообразователя с использованием природных пигментов для нанесения оболочки на таблетки. Получены таблетки, покрытые оболочкой, приготовленной по новой рецептуре с использованием антоцианов. Интенсивность их окрашивания не уступает синтетическим красителям.

В перспективе научно-исследовательской работы планируется:

1. Нанесение оболочки с применением морковного красителя. Сравнение полученного результата с синтетическим красителем – тропеолином.

2. Разработка методики получения красителей не только из плодов и корнеплодов растений, содержащих антонцианы, но из других растений, содержащих другие красящие вещества (например, хлорофилл).

3. Проведение анализа полученных таблеток в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ИК-спектры оболочки, истираемость, распадаемость и т.д).

4. Разработка безотходной методики применения плодов растений в фармацевтическом производстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XII издания, ч. 2. – М.: Медицина, 2010 – 600 с.

2. Чуб В. Для чего нужны антоцианы. Цветоводство. 2008; 4 (6): 22-25.
3. Корригирующие вещества, красители (сайт) – URL: krasiteli.html (дата обращения – 26.01.2016).
4. Выделение природных красителей из растений и их применение (сайт) – URL: http://pandia.ru/text/79/268/47977.php. (дата обращения – 26.01.2016).
5. Пищевые красители в детском питании (сайт) – URL: http://www.moirebenok.ua/toddler/pishhevyie-krasiteli-v-detskom-pitanii/ (дата обращения – 26.01.2016).

SUMMARY

CAROTENE AND ANTHOCYANINS AS CORRECTIVE SUBSTANCES OF TABLETS, THE COLOUR TABLET COVER RECEIVED IN THE LABORATORY WAY FOR COVERING

Lukanov M.M., student of the second course
Yaroslavl Chemical-engineering college
4, Mendeleev St., 150023, Yaroslavl, Russian Federation

The procedure has been developed for the acquisition natural dyes from edible roots and fruits of plants. The carotene and anthocyanins were used as natural dyes. Also the compounding of the colour tablet cover was developed in our college laboratory.

Keywords*:* carotene, anthocyanins, natural dyes, synthetic dyes, the colour cover.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XII edition, Vol. 2, Moscow: Medicine, 2010. 600 P. (in Russian).
2. Chub V. What are the anthocyanins. Floriculture. 2008; 4 (6): 22-25. (in Russian).
3. Correction, colorants (site) – URL: http: // www.lisyz.ru/ tehnologii proizvodstva / korrigiruyuschie-veschestvakrasiteli.html (date accessed – 26.01.2016) (in Russian).
4. Allocation of natural dyes from plants and their applications (site) – URL: http://pandia.ru/text/79/268/47977.php. (date accessed – 26.01.2016) (in Russian).
5. Food colors in baby food (site) – URL: http://www.moirebenok.ua/ toddler/pishhevyie-krasiteli-v-detskom-pitanii/ (date accessed – 26.01.2016) (in Russian).

МЕМБРАННЫЕ ПРОЦЕССЫ РАЗДЕЛЕНИЯ

Лякишев Е.Ю., студ. 3 курса, Дашкевич П.Д., студ. 3 курса
Руководитель: Маркова А.В., канд. техн. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail*:* egor.lyakishev@pharminnotech.com

Рассмотрены мембранные процессы разделения и возможность их применения в фармацевтической промышленности.

Ключевые слова*: баромембранные процессы, обратный осмос, нанофильтрация, ультрафильтрация, микрофильтрация, электромембранные процессы, диффузионно-мембранные процессы, мембранное газоразделение, диализ.*

Мембранные процессы – процессы разделения, основанные на преимущественной проницаемости одного или нескольких компонентов жидкой либо газовой смеси, а также коллоидной системы через разделительную перегородку-мембрану. Фаза, прошедшая через нее, называется пермеатом, задержанная – концентратом. Движущей силой мембранных процессов разделения является разность химических или электрохимических потенциалов по обе стороны перегородки.

В фармацевтической промышленности существуют процессы, где мембранные технологии не имеют конкурентов – например, низкотемпературная стерилизация растворов, позволяющая удалять не только

бактерии, но и вирусы, сохраняя при этом ценные качества термически неустойчивых веществ. Это особенно важно при получении биологически активных веществ, лекарственных препаратов, ферментов.

К *баромембранным процессам* (обусловлены градиентом давления по толщине мембраны) относится *обратный осмос*. В случае самопроизвольного перехода растворителя через мембрану в раствор давление, при котором наступает равновесие, называется осмотическим. Если со стороны раствора приложить давление, превышающее осмотическое, растворитель будет переноситься в обратном направлении (отсюда название процесса). Размеры молекул или ионов растворенного вещества, а также растворителя и размеры мембранных пор имеют одинаковый порядок 0,0001-0,001 мкм. Обратный осмос применяется в фармацевтической промышленности для получения высокочистой воды для приготовления стерильных растворов.

Сравнительно недавно арсенал баромембранных методов пополнила *нанофильтрация* (размер удерживаемых частиц порядка 1 нм). В фармацевтической промышленности нанофильтрация органических сред может быть использована при производстве лекарственных препаратов в ходе многостадийного химического синтеза. Для замены одного растворителя на другой проводят несколько циклов нанофильтрации, при этом удаляется 75-95% исходного органического растворителя.

Также среди баромембранных процессов можно выделить *ультрафильтрацию* – разделение растворов высокомолекулярных соединений. В отличие от обратного осмоса ультрафильтрацию используют для разделения систем, в которых молекулярная масса растворенных компонентов намного больше молекулярной массы растворителя (для водных растворов молекулярная масса растворенного вещества должна быть более 500). Процесс осуществляют преимущественно с помощью полимерных мембран, имеющих размер пор (0,01-0,1 мкм). Процесс ультрафильтрации применяется при извлечении антибиотиков и ферментов из различных растворов.

Среди мембранных процессов большое значение имеет *микрофильтрация* – разделение коллоидных систем и осветление растворов отделением от них взвешенных микрочастиц. Процесс отличается от других баромембранных процессов, осуществляемых без фазовых превращений, возможностью образования на поверхности мембраны твердой фазы (осадка солей). Размеры микрочастиц и пор проницаемых перегородок идентичны (0,1-10 мкм). В производстве биологически активных веществ метод микрофильтрации широко используют при разделении суспензий, эмульсий и очистке загрязненных механическими примесями промышленных сточных вод, а также при получении стерильных растворов.

Свои особенности имеют *электромембранные* процессы, обусловленные градиентом электрического потенциала по толщине мембраны. Наиболее часто применяется *электродиализ* – разделение растворов под действием электродвижущей силы, которая создается по обе стороны полимерных и неорганических перегородок (размер пор $(2\text{-}8)\cdot10^{-3}$ мкм), проницаемых для любых ионов или ионообменных мембран, проницаемых лишь для катионов, либо только для анионов. Основная область применения в фармацевтической промышленности – очистка серумов, вакцин, витаминов, протеинов и энзимов.

Также выделяют *диффузионно-мембранные процессы*, обусловленные градиентом концентрации по толщине мембран.

Одним из диффузионно-мембранных процессов является *мембранное газоразделение* – разделение на компоненты газовых смесей или их обогащение одним из компонентов. При использовании пористых перегородок с размером пор $(5\text{-}30)\cdot10^{-3}$ мкм разделение газов происходит вследствие так называемой кнудсеновской диффузии. Поскольку средние скорости молекул в соответствии с кинетической теорией газов обратно пропорциональны квадратному корню их масс, компоненты разделяемой смеси проникают через поры мембраны с различными скоростями. В результате пермеат обогащается компонентом с меньшей молекулярной массой, концентрат – с большей.

Испарение через мембрану (разделение жидких смесей, компоненты которых имеют разные коэффициенты диффузии) также относится к диффузионно-мембранным процессам. Из исходного раствора через мембрану в токе инертного газа или путем вакуумирования отводятся пары пермеата, которые затем конденсируются. При разделении происходят сорбция мембраной растворенного вещества, диффузия его через перегородку и десорбция в паровую фазу.

Вещества, различающиеся по молекулярной массе, разделяют с помощью *диализа*. Процесс основан на неодинаковых скоростях диффузии этих веществ через проницаемую мембрану, разделяющую концен-

трированный и разбавленный растворы. Под действием градиента концентрации растворенные вещества с разными скоростями диффундируют через мембрану в сторону разбавленного раствора. Диализ применяют для очистки лекарственных препаратов, представляющих собой коллоидные растворы, от примесей электролитов и низкомолекулярных не электролитов.

Вывод

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, мало энергоёмких и экологически чистых методов производства лекарств. Поэтому они имеют большое значение для развития фармацевтической промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. Технология лекарств, Винница: Новая книга, 2014. – 664 с.

SUMMARY

MEMBRANE PROCESSES OF SEPARATION

Lyakishev E.U., 3th year student; Dashkevich P.D., 3th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article describes the membrane processes of separation and their application in the pharmaceutical industry.

Keywords: *baromembrane processes, reverse osmosis, nanofiltration, ultrafiltration, microfiltration, electromembrane processes, diffusion membrane processes, membrane separation of gases, dialysis.*

REFERENCES

1. Chueshov V.I., Gladuch E.V., Sayko I.V. Industrial technology of medicine. – Vinnitsa: New book, 2014. – 664 p. (in Russian).

IN VITRO EQUIVALENCE EVALUATION OF DICLOFENAC SODIUM GENERIC MEDICINAL PREPARATION

Maksudova F.Kh., assistant
Scientific adviser: **Karieva Y.S.,** pharmaceutical sciences doctor, associate professor
Tashkent Pharmaceutical Institute,
100015, Tashkent, Oybek st., 45, Uzbekistan

E-mail: pharmi@pharmi.uz

It has been conducted in vitro equivalence evaluation («bio-waver» procedure) for diclofenac sodium tablets of 25 mg. On calculations basis of similarity coefficients it has been made the conclusion сделано about the presence of the equivalence of dissolution profiles of the studied and reference preparations and the possibility to apply «bio-waver»procedure to the worked out preparation generic, according to the WHO recommendations.

Key words: *diclofenac sodium, researches in vitro, dissolution profiles, «bio-waver» procedure, equivalence.*

One of the basic requirements to the reproduced remedies – is interchangeability. Taking into account large time and financial costs necessary for determining this indicator, the modern pharmaceutical science recommends to apply for this purpose the «bio-waver» procedure (researches in vitro) [1,2].

Aim: study of generic's equivalence, worked out in the Tashkent Pharmaceutical Institute – diclofenac sodium tablets of 25 mg.

Experimental part

Diclofenac preparations, in particular, the tablets in the dose of 25 mg, are included to the list of basic remedies that confirms the research topicality of equivalence of the worked out tablets.

According to the «Monograph on bio-waver» prepared by the FIP, diclofenac sodium is related to the II class of BCS, i.e. is the classical object for research applying «bio-waver» procedure. The preparation of comparison for conduction «bio-waver» procedure was selected according to the requirements of the WHO's technical reports. We used Voltaren tablets of 25 mg (Novartis Pharma AG, Switzerland).

To attain the set goal it was necessary to study the dissolution profiles of the studied preparations in 3 mediums: hydrochloric (pH=1.2), acetate (pH=4.5) and phosphate (pH=6.8) buffer solutions, which were prepared according to the methods of the European Pharmacopeia VII. Tests were conducted on twelve samples of the each preparation, applying device «Rotating basket» of TDT-06L trademark (Electrolab, India) with rotation frequency of 100 r/min, volume of dissolution medium – 900 ml. After selection of samples the mediums were filled in corresponding volume. Samples were filtered through the paper filter (SSt 12026-76).

Quantitative content of active substance was determined in spectrophotometer Spekol 2000 243C115G (Analytik Jena, Germany) in the ditch with layer thickness of 10 mm in absorption maximum at wave length of 276±2 nm relatively the standard sample solution of diclofenac sodium.

In figure 1 are shown the average dissolution profiles of the analyzed medicinal preparations in three mediums.

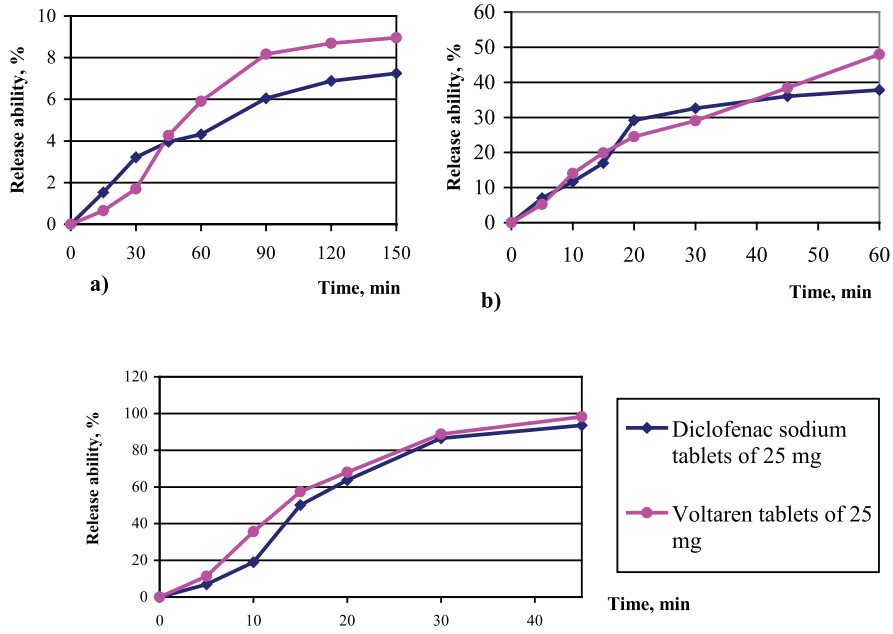


Fig.1. Average profiles of comparative dissolution kinetics of diclofenac sodium tablets in:
a) hydrochloric buffer solution (pH=1,2),
b) acetate buffer solution (pH=4,5),
c) phosphate buffer solution (pH=6,8)

According to WHO recommendations for comparing of release profiles it is necessary to apply only the similarity coefficient, but we also decided to calculate the difference coefficient, the method of determining of those was approved by the Center for Drug Evaluation and Research (FDA) and Human Medicines Evaluation Unit of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Product (EMEA) [3].

Coefficient of difference (f_1) and coefficient of similarity (f_2) were calculated according to the following formulas:

$$f_1 = \frac{\sum |Rj - Tj|}{\sum Rj} \times 100$$

$$f_2 = 50 \times \log\left\{\left[1 + \frac{1}{n}\sum\left|R_j - T_j\right|^2\right]^{-0.5} \times 100\right\}$$

where n – number of time points;

R_j – percentage content of the active substance, released from the standard sample into the dissolution medium after definite time;

T_j – percentage content of the active substance, released from the tested sample into the dissolution medium after definite time.

Difference coefficient should be in the limits from 0 to 15, and similarity coefficient – from 50 to100.

For each time point were calculated standard declinations (RSD, %) with the help of MS Excel program. Calculation results of similarity and difference coefficients are shown in table 1.

Data, given in table 1, testify to the fact that in phosphate buffer solution (pH=6.8) tablets of diclofenac sodium are easily dissolved according to WHO classification. Thus, within 30 minutes from the tablets of generic preparation into the medium released 86.55% of active substance and from preparation of comparison – 88.72%. In spite of the fact that the amount of the released active substance in two analyzed preparations in the same time points differed, in calculations the coefficients of similarity and difference were in the required norms (f_1 = 11.00 and f_2= 54.39).

In medium with pH=1.2 for the period of conduction the experiment the amount of the released active substance corresponded to the requirements of the international pharmacopoeias (not more than 10%): diclofenac sodium tablets of 25 mg – 7.25%, and voltaren tablets of 25 mg – 8.96%. For all that the coefficients of difference and similarity were equal to 11.61 and 87.20, correspondingly.

Table 1

Comparison of equivalence dissolution profiles of diclofenac sodium tablets of 25 mg and Voltaren tablets of 25 mg

Time, min	Concentration of active substance, released into dissolution medium, %				Value of coefficients		similarity (yes/no)
	Diclofenac sodium tablets of 25 mg	RSD, %	Voltaren tablets of 25mg	RSD, %	f_1	f_2	
In hydrochloric buffer solution (pH=1,2)							
15	1,53	0,72	0,65	0,43	11,61	87,20	yes
30	3,22	1,21	1,70	0,73			
45	3,96	0,96	4,26	1,16			
60	4,32	0,89	5,91	1,17			
90	6,05	0,83	8,17	1,08			
120	6,88	0,88	8,69	0,93			
150	7,25	1,05	8,96	1,08			
In acetate buffer solution (pH=4,5)							
5	6,96	1,57	5,22	1,59	4,35	66,17	yes
10	11,63	2,07	14,06	2,78			
15	16,97	2,65	19,9	3,94			
20	29,19	4,94	24,5	3,91			
30	32,61	4,19	29,05	4,06			
45	36,05	3,89	38,38	3,46			
60	37,83	4,41	47,92	4,62			
In phosphate buffer solution (pH=6,8)							
5	6,87	2,42	11,38	2,84	11,00	54,39	yes
10	19,00	4,42	35,60	5,7			
15	50,12	2,29	57,46	3,66			
20	63,70	3,56	67,94	3,06			
30	86,55	3,11	88,72	2,62			
45	93,59	3,78	98,25	2,07			

In acetate buffer medium (pH=4.5) both preparations revealed solubility degree as «slowly soluble», in this way from the tablets of preparation generic within 30 minutes of conduction research was released 32.61% of active substance, and from voltaren tablets of 25 mg – 47.92%. Coefficient of difference was equal to 4.35, and coefficient of similarity – 66.17.

Thus, in all three above-mentioned mediums was observed the similarity of release profiles of active substances.

The obtained results can be considered as reliable, since the relative standard declinations didn't exceed 20% for the first and 10 % for the rest time points. Thus, for the first time points standard declinations (RSD, %) were 0.72% and 0.43% (pH=1.2), 1.57% and 1.59% (pH=4.5), 2.43% and 2.84% (pH=6.8), correspondingly for the reproduced and reference preparations. And for the next points in all three mediums data of the value was in the limits from 0.73% to 5.70%.

Conclusion

According to the regulatory documents for registration of preparation with the help of «biowaver» procedure, the next WHO requirements should be followed:

- medicinal substance (diclofenac sodium in our case), entering into the composition of the reproduced remedy, must be related to «easily soluble» at pH=6,8, than at pH=1,2 and pH=4,5;
- dissolution profiles of the reproduced and reference preparations, obtained after the same time intervals, in all three mediums when using «Rotating basket» with rotation frequency of 100 r/min, must be equivalent;
- both preparations must have the similar composition of auxiliary substances;
- auxiliary substances, influencing on absorption of medicinal substance in the gastro-intestinal tract must be absent or their quality must be insignificant for the above-mentioned influence.

The results of conducted researches and analysis of literature data confirm the correspondence to the above-mentioned requirements of generic, worked out in the Tashkent Pharmaceutical Institute, that testifies to the possibility of conduction researches on ascertaining the equivalence of this reproduced preparation – diclofenac sodium tablets of 25 mg by in vitro method with the application of «biowaver» procedure.

REFERENCES

1. WHO Technical Report Series No. 937, 40th Report. WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. – 2006.

2. Guidance for industry «Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System», FDA. – 2000.

3. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product. – 2001.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В УЧЕБНО-ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Малявина П.А., студ. 2 курса

Руководители: **Абрамова Т.Е (**мастер производственного обучения),

Пискарева А.Е. (мастер производственного обучения)

Химико-технологический техникум,

150023, Ярославль, ул. Менделеева, 4, Российская Федерация

***E-mail**:* polinka.malyavina@mail.ru

Разработана учебно-лабораторная технология производства твердых лекарственных форм и методика проведения контроля качества полученного полупродукта и продукта для переноса производственных технологий на учебно-лабораторное оборудование.

Ключевые слова: *контроль качества, гранулят, таблетки, таблетки покрытые оболочкой, производственные технологии, учебно-лабораторный процесс.*

В последние годы наиболее актуальными проблемами здравоохранения во всем мире являются качество, эффективность и безопасность лекарственных средств. Основным направлением исследовательской работы является разработка технологии производства твердых лекарственных форм и оценка качества в процессе их получения в учебно-лабораторном комплексе и выявление нарушений технологических параметров производства на базе Центра коллективного пользования Ярославского химико-технологического техникума.

Первым этапом научно-исследовательской работы было производство гранулята анальгина в соответствии с рекомендациями предприятий Ярославского фармацевтического кластера.

Вторым этапом работы стал контроль качества полученного полупродукта. В результате оценки качества столкнулись с рядом следующих проблем:

1) Гранулят был желтого оттенка, что свидетельствовало о влиянии окружающей среды (действие кислорода, света);

2) Ситовой анализ гранулята, дал неудовлетворительные результаты: меньше 50% от всей массы оказалось в приемнике (размеры гранул 0,180 мм).

На основе полученных данных мы сделали вывод о несоответствии выбранных параметров технологического процесса. Поэтому была поставлена цель, разработать новую методику производства гранулята в учебно-лабораторных условиях.

В процессе производства были изменены следующие условия:

1. Количество увлажнителя;
2. Диаметр сетки для протирки гранулята.
3. Условия хранения полупродукта.

Для контроля качества гранулята были использованы основные методы Государственной Российской Фармакопеи XII (ГФ РФ XII):

1) Ситовой анализ;
2) Влажность;
3) Насыпная плотность.

Методики контроля качества гранулята

Ситовой метод

Ситовой анализ – это определение фракционного состава или распределения по размерам частиц порошков и гранул просеиванием через сита. Ситовой анализ осуществляют просеиванием проб материала через набор стандартных сит, размер отверстий которых последовательно уменьшается сверху вниз, в результате чего материал разделяется на фракции. Определение фракционного состава порошков и гранул используется в технологии лекарственных средств на различных стадиях производства.

Ситовой анализ может использоваться для предварительной характеристик измельченности порошка, а также для определения фракционного состава порошков или гранул.

Содержание фракции выражают в виде массовой доли порошка, просеянного через соответствующие сита, в процентах.

Методика определения фракционного состава

Определяют массу каждого сита с точностью до 0,1 г. Точную навеску испытуемого вещества помещают на верхнее сито и закрывают крышкой. Проводят просеивание любым из методов в течение установленного времени, затем осторожно (без потерь вещества) снова взвешивают каждое сито и определяют массу вещества на каждом из сит. Таким же способом определяют массу вещества на поддоне.

Если оставшееся на любом из сит вещество состоит из агрегатов частиц, образовавшихся в процессе просеивания, анализ признается недействительным. В этом случае необходимо использовать другой метод определения размера частиц.

Влажность

Смешивают и точно взвешивают испытуемое вещество и, если в частной статье нет иных указаний, проводят определение на 1-2 г субстанции. Анализируемый образец помещают в подготовленный бюкс,

закрывают крышкой и взвешивают бюкс с содержимым. Помещают бюкс с веществом в сушильный шкаф, снимают крышку и оставляют её в сушильный шкаф.

Параллельно проводилась работа в анализаторе влажности. Прибор автоматически проводит измерения.

Насыпная плотность

Испытание позволяет определить при заданных условиях насыпные объемы, до и после уплотнения, способность к уплотнению, а также насыпную плотность отдельных материалов (например, порошков, гранул).

Методика. В сухой цилиндр помещают без уплотнения навеску испытуемого материала, имеющего насыпной объем в диапазоне от 50 мл до 250 мл. Аккуратно закрепляют цилиндр на подставке и фиксируют насыпной объем.

Таблица 1

Результаты контроля качества, полученные в ходе исследовательской работы

Метод контроля качества	Гранулят до разработки методики		Гранулят после разработки методики		Требования фармакопеи
Ситовой анализ	0,710 мм	9 г	0,710 мм	9,2 г	
	0,500 мм	6 г	0,500 мм	5,8 г	
	0,355 мм	6 г	0,355 мм	3,7 г	
	0,250 мм	6 г	0,250 мм	2,9 г	
	0,180 мм	6 г	0,180 мм	2,3 г	
	приемник	24 г	приемник	7, 1	
Влажность	1,21 %		0,76%		2%
Насыпная плотность	0,4792 $г/_{м^3}$		0,5769 $г/_{м^3}$		<600 кг/м^3

Вывод

Разработанная методика производства гранулята позволила получить более технологичный полупродукт.

В перспективе научно-исследовательской работы планируется:

1. Разработать методику получения таблеток в учебно-лабораторных условиях в соответствии с требованиями ГФ РФ.

2. Отработать методику контроля качества готовой продукции (таблеток и таблеток, покрытых оболочкой) в соответствии с ГФ РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XII издания часть 2, Москва 2010;

2. И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Е.Т. Чижова. – Под. ред. Краснюка И.И., Михайловой Г.В. Учебник. – М.: Академия, 2004. – 464 с. – ISBN 5-7695-1407-8.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGICAL PRODUCTION AND THE QUALITY CONTROL OF SOLID DOSAGE FORMS IN LABORATORY CONDITIONS

Malyavina P.A., student of the second course
Yaroslavl Chemical-engineering college
4, Mendeleev St., 150023, Yaroslavl, Russian Federation

The laboratory technology of the production of solid dosage forms and the technique of monitoring procedure of quality of the received semi-product and product has been developed for the double use of technological production on laboratory conditions.

Keywords: *monitoring procedure of quality, granulated material, tablets, tablets with the cover, technology of the production, laboratory and edition process.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XII edition, part 2, Moscow 2010.

2. I. I. Krasnyuk, G. V. Mikhailov, E. T. Chizhov. Under. edited by Krasnica I. I., Mikhailova G. V. Tutorial. – M.: Academy, 2004. – 464 p. – ISBN 5-7695-1407-8.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ КАРБОМЕРА

Махсудов К.С., студ. 3 курса; Бердиев Б.М., студ. 3 курса
Руководители: **Кухтенко Г.П.,** канд. фарм. наук, асс.
Грубник И.М., канд. фарм. наук, доц.
Национальный фармацевтический университет
61002, Харьков, ул. Пушкинская, д. 53, Украина

***E-mail**:* galina_kukh@rambler.ru

Создание лекарственных препаратов первоначально предусматривает разработку и исследование основы-носителя действующих веществ. Гелевые лекарственные формы являются предпочтительными при разработке препаратов местной терапии варикозного заболевания вен. С целью создания геля с содержанием сложного густого экстракта полученного при совместном экстрагировании каштана, окопника, донника и софоры были проведены исследования зависимости структурной вязкости гелей карбопола 980 от концентрации и от нейтрализующего агента.

Ключевые слова: гель, карбопол, раствор аммиака, трометамол, калия гидроксид, реологические свойства, структурная вязкость.

Гель как лекарственная форма имеет широкое распространение при создании препаратов многих фармакологических групп, превалирующее их количество составляют препараты с содержанием нестероидных противовоспалительных средств, а так же гели, предназначенные для лечения тромбофлебитов верхних и нижних конечностей. Анализируя ассортимент мягких лекарственных препаратов зарегистрированных на территории Украины, было установлено, что доля гелей увеличилась за последние 12 лет на 9,5%. Это можно объяснить простотой технологии их приготовления и стабильностью в процессе хранения. Наибольшее распространение получили гели на основе сополимеров акриловой кислоты – карбополы (карбомеры) разной марки. Гелеобразование происходит при нейтрализации водных дисперсий карбополов до pH 6,0-10,0. Структурная вязкость гелей карбополов зависит от использованного нейтрализующего агента и pH. Таким образом, целью наших исследований явилось определение зависимости структурно-механических свойств гелей карбопола 980 от его концентрации и от нейтрализующего агента [1, 2].

Экспериментальная часть

Для исследований готовили гели карбопола 980 в концентрации 0,5%; 1,0%; 1,5%; 2,0%; 2,5; 3,0%. Для нейтрализации гелей использовали 10% раствор калия гидроксида, 15% раствор аммиака и трометамол. Нейтрализацию проводили до pH 6,5 (±0,2). Измерение pH осуществляли на приборе pH-150-МИ (Россия). Диспергирование водной дисперсии карбопола и гелей производили при помощи гомогенизатора Polytron®System PT 3100 и Polytron®System PT 2500 E производства фирмы «Kinematica AG», Швейцария. Все образцы подвергались реологическим исследованиям на ротационном вискозиметре «РЕОТЕСТ-2» (Германия) с набором коаксиальных цилиндров Н. Измерения проводили при температуре 25°С.

Полученные данные отображали графически в виде реограмм, представляющие собой зависимость напряжения сдвига (Па) от градиента скорости сдвига ($с^{-1}$) по которым определяли предел течения, тип течения и наличие тиксотропных свойств гелей [3]. На рис. 1 приведены результаты реологических исследований гелей карбопола нейтрализованных 10% калия гидроксидом. Согласно данным на рис. 1-3, все образцы гелей с пластическим типом течения, течение системы начинается не сразу, а после определенного разрушающего действия выраженного величиной напряжения сдвига.

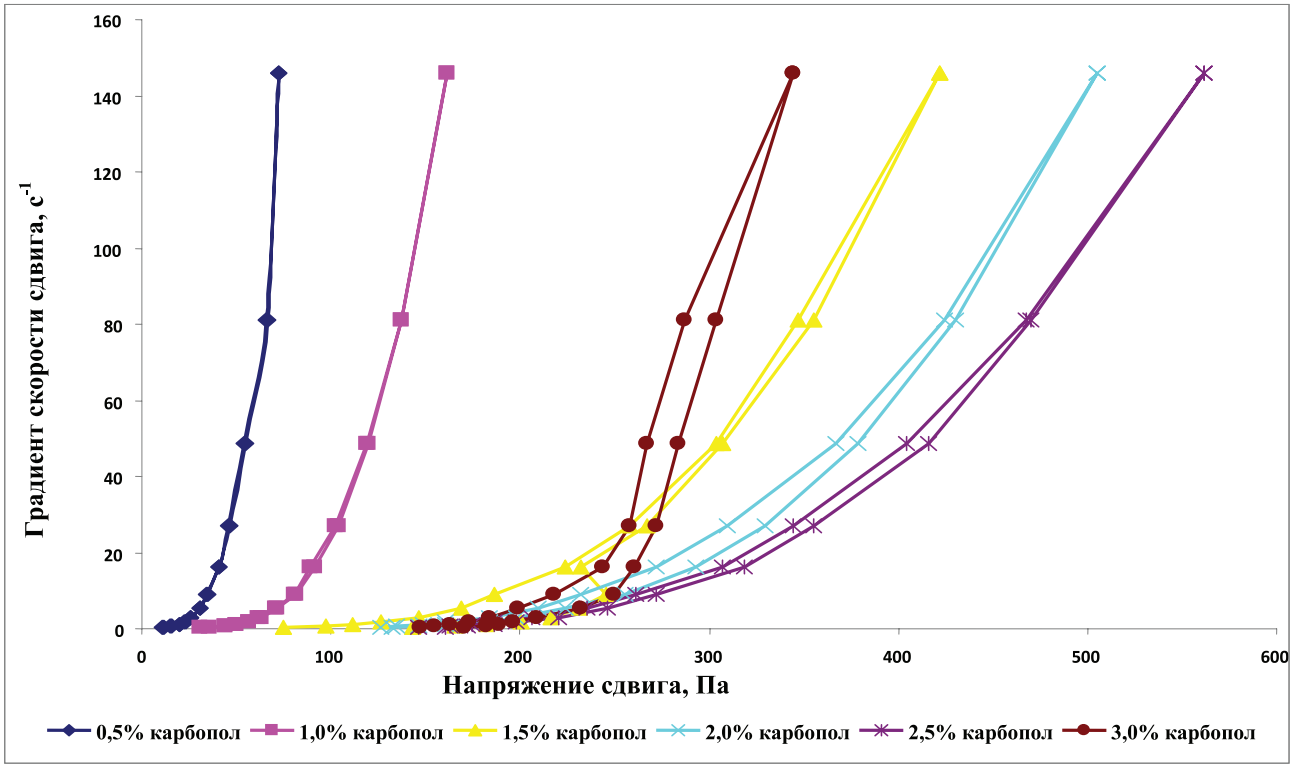


Рис. 1. Реограммы течения гелей карбопола разной концентрации, нейтрализованных 10% раствором калия гидроксидом до pH 6,5

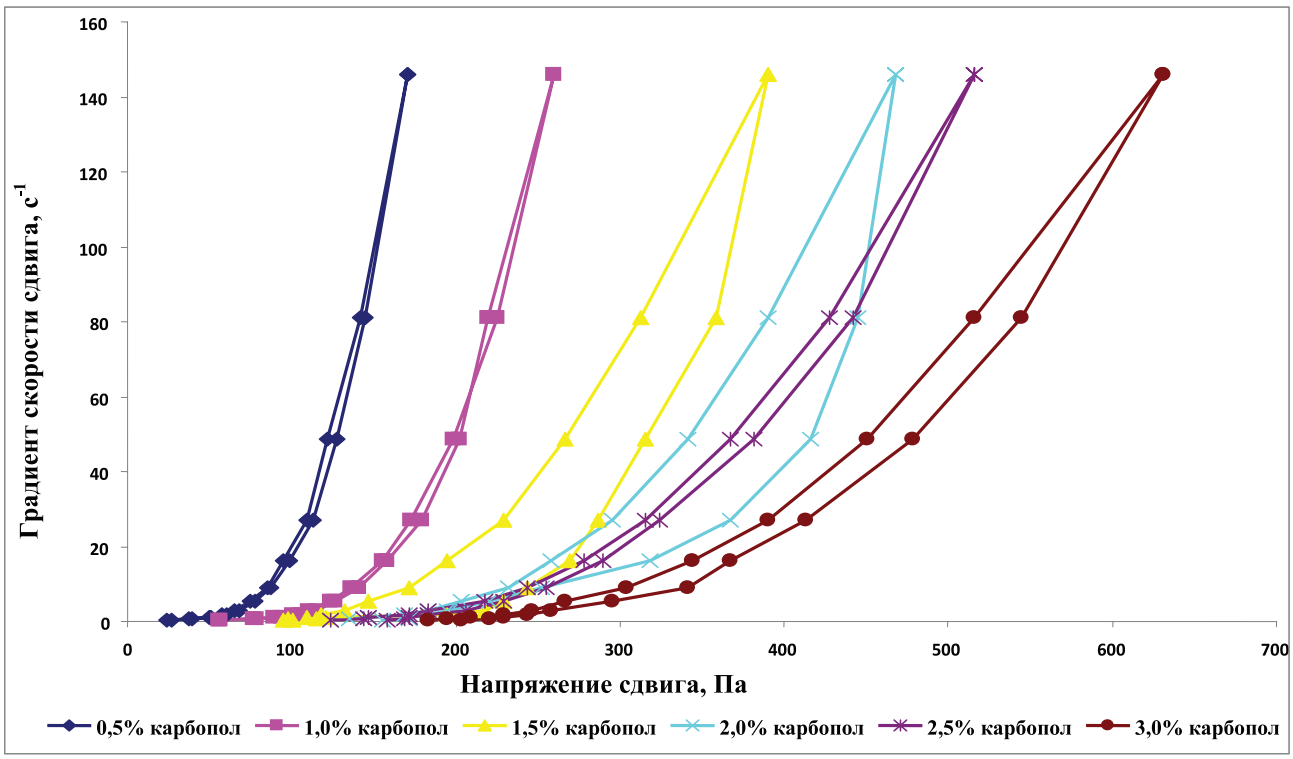


Рис. 2. Реограммы течения гелей карбопола разной концентрации, нейтрализованных трометамолом до pH 6,5

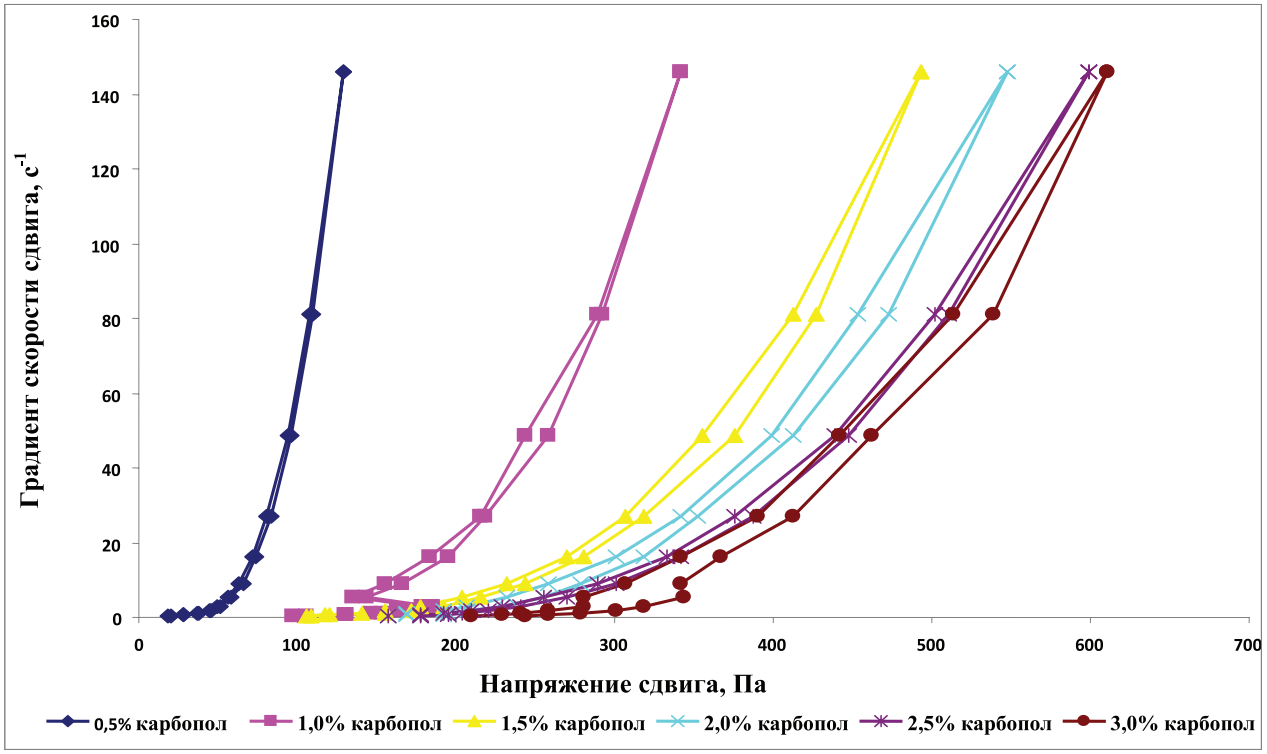


Рис. 3. Реограммы течения гелей карбопола разной концентрации, нейтрализованных 15% раствором аммиака до pH 6,5

С увеличением концентрации карбопола происходит увеличение предела текучести, т. е система становится более устойчива к воздействию разрушения. Восходящие и нисходящие кривые гелей карбопола в концентрации 0,5% и 1,0% накладываются друг на друга, что говорит о мгновенном восстановлении структуры. Образцы с концентрацией карбопола выше 1,0% имеют некую площадь петли гистерезиса, восстановление структуры опаздывает, что может быть связано с высокой их вязкостью.

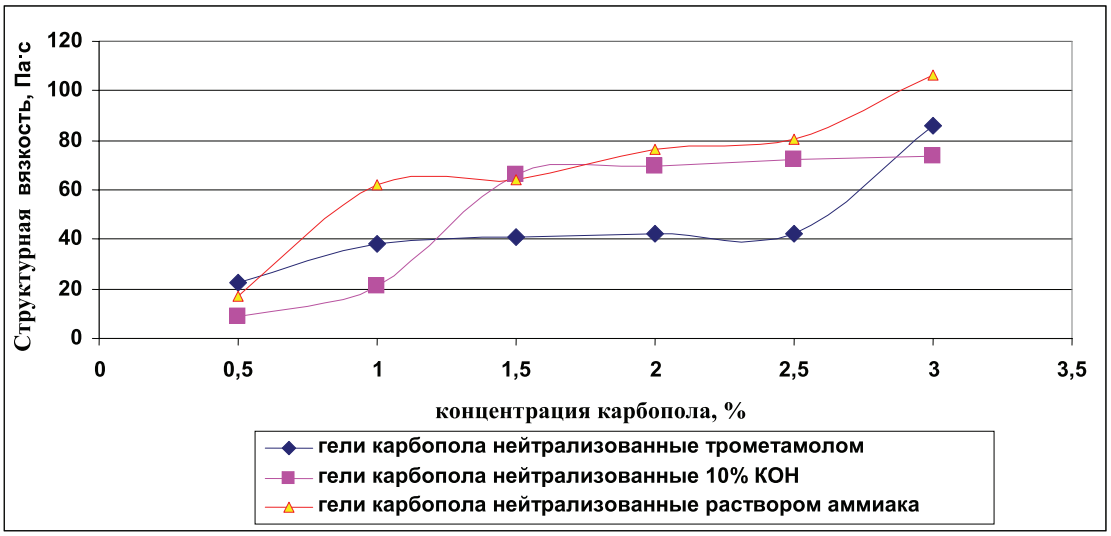


Рис. 4. Структурна вязкость гелей карбопола разной концентрации нейтрализованных разными веществами при скорости сдвига 3 $с^{-1}$

Анализируя полученные данные, видно, что использование разных нейтрализующих агентов водных дисперсий карбопола приводит к образованию гелей с разными структурно-механическими свойствами. В случае нейтрализации трометамолом, структурная вязкость при концентрациях карбопола 1%, 1,5%, 2%

та 2,5% практически одинаковая и не зависит от концентрации карбопола (рис. 4). При нейтрализации гелей 10% раствором калия гидроксидом, структурная вязкость увеличивается на промежутке концентраций карбопола 0,5%, 1% и 1,5%, далее концентрация гелей практически не отличается от значения 1,5% геля. При нейтрализации гелей карбопола 15% раствором аммиака, структурная вязкость увеличивается с по шаговым увеличением карбопола и имеет максимальную вязкость из всех исследуемых нейтрализаторов.

Выводы

Исследована зависимость изменения структурно-механических свойств гелей карбопола 980 от его концентрации и использованного нейтрализующего агента. Установлено что использование 15% раствора аммиака для нейтрализации водной дисперсии карбопола приводит к максимально эффективной структурной вязкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers / Ie.V. Gladukh, I.M. Grubnik, G.P. Kukhtenko, S.V. Stepanenko // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. № 7(4). – P. 729-734.

2. Реологические исследования мягких лекарственных средств / Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Э. Н. Капсалямова, и др. // Медицина. – 2014. – №1(139). – С. – 6 – 9.

3. Mezger Thomas G. Rheology Handbook. 2nd. ed. – UK: William Andrew. Applied Sci. Publishers, 2006. – 299 p.

SUMMARY

INVESTIGATION OF STRUCTURE-FORMING PROPERTIES OF THE CARBOPOL GELS

Makhsoudov K.S, 3th student; Berdiyev B.M., 3th student

National University of Pharmacy

61002, Kharkov, 53, Pushkinskaya str., Ukraine

Creation of medicinal preparations initially involves the development and study of carrier – bases for active ingredients. Gel formulations are preferred in the development of local therapy drugs for varicose vein disease. In order to create a gel containing complex thick extract obtained by the joint extraction of chestnut, comfrey, clover and Sophora studies of the Carbopol 980 gels structural viscosity dependence on the concentration and on the neutralizing agent were carried out.

Keywords: gel, carbopol, ammonia solution, tromethamol, potassium hydroxide, rheologicalproperties, structural viscosity.

REFERENCES

1. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers / Ie.V. Gladukh, I.M. Grubnik, G.P. Kukhtenko, S.V. Stepanenko // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. № 7(4). – P. 729-734.

2. Rheological studies of semisolid medicines / G. P. Kuhtenko, A. S. Kuhtenko, E. N. Capsalyamova, et al. // Medicine. – 2014. – №1(139). – pp. – 6 – 9.

3. Mezger Thomas G. Rheology Handbook. 2nd. ed. – UK: William Andrew. Applied Sci. Publishers, 2006. – 299 p.

ПРОВЕДЕНИЕ DQ СИСТЕМЫ HVAC ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОГО УЧАСТКА

Мельник А.Р., студ. 4 курса

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

Руководитель: **Басевич А.В.**, к. фарм. наук, доцент

***E-mail**:* alena-0704@mail.ru

Проанализированы современные подходы при реализации воздухоподготовки и виды обтекания воздухом чистых помещений на фармацевтических предприятиях с использованием анализа рисков месторасположения HEPA-фильтров в системе подачи воздуха и решеток воздухозабора.

***Ключевые слова**: чистое помещение, воздухораспределительное устройство, HEPA-фильтр, DQ, HVAC.*

Создание чистых помещений на фармацевтическом предприятии обеспечивает необходимую степень защиты производимых лекарственных препаратов от воздействия окружающей среды. Воздух, подаваемый в чистое помещение, должен быть максимально очищен от загрязняющих его частиц пыли, микроорганизмов и прочего. Попадание посторонних частиц и микроорганизмов в лекарственное средство не только снижает его терапевтический эффект, но и может вызвать нежелательные побочные реакции, которые могут привести к летальному исходу потребителя.

В соответствии с требованиями GMP чистые помещения должны быть оборудованы Системами Обогрева, Вентиляции и Кондиционирования (HVAC – Heating Ventilation and Air Conditioning Systems), которые создают в чистом помещении благоприятные условия для безопасного производства лекарственных препаратов. Система вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) состоит из 4 компонентов: приточно-вытяжных установок, систем воздуховодов, «HEPA» фильтров и диффузоров. Такие системы предотвращают появление риска для качества продукции.

Для обеспечения заданной чистоты воздуха на производстве применяются многоступенчатые системы фильтрации, состоящие из трех и более ступеней: фильтры грубой очистки фильтры тонкой очистки и HEPA-фильтры.

После того, как воздух прошел очистку, он с помощью воздухораспределительного устройства (далее по тексту – ВР) попадает в зону чистого помещения. При проектировании систем ВР следует учитывать особенности конструкций помещения, которые могут влиять на распространение (циркуляцию) воздуха.

Целью настоящей работы является проведения квалификация проекта системы HVAC опытно-промышленного участка.

На первом этапе работы была проведена оценка расположения ВР с HEPA-фильтрами в чистых помещениях класса чистоты D и C, а также проведен подбор типа ВР.

Правильные расположение установки ВР и выбор решетки воздухораспределительного и воздухозаборного устройств обеспечивают циркуляцию воздуха по всему чистому помещению. Используются два основных способа размещения систем HVAC в помещении: сверху-вниз (потолочного типа) и снизу-вверх (напольного типа).

Использование напольных систем распределения воздуха позволяет вытягивать застоявшийся под потолком загрязненный теплый воздух через решетки вытяжного воздуха, расположенные под потолком. Так же можно использовать гибкий трубопровод малого диаметра для прокладки систем воздуховода, что снижает высоту фальшпола. Но в то же время данный вид расположения ВР имеет недостатки: необходимость все время поддерживать идеальную чистоту пола, во избежание осаждения частиц пыли на решетки; возможность случайного блокирования решеток оборудованием или мебелью; изготовление решеток из прочного материала, чтобы не нарушать их целостность при ходьбе по полу.

Расположение ВР на потолке требует меньших финансовых затрат. Контроль работы воздуховодов осуществляется без специальной подготовки. Возможность организации подающей и отводящей систем по воздушным коробам, выполненным из оцинкованного стального проката. Такое решение наиболее безопасно с точки зрения санитарно-гигиенических требований. Но существует и ряд недостатков: большая протяженность сети воздуховодов, обусловленная необходимостью их прокладки с учетом имеющихся балок и опорных колонн; необходимость обустройства фальшбалок и подвесных потолков; привязка к первоначальному проекту.

ВР классифицируют на две основные группы: перемешивающие и вытесняющие (рис. 1) [3].

Перемешивающая вентиляция обеспечивает турбулентный поток воздуха в помещении, что наиболее технически выгодно при проектировании, так как уменьшается объем и наличие «мертвых» зон, в которых происходит застой воздуха и развитие микроорганизмов.

Различные конструкции воздухораспределительных устройств и высокая скорость подачи воздуха обеспечивают интенсивную циркуляцию воздуха, которая вызывает перемешивание приточных струй с воздухом помещения [3].

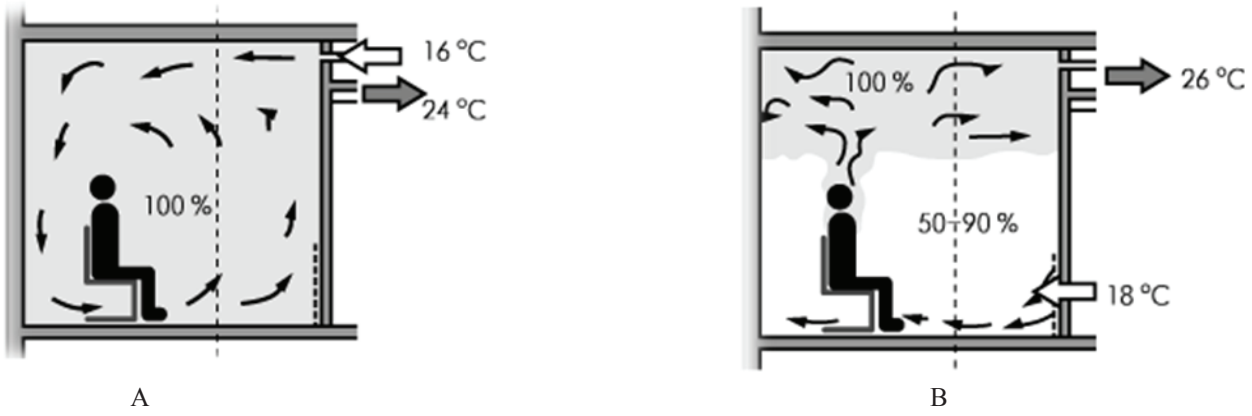


Рисунок 1. А – перемешивающая вентиляция, В – вытесняющая вентиляция

Так как воздух в чистых помещениях непосредственно влияет на качество выпускаемой продукции, система HVAC и все чистые помещения отнесены к системам прямого воздействия и требуют проведения квалификации в полном объеме. Мониторинг критических функций и параметров системы HVAC должен быть регулярным, так как данная система и чистые помещения относятся к системам с непрерывным режимом работы.

Проведение квалификации проекта обеспечивает полное соответствие разработанного проекта требованиям GMP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Министерство промышленности и торговли российской федерации Приказ от 14 июля 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». Зарегистрировано в Минюсе России 10 сентября 2013 г № 29938.

2. ГОСТ Р ИСО 14644-6-2010 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды»

3. Электронный ресурс: режим доступа http://www.abok.ru/for_spec/articles, статья «Воздухораспределение в помещениях: классификация систем»

4. Электронный ресурс: режим доступа http://gmpnews.ru/kvalifikaciya-proekta/, статья «Квалификация проекта»

SUMMARY

CONDUCT DQ HVAC SYSTEMS DEVELOPMENT INDUSTRIAL AREAS

Melnik A.R., stud. 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Analyzed modern approaches in the implementation of air preparation and types of air flow in the clean rooms of pharmaceutical companies using risk analysis locations HEPA filter in the air supply and air intake grilles.

Keywords: *clean rooms, air diffusers, HEPA filter, DQ, HVAC.*

REFERENCES

1. The ministry of industry and trade of the russian federation Order of 14 July 2013 № 916 «On Approval of the Rules of production and quality control of medicines» Registered Minyuse in Russia 10 September 2013 number 29938.

2. GOST R ISO 14644-6-2010 «Cleanrooms and associated controlled environments»

3. Electronic resources: Access http://www.abok.ru/for_spec/articles. Article «Air distribution in the rooms: classification systems»

4. Access http://gmpnews.ru/kvalifikaciya-proekta/, article «Qualification Project»

ФИТОКОМПОЗИЦИЯ В ВИДЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ШИН В ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Мендикулова А.С., студ. 5 курса
Руководитель: **Келимханова С.Е.,** докт. фарм. наук, доцент
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиарова
050012, г. Алматы, ул. Толе би, д.92, Республика Казахстан

E-mail: aida-sunrise_wild@mail.ru

Разработка высокоэффективных иммобилизированных стоматологических шин на основе фитопрепаратов комплексно воздействующих на генерализованный пародонтит.

Ключевые слова: *генерализованный пародонтит, стоматологические шины, фитокомпозиция.*

Актуальность: В стоматологии для лечения пародонтоза традиционно применяются следующие способы доставки лекарственных веществ: ирригации, ротовые ванночки, орошения, аппликации, инстилляции в виде повязок, введение лекарственных веществ в пародонтальные карманы в виде турунд, электрофореза и инъекций. Все перечисленные лекарственные формы и способы терапии имеют как преимущества так и существенные недостатки. Полоскания, ирригации, ванночки и т.д. малоэффективны, т.к. очень быстро вымываются из десневого кармана;аппликации в виде паст, гелей и повязок действуют в очаге максимально около 10-15 мин и по истечении этого времени в зубо-десневом кармане остается лишь ничтожное количество введенных лекарственных веществ, а этого крайне недостаточно для полноценной терапии генерализованного пародонтита. Одной из эффективных лекарственных форм в терапии генерализованного пародонтита являются иммобилизационные стоматологические шины с фитопрепаратами. Несомненным преимуществом этой лекарственной формы является, то что они содержат фитокомпозит из эфирных масел, витаминов, флаваноидов, что и обеспечивают суммарный бактерицидный, регенерирующий и противовоспалительный эффект.

Цель исследования – создание высокоэффективных иммобилизационных стоматологических шин с фитокомпозитами для лечения генерализованного пародонтоза.

Материалы и методы исследования. Как лекарственная форма ИСШ представляют собой мягкие пластинки длиной от 30-50мм, шириной около 5мм и толщиной около 2мм. Такие размеры шин позволяют обеспечивать медикаментозное лечение сегмента или всей верхней и нижней челюсти наложением одной шины. Основой для приготовления геля служит смесь желатина с глицерином, что придает шинам высокую пластичность и способность изгибаться по форме челюсти. В связи с тем, что к лекарственным средствам, применяемым в стоматологии предъявляются специфические требования, как антибактериальная, противовоспалительная активность, способность нормализовать обмен, улучшать кровообращение, усиливать регенерацию тканей пародонта необходим поиск активных веществ, оказывающих комплексное воздействие. Всем этим требованиям отвечают фитокомпозиции из лекарственных растений. Среди них несомненным преимуществом обладают эфирные масла, витамины и углекислотные экстракты эфироносов, что и обеспечивает суммарный бактерицидный, регенерирующий и противовоспалительный эффект. Поэтому в качестве действующих веществ мы использовали фитокомпозит состоящий из углекислотного экстракта эвкалипта, настойки календулы и облепихового масла.

Выводы

Полученные результаты показывают, что главным достоинством ИСШ является простота применения, возможность длительного действия шин в очаге поражения, что позволяет проводить курс лечения в течение 3-5 часов днем, а также обеспечивает максимального терапевтического эффекта при его минимальной концентрации, что делает лечение доступным и удобным для больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семкина О.А. мази, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты (обзор) О.А. Семкина Хим.-фарм. Журн. 2005 –Т. 39,№ 7. – С. 30-36.

2. Рахимов К.Д. Актуальные проблемы фармакологических исследований и технологии производства отечественных фитопрепаратов. Развитие фитохимии и перспетив создания новых лекарственных пре-

паратов. В кн.: «Лекарственные формы фитопрепаратов и их фармакологическое изучение. Технология промышленного производства». – Алматы: Ғылым. 2004. – Кн. 3. – С. 9-16.

3. Государственная Фармокопея Республики Казахстан. – Алматы, т.1., 2009.

SUMMARY

PHYTOCOMPOSITION IN THE FORM OF DENTAL TIRES IN THERAPY OF GENERALIZED PERIODONTITIS

Mendikulova A.S., 5th year student of the Faculty of Pharmacy
Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov;
050000, Almaty, Tolebi street, building 94, The Republic of Kazakhstan

Development of high-performance immobilized dental tires based on herbal composition complex effect on generalized periodontitis.

Keywords: *generalized periodontitis, dental tires, phytocomposition.*

REFERENCES

1. OA ointments, gels, liniments and creams containing herbal medicines (review) OA Semkina Chem-Pharm. Zh. 2005 T. 39, № 7. – p 30-36.

2. Rahimov KD Actual problems of pharmaceutical research and production technology of domestic medicines. Development of Phytochemistry and perspetiv creation of new drugs. In the book .: «Formulations of herbal remedies and pharmacological study. The technology of industrial production. « – Almaty Gylym. 2004.-Kn. C. p. 9-16.

3. Gosudarstvennaya Farmokopeya the Republic of Kazakhstan. – Almaty, v.1., 2009.

ТЕХНОЛОГИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКА

Мизюлина Т.Э., студ. 3 курса
Руководитель: **Рубцова Л.Н.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail*:* tatyana7595@inbox.ru

Рассмотрен процесс экстрагирования лекарственного растительного сырья с использованием ультразвука и современное оборудование для проведения процесса.

Ключевые слова*: растительные экстракты, экстракция с использованием ультразвука.*

Одним из перспективных направлений фармацевтической промышленности является разработка новых технологий производства и оборудования для получения экстрактов из растительного сырья.

Приоритетным направлением этих производств являются сухие растительные экстракты, которые максимально сохраняют извлекаемые биологически активные вещества и имеют длительные сроки хранения. Экстракция – процесс извлечения веществ с помощью селективных растворителей (экстрагентов). Использование ультразвука для интенсификации экстракционного процесса дает не только ускорение производственного процесса во времени, но и увеличение выхода основного продукта по сравнению с другими способами экстрагирования. Основным достоинством этой технологии является малая продолжительность экстракции, а также высокоэффективный, высокопроизводительный и экологически чистый технологический процесс [1,2].

Как правило, ультразвуковые технологии экстрагирования реализуются при помощи универсальных ультразвуковых ванн для обработки в жидкой среде, диспергаторов и специализированных установок для ультразвукового экстрагирования в жидкости.

На выход действующих веществ влияют интенсивность и продолжительность УЗ-облучения, температура среды, а также соотношение сырья и экстрагента. Большинство авторов, изучающих этот процесс, рекомендует извлечение вести в пределах 40 мин. (большая продолжительность почти не повышает выход

действующих веществ, но заметно влияет на их стабильность). Оптимальной частотой является 21-22 КГц. Повышение интенсивности ведёт к уменьшению выхода. Рекомендуемая плотность облучения – не более 2-2,2 Вт/см^2. Концентрация твердой фазы – не более 10%, т.е. 1:10.

В современных ультразвуковых экстракторах в корпусе имеются устройства для загрузки исходного сырья и экстрагента, выгрузки проэкстрагированного сырья и полуфабрикатов экстракта, перемешивающий элемент, источник ультразвуковых колебаний.

Так, в одной из перспективных установок, корпус выполнен из внешнего и герметично вставленного в него внутреннего корпусов, пространство между которыми заполнено материалом, устойчивым к воздействию ультразвука. В качестве перемешивающего элемента предусмотрена установка барботирования аргоном, устройство возбуждения ультразвуковых колебаний выполнено из четырех ультразвуковых генераторов. В качестве звукоизоляционного материала, устойчивого к воздействию ультразвука, служит полиметилсилоксановая жидкость, а излучающие пластины выполнены из пищевой нержавеющей или титановой стали [3].

Установка внутри экстрактора системы для осуществления барботирования аргоном позволяет значительно уменьшить окисление действующих веществ, извлекаемых из сырья, т.е. повышается качество получаемого экстракта.

Наличие излучающих пластин из пищевой нержавеющей или титановой стали, что полностью исключает появление «мертвых зон» внутри ультразвукового экстрактора.

Рекомендуемое время нахождения сырья в зоне ультразвукового воздействия до 2-3 минут, что с одновременным проведением процесса барботирования аргоном позволяет избежать деструкции действующих веществ, извлекаемых из сырья.

Благодаря тому, что корпус экстрактора выполнен из внешнего и герметично вставленного в него внутреннего корпусов, пространство между которыми заполнено звукоизоляционным материалом (например, полиметилсилоксановой жидкостью ПМС 50-1000), устойчивым к воздействию ультразвука, обеспечивается надежная защита обслуживающего персонала при проведении процесса экстракции.

Вывод

Современное патентованное оборудование для экстракции с использованием ультразвука перспективно, его использование позволяет провести процесс экстракции с высокой эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснюк, И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм / И.Н. Краснюк – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 464с.

2. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм / Л.Н. Милованова – Ростов на Дону: Медицина, 2002. – 448с.

3. Патент RU №2222387, МПК B06B 1/06

SUMMARY

OBTAINING OF PLANT EXTRACTS USING ULTRASOUND

Mizyulina Tatiana, 3th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The aim of this project is the study of the technology of extraction of plant raw materials innovative method using ultrasound for the intensification of the extraction process. One of the promising areas of the pharmaceutical industry in its innovative development is the development of new and improvement of existing production technologies of an extraction of funds from plant raw materials.

Keywords: *extraction process, extractor, extracts, plant raw materials, herbal, ultrasound, ultrasonic extraction.*

REFERENCES

1. Krasnyuk, I.N. Farmatsevticheskaya technology: Technology of dosage forms / I.N. Krasnyuk – M.: Publishing center «Akademiya», 2004. – 464p.

2. Milovanova, L.N. Manufacturing techniques of dosage forms / L.N. Milovanova, – Rostov on Don: Medicine, 2002. – 448p.
3. Patent RU No. 2222387, MPK V06V 1/06

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Мироньчева Н.В., асп. 4 года обучения
Руководитель: **Марченко А.Л**., канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: natalia.mironcheva@pharminnotech.com

В ходе исследования получены экспериментальные данные по стабильности разработанного ранее препарата, содержащего субстанцию группы ингибиторов протонной помпы. Выявлены основные факторы, влияющие на качество субстанции, полупродуктов и готовых продуктов.

Ключевые слова: *ингибиторы протонной помпы, стабильность, гигроскопичность.*

Субстанции ингибиторов протонной помпы (ИПП) являются производными бензимидазола, по химической природе представляют собой слабые основания, которые накапливаются в канальцах париетальных клеток, где в кислой среде происходит их преобразование в активную форму (сульфенамид) [3]. Липофильность ИПП обусловливает физико-химические свойства субстанций, которые отличаются своей активностью вступать во взаимодействия и неустойчивостью к факторам окружающей среды [2].

Поэтому при создании таблетированной лекарственной формы на основе ИПП был применен комплексный подход в разработке препарата, который учитывал, как свойства субстанции, подбор вспомогательных веществ, так и влияние технологических приемов. На основании экспериментальных данных были определены основные факторы, влияющие на стабильность субстанции, полупродуктов и готового лекарственного препарата.

Экспериментальная часть

При изучении трех различных субстанций ИПП были проанализированы следующие показатели: размер и форма частиц, насыпная и объемная плотность, растворимость и гигроскопичность [5]. Субстанции представляли собой кристаллические порошки почти белого или кремового цвета, с размером частиц до 150 мкм пластинчатой или игловидной формы, гигроскопичные, легко окисляющиеся на воздухе.

Образцы порошков для изучения стабильности были заложены в климатическую камеру с условиями хранения: температура 25^{0}С, влажность – 60%. Также проводили краткосрочные тесты, позволяющие определить устойчивость субстанций к повышенной температуре в сушильном шкафу при температурных режимах: 40^{0}С, 55^{0}С, 65^{0}С [4]. Выполнены тесты на гигроскопичность при разных значениях влажности: 32,9%; 65%; 100%. По результатам эксперимента были выявлены критические факторы воздействия на субстанцию. Установлено, что влажность является основным фактором, изменяющим в наибольшей степени стабильность изученных субстанций.

Следующим этапом разработки было изготовление модельных смесей на основе субстанции и широко используемых вспомогательных веществ (лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, маннитол и т.д.) [1]. Модельные смеси были получены в соотношении 1:1 и также заложены на стабильность при различных значениях температуры и влажности. В процессе хранения проводили анализ качества модельных смесей по технологическим параметрам. Основными факторами выбора состава вспомогательных веществ были сыпучесть, гигроскопичность и внешний вид, так как с некоторыми компонентами наблюдалось изменение цвета смеси.

После выбора необходимых вспомогательных веществ проведено исследование, позволяющее получить кислотоустойчивые модельные смеси. С этой целью сначала субстанцию, а затем модельные смеси покрывали различными кишечнорастворимыми оболочками (Acryl-EZE, Kollicoat, Eudragit) и проводили

тест на растворение в кислой среде при pH=1,2. Основным критерием отбора покрытия на данном этапе были эффективность сохранения субстанции от воздействия кислоты, а также объемно-технологические характеристики получаемого гранулята.

Еще одной стадией процесса была разработка состава таблеток-ядер на основе уже полученного и выбранного кислотоустойчивого гранулята. Исходя из данных по стабильности модельных смесей из различных вспомогательных веществ, подбор компонентов для таблеток-ядер вели как с учетом совместимости с веществами, так и с технологической точки зрения. В итоге основными факторами отбора были сыпучесть, фракционный состав и антифрикционные свойства смеси.

Последний этап разработки готовой лекарственной формы заключался в подборе оптимального покрытия для таблеток-ядер на основе субстанций ИПП. Объектами исследования являлись таблетки, покрытые пленочными оболочками на основе различных полимеров. Стабильность таблеток также изучали воздействием различной температуры и влажности на них. Основными критериями оценки на данном этапе был внешний вид таблеток, целостность и толщина оболочки. Для определения оптимального состава была проведена кинетика растворения в двух различных средах.

Таблетки, покрытые пленочными оболочками, подвергались анализу по технологическим характеристикам, а также анализу на гигроскопичность, с целью изучить способность оболочек эффективно защищать таблетки-ядра при различных значениях влажности окружающей среды. В результате было выбрано покрытие для таблеток на основе ИПП и установлены основные факторы влияния на качество готового продукта.

Вывод

По результатам исследований стабильности препаратов и полупродуктов на основе субстанций ИПП установлены основные факторы, влияющие на их качество в процессе производства и хранения на каждом этапе разработки. Основным фактором влияния определена гигроскопичность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егошина, Ю.А., Поцелуева, Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве. – Казань: Издательство КГУ, 2008. – С. 10-16.

2. Конорев М.Р., Тябут Г.Д., Ингибиторы протонной помпы: свойства и применение// Медицинские новости. – 2011. – № 9. – С. 58-60.

3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Е., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Медицинский вестник МВД. – 2013. – № 3(64). – С. 9-14.

4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III.- М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 344 с.

5. Электронный ресурс. http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey.

SUMMARY

STUDYING OF THE FACTORS INFLUENCING STABILITY OF PREPARATIONS OF INHIBITORS OF THE PROTON POMP.

Mironcheva N.V., 4th year

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

By results of researches of carrying out stability of preparations and semi-products on the basis of IPP substances the major factors influencing their quality in the course of production and storage at each development stage are established. The major factor of influence revealed hygroscopicity.

Keywords*: inhibitors of a proton pomp, stability, hygroscopicity.*

REFERENCES

1. Egoshina U.A., Potselueva L.A. Modern excipients for tablet production. –Kazan. – Publishing house KGU, 2008. – P. 10-16.

2. Konorev M.R., Tyabut G.D. Inhibitor of proton pump properties and application//Medical news. – 2011. – № 9. – P. 58-60.

3. Mays I.V., Andreev D.N., Dichev D.E., Goncharenko Y.U. Pharmacotherapeutic aspects of application of inhibitor of proton pump//Medical messenger MVD. – 2013. – № 3(64). – P. 9-14.

4. Guide to examination of medicines volume III.- M.: POLYGRAPH PLUS 2014 – 344 p.

5. http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ С НАСТОЙКОЙ ПИОНА САДОВОГО

Накарякова Н.И., асп. 3 года обучения

Руководитель: **Смирнова М.М.,** к.ф.н., доцент

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, 614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2, Российская Федерация

E-mail: nataly-5114@mail.ru

Эффективным седативным препаратом растительного происхождения является настойка пиона. С целью расширения номенклатуры данного лекарственного растения предложены пленки лекарственные, содержащие в качестве активного компонента биологически активные вещества пиона садового. В статье рассмотрены вопросы разработки состава пленок лекарственных с пионом садовых сортов и приведены результаты стандартизации данной лекарственной формы.

Ключевые слова: *пион садовый, настойка, пленки лекарственные.*

Увеличение нагрузки на нервную систему человека в современной жизни приводит к повышению потребности населения в седативных средствах. Поэтому одной из важнейших задач практического здравоохранения и фармацевтической отрасли является расширение ассортимента эффективных психотропных лекарственных средств [2].

В данном случае фитопрепаратам отдается большее предпочтение, обусловленное тем, что они содержат комплекс биологически активных веществ (БАВ), обладают достаточной широтой и мягкостью терапевтического действия, минимумом побочных эффектов и противопоказаний.

Настойка пиона является седативным препаратом растительного происхождения, однако данная лекарственная форма (ЛФ) имеет ограниченное применение. Развитие научных исследований в области биофармации показало, что важное значение имеет правильно выбранная ЛФ, которая обеспечивает удобство применения и эффективность действия содержащихся в ней БАВ [1]. С этой точки зрения использование пленок лекарственных (ПЛ) открыло новые возможности для применения настойки пиона.

Цель настоящей работы: разработка состава и исследование ПЛ с настойкой пиона садового.

Экспериментальная часть

Объектом исследования явилась настойка травы пиона садового и ПЛ, разработанные нами на основе настойки. При изготовлении пленок в качестве пленкообразователей использовали натрий карбоксиметилцеллюлозу, натрия альгинат, в качестве пластификатора – глицерин.

Первым этапом исследования явилась разработка оптимальной матрицы-носителя для ПЛ. Было использовано 3 состава с различной комбинацией полимеров. Готовили раствор полимера путем растворения пленкообразователя в воде очищенной и добавления пластификатора – глицерина. Далее в состав полимерной композиции вводили настойку пиона. Получение ПЛ осуществляли методом «полива» на подложку с последующей сушкой при температуре 45 °С в течение 12-13 часов.

Доброкачественность полученных составов подтверждалась результатами стандартизации по показателям: средняя масса и отклонение от средней массы, толщина, время растворения, pH водного раствора, потеря в массе при высушивании.

Определение средней массы. Для достижения терапевтического эффекта дозировка ПЛ должна быть точной и не выходить за границы допустимых отклонений. Средняя масса пленки площадью 2 см^2 соста-

вила для состава № 1 0,077±0,009; для состава № 2 – 0,095±0,008 и для состава № 3 – 0,089±0,007; отклонения от средней массы: ±10% для пленок состава №1, ±8% для пленок состава № 2 и ±7% для пленок состава №3, что свидетельствует о достаточной точности дозирования лекарственного средства.

Определение толщины. От толщины пленок зависит степень адгезии и равномерность контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой полости рта. Толщина пленок для составов № 1, 2 и 3 составила 0,11±0,03 мм, 0,13±0,02 мм и 0,12±0,02 мм соответственно.

Время растворения характеризует способность пленки растворяться на слизистой оболочке. Значение данного показателя для состава № 1 составило 9,0±0,5, для состава № 2 – 5,0±0,4 и для состава № 3 – 6,0±0,5 минут. Таким образом, обеспечивается постепенное высвобождение действующего вещества и поддержание его постоянной концентрации в течение заданного срока.

pH водного раствора позволяет прогнозировать возможность раздражающего действия ЛФ. Для пленок состава № 1 pH водного раствора имеет значение 6,00±0,06, для пленок состава № 2 – 5,77±0,06, для пленок состава №3 – 5,94±0,06. pH исследуемых пленок имеет близкое значение к pH ротовой полости (6,0-6,8), что свидетельствует о комфортности их применения.

Потеря в массе при высушивании является критерием стабильности и микробиологической чистоты лекарственных пленок при хранении. Избыточная влага может явиться хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов, кроме того, количество влаги влияет на пластичность ПЛ. Экспериментальным путем установлено, что оптимальная величина влажности находится в пределах 5 – 15 %. Потеря в массе при высушивании в исследуемых пленках составила 12,14±0,10 % для состава № 1; 9,96±0,15 % для состава № 2 и 11,77±0,10 % для состава № 3.

По литературным данным седативный эффект сырья пиона обусловлен наличием монотерпеновых гликозидов. Идентичность качественного состава пленок лекарственных с настойкой пиона устанавливали с помощью качественных реакций. В результате анализа получены характерные для монотерпеновых гликозидов окрашивания растворов (таблица 1).

Таблица 1

Результаты реакций на монотепреновые гликозиды ПЛ

Реактив	Эффект реакции
Реактив Трим-Хилла	Сине-голубое окрашивание
Реактив Шталя	Сине-голубое окрашивание
Реактив Бекон-Эдельмана	Коричневое окрашивание
1% раствор железа окисного хлорида	Коричневое окрашивание

С целью количественного определения монотерпеновых гликозидов в настойке пиона садового и в ПЛ использовали спектрофотометрический метод по реакции комплексообразования с щелочным раствором гидроксиламина и раствором хлорида окисного железа [3,4]. Для получения достоверных результатов количественного анализа, необходимо подобрать условия извлечения действующих веществ из матрицы-носителя. Для экстракции монотерпеновых гликозидов из ПЛ использовали воду очищенную, спирт этиловый 40 %, а также комбинированный вариант экстракции, в процессе которого навеску пленки растворяли в минимальном количестве воды очищенной и далее добавляли спирт этиловый 40 %. Установлено, что использование комбинированного растворителя обеспечивает наиболее полное высвобождение БАВ. Результаты количественного определения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты количественного определения БАВ в ПЛ

№ состава ПЛ	Содержание монотерпеновых гликозидов в пересчете на пеонифлорин в разовой дозе, %		Переход БАВ из настойки, %
	настойка (30 кап. – разовая доза)	пленки лекарственные (разовая доза)	
1	0,0068±0,0009	0,0058±0,0003	85
2		0,0059±0,0006	87
3		0,0065±0,0005	94

Выводы

1. На основании комплекса технологических и физико-химических исследований разработаны 3 состава и технология ПЛ с настойкой пиона садового.

2. Для качественного и количественного анализа ПЛ модифицированы методики ФС 42-588-98 «Настойка пиона уклоняющегося». Качественными реакциями подтверждено присутствие монотерпеновых гликозидов, а также установлено содержание суммы монотерпеновых гликозидов в пересчете на пеонифлорин для трех составов ПЛ.

3. Определен процент перехода биологически активных веществ из настойки в ПЛ. Полученные результаты свидетельствуют о доброкачественности разработанных составов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева И.В. Биофармацевтические исследования биорастворимых лекарственных пленок с анилокаином / И. В. Алексеева, Т. Е. Рюмина, В. И. Панцуркин, Т.Ф. Одегова // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – № 9. – с.49-52.

2. Морохина С.Л. Изучение седативного эффекта успокоительных сборов / С.Л. Морохина, Р.Н. Аляутдин, А.А. Сорокина // Фармация. – 2010. – №6. – с. 39-41.

3. Смирнова М.М. Исследования по разработке и контроль качества настойки пиона садового травы / М.М. Смирнова, Г.А. Иванова, О.В. Яборова // Медицинский альманах. – 2012. – № 2. – с. 225-227.

4. ФС 42-588-98. Настойка пиона уклоняющегося.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND QUALITY CONTROL OF THE MEDICINAL FILMS WITH PAEONIA HORTORUM

Nakaryakova N.I., 3rd year graduate student
Perm State Pharmaceutical Academy;
2, Polevaya St., Perm, 614990, Russian Federation

Peony tincture is an effective *sedative herbal medicine*. To expand the nomenclature of this medicinal plant medicinal films containing biologically active substances of peony garden as the active component – were proposed. The paper deals with the development of composition of medicinal films with peony garden varieties and shows the results of the standardization of this dosage form.

Keywords: *peony garden, tincture, medicinal films*.

REFERENCES

1. Alekseeva I.V. Biopharmaceutical research of biosoluble medicinal films with anilokain. Chimiko-pharmacevticheskiy zhurnal [Chemical and Pharmaceutical Journal], vol. 1, 2007, no. 9, 49-52 pp.

2. Morochina S.L. The study of sedation sedative effect of sedation gather. Pharmatciya [Pharmacy], 2010, no. 6, 39-41 pp.

3. Smirnova M.M. Development and quality control of herbs tincture of peony garden. Medicinskiy almanac [Medical almanac], 2012, no. 2, 225-227 pp.

4. Pharmacopeia article 42-99-98. Tincture of peony.

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ФИТОПРЕПАРАТА, ОБЛАДАЮЩЕГО ГИПОАЗОТЕМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Новикова Е.К., асп. 1 года обучения, Чачин Д., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Каухова И.Е.**, д. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.krasova@pharminnotech.com

Обоснован предложенный состав лекарственного препарата, обладающего гипоазотемическими свойствами, за счет таких растений, как череда трехрадельная трава, репешок обыкновенный трава, золотарник канадский трава.

Ключевые слова: *сухой экстракт, череда трехраздельная трава, репешок обыкновенный трава, золотарник канадский трава.*

В настоящем исследовании обоснован многокомпонентный состав из лекарственного растительного сырья для получения сбора, экстрактов на его основе для профилактики и лечения тубулоинтерстициальных нефритов.

Сбор представляет собой композицию из официнальных растений: золотарника, череды, репешка. В качестве сырьяпредлагается использовать траву золотарника канадского, траву череды трехраздельной, траву репешка обыкновенного [1]. Данная комбинация сырья из растений ранее нигде не описывалась, и для лечения заболеваний почек использовались лишь по отдельности золотарник и череда [2]. Золотарник давно применяется для создания урологических препаратов, показал высокую эффективность и безопасность, входит в состав фитопрепаратов для лечения простатита [3]. Череда обладает выраженными диуретическими и иммуномодулирующими свойствами, противоаллергическим действием, используется в педиатрической практике. Репешок обладает гастро- и гепатопротекторными свойствами, улучшает работу органов пищеварения, защищает печень от токсического действия этанола [5].

С точки зрения фармакологии в действии композиции усматривается очевидное синергическое взаимодействие, которое может быть установлено в детальных экспериментальных исследованиях. В составе композиции отсутствуют растительные компоненты и источники токсических веществ, обладающих нефротоксичностью.

Фитохимический состав растительного сырья. Золотарник содержит сесквитерпены (гермакрен А и D), тритерпеновые сапонины – производные байогенина (канаденсиссапонины, 6 видов), флавоноиды группы кверцетина, кемпферола, рамнетина, изорамнетина, фенолкарбоновые кислоты (кофеиновая, хлорогеновая и феруловая кислоты). Череда содержит флавоноиды группы изооканина, лютеолина, бутеина, сульфуретина, аурона, полиацетиленовые гликозиды, полисахариды. Репешок содержит дубильные вещества, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, соединения кремния. Таким образом, в составе композиции химические вещества растений представлены различными классами органических биоактивных соединений и не дублируют друг друга [5,6] .

Экспериментальная часть

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: спирт 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%; 2; флавоноидов в пересчете на рутин 19,03% ± 0,74%; 3.; сапонинов в пересчете на β-эсцин 7,25% ±0,57%.

Вывод

Обоснован состав лекарственного препарата, обладающего гипоазотемическими свойствами, за счет комбинации таких растений, как череда трехрадельная трава, репешок обыкновенный трава, золотарник канадский трава, а также получены сухие экстракты на их основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Все о лекарственных растениях / Атлас-справочник. – СПб.: ООО «СЗКЭО», 2007. – 61 с.
2. Энциклопедический справочник. Лечение растениями. – М.: Издательский дом «АНС», 2005 р. – 1024 с.
3. Носов А. М. Лекарственные растения. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2000. – 350 с.

4. 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.

5. 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.

6. Куркин, А.В. Методика количественного определения суммы флавоноидов в траве репешка аптечного // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45. № 1. С. 31-34.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF STRUCTURE AND TECHNOLOGY OF COMPLEX MEDICINE ON THE BASIS OF EXTRACT OF A SOLIDAGO CANADENSIS L. HERBS, SERIES OF A BIDENS TRIPARTITA L. AND A AGRIMONIA EUPATORIA L. HERBS.

Novikova E.K., 1st year Phd student, Chachin D., 1st year magistrant

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The technique of receiving and standardization of dry extracts on the basis of series of a Bidens tripartita L. herbs, a Agrimonia eupatoria L. herbs, a Solidago canadensis L. herbs is developed.

Keywords: *dry extract, a Bidens tripartita L. herbs, a Agrimonia eupatoria L. herbs, a Solidago canadensis L. herbs.*

REFERENCES

1. All of medicinal plants / Atlas catalog. – SPb .: OOO «SZKEO», 2007. – 61 p.

2. Encyclopedic Reference. Treatment plants. – M .: Publishing House «ANS», 2005 p. – 1024 s.

3. Nosov AM Medicinal plants. – M .: Eksmo-Press, 2000. – 350 p.

4.Gubanov, IA, et al. 720. Agrimonia eupatoria L. – Agrimony ordinary, or medicinal // Illustrated the Middle Russia Plants. V 3 t. – M .: in T-scientific. ed. KMC, Institute of Process. Inst., 2003 – T. 2. angiosperms (dicotyledons: razdelnolepestnye). – S. 356.

5. Egorov, VA Hepatoprotective and immunotropnye drugs: state and prospects of the pharmaceutical market / VA Egorov, L. Moshkova, VA Kurkin, IK Petrukhina // Monograph. – Samara: Samara State Medical University, 2000. – 120 p.

6. Kurkin, AV Methods of quantitative determination of total flavonoids in the grass Repeshko pharmacy // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2011. T. 45. № 1. C. 31-34.

ДОСТИЖЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ – ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ В ПОЛОСТИ РТА

Нускабаева А.Б., магистрант 1 года обучения; Аманкельдина А.А., студент 4 курса

Руководитель: **Датхаев У.М.,** д. фарм.н., проф, директор института фармации

«Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,

050012, г. Алматы, ул. Толе би, 92, Республика Казахстан

E-mail*:* bota_nuskabaeva@mail.ru

В статье приведена классификация твердых быстрорастворимых лекарственных форм, технологические способы повышения биологической доступности, рассмотрены основные преимущества и недостатки ородисперсных таблеток (ОДТ), а также особенности технологии изготовления ородисперсных препаратов.

Ключевые слова*: быстрорастворимые лекарственные формы, ородисперсные таблетки.*

В настоящее время современные технологии позволяют регулировать высвобождение таблетки по необходимости. Удобство приема твердых лекарственных форм совершенствуется с каждым годом. Среди

групп твердых быстрорастворимых лекарственных форм встречаются порошки, таблетки, оральные лиофилизаты в форме таблеток, гранулы, а также пеллеты, капсулы и микросферы. У каждой из этих форм есть свои достоинства и недостатки, но эти формы обладают общим преимуществом- растворяются в ротовой полости за определенный период времени. Лекарственные формы, растворимые или диспергируемые в полости рта, привлекают все большее внимание в связи с тем, что некоторые группы больных испытывают трудности при проглатывании.

Таблетки, диспергируемые в полости рта –таблетки без оболочки, которые помещают в рот, где они быстро диспергируются до проглатывания, дает определение Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Таблетки, диспергируемые в полости рта, должны распадаться в течение 3 минут. Предшественниками таблеток, диспергируемых в полости рта, были буккальные таблетки. Такой формат был предназначен для лекарственных средств, которые отличались низкой биодоступностью при всасывании через пищеварительный тракт и при этом были неудобны при приёме парентерально. Всасывание сквозь слизистую щёк позволяет лекарственному средству попадать в организм минуя пищеварительный тракт и ускоряет попадание лекарства в системный кровоток. Не все таблетки, диспергируемые в полости рта, всасываются через слизистую щёк, многие из них всасываются так же как обычные таблетки, имеют сходную биодоступность и попадают в кровь через желудок. В то же время благодаря высокой скорости растворения и небольшому весу таблетки, они могут быстрее усваиваться в защёчном пространстве.

Процесс разработки таблеток, диспергируемых в полости рта, возглавили компании R.P. Scherer Corporation и Cima Labs в США, а также Takeda Pharmaceutical в Японии. Первой таблеткой, диспергируемой в полости рта, которая была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США был Claritin с технологией Zydis в декабре 1996 года. Согласно руководству Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, опубликованному в декабре 2008 года, таблетки, диспергируемые в полости рта, должны растворяться менее чем за 30с. Эти указания сейчас пересматриваются FDA, поскольку указанные рамки оказались жёсткими для некоторых видов ОДТ.

Более точное определение таблеток, диспергируемых в полости рта дает электронный учебник «Промышленная технология» (НФАУ, Харьков,2010г.)– это таблетки или пористые массы в форме таблеток, распадающиеся в полости рта в течение 3 минут без приема воды. Чаще всего распадаемость ородисперсных таблеток в слюне составляет не более 30с.

Фармакологические исследования показали, что биологическая доступность медицинских препаратов в форме ОДТ усиливается благодаря всасыванию лекарства в ротовой полости и всасыванию слюны, содержащей препарат, до попадания в желудок. Помимо прочего, количество препарата, подверженного пресистемному метаболизму, или эффекту первичного прохождения сокращается по сравнению со стандартной таблеткой. Отличительной особенностью ородиспергируемой формы является то, что во время ее приема не требуется ни запивать ее водой, ни пережевывать. Она распадается в присутствии слюны, как правило, менее чем за одну минуту.

Таким образом, ОДТ сочетают в себе преимущества как таблеток, так и суспензий или растворов благодаря улучшенной биологической усвояемости.

Основными способами достижения эффектов быстрого растворения и быстрой дезинтеграции, а следовательно, повышения биологической доступности ородисперсных препаратов могут быть:



Рис. 1. Основные способы повышения биологической доступности ородисперсных препаратов

Таблица 1

Известные запатентованные технологии производства ОДТ

Название технологии	Компании, которые запатентовали	Особенности технология	Недостатки технологии
Технология «OraSolve»	Американская фармацевтическая корпорация CIMA Labs Inc.	Получение микрокапсулы, приготовление «Щипучей пары» для покрытия микрокапсулы	Длительный технологический процесс производства
Технология «Zydis»	Компания R.P. Scherer Corporation.	Таблетки получаются пористые, с наилучшей растворимостью	Хрупкие таблетки, которые нужно осторожно извлекать из блистерной упаковки, не выдавливая, а снимая ее
Технология DuraSolv	Американская фармацевтическая корпорация CIMA Labs Inc.	Технология схожа с производством «OraSolve», также использоваться газообразующая композиция.	Таблетирование проходит при большем давлений прессование, что может привести растрескиванию оболочки, из-за чего портятся вкусовые качества таблетки.
Технология Flash Dose	Американская частная компания по производству и сбыту медицинских препаратов Fuisz Technologies, Ltd.	Таблетки состоят из связывающей матрицы, полученной из сахарных волокон, которые смешиваются с наполнителем и ЛВ.	При производстве используется нагрев, следовательно не подходит для всех ингридиентов.
Технология WOW Tab.	Японская фармацевтическая компания Yamanouchi Pharma Technologies, Inc.	Получают при низком давлений присования, таблетки имеют высокую механическую прочность,распадаются за 1-40 секунд.	В состав вводят большое количесвто вспомогательных компонентов.

Подводя итоги, благодаря своим преимуществам ОДТ все больше признаются как многими учеными-фармакологами, так и специалистами фармацевтической промышленности. Их разработка оправдана высокой биологической доступностью, удобством применения, незаменимостью во многих случаях клинической практики и требует внедрения новых технологических приемов и многофункциональных вспомогательных веществ.

Вывод

Таким образом, в силу вышеизложенных фактов и причин таблетки, диспергируемые в полости рта , представляют собой совершенно новый промышленный продукт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Республики Казахстан том II, 2008г. стр.547

2. «Промышленная технология» НФАУ, Харьков , 2010, глава 4.12

3. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм. Шевченко А.М. Автореф. Москва 2009г.

Диспергируемая во рту твердая лекарственная форма (RU 2317812) Автор патента: СЕРПЕЛЛОНИ М.(FR), Владельцы патента:РОКЕТТ ФРЕР (FR)

Орально дезинтегрируемые таблетки: маркетинг. Могилюк В.В. журнал «Провизор» выпуск №3, 2009г.

4. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородисперсных лекарственных форм (№6 февраль 2014) А.М. Шевченко, Е.Г. Ковалевская

5. Лекарственное средство в форме ородисперсной таблетки и способ получения лекарственного средства. Бениашвили А.Г.(RU) 10.01.2014

Ородисперсная таблетка дегидроэпиандростерона. Запольский М.Э.(RU), Морозова М.А.(RU), Бениашвили А. Г. (RU)

SUMMARY

ACHIEVEMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY – TABLETS, DISPERSIBLE IN THE MOUTH

Nuskabayeva A.B., master 1-st year study, Amankeldina A.A., student 4 course

Kazkh National medical university named after S.D. Asfendiyarov

Kazakhstan, Almaty

The article describes the classification of instant solid dosage forms, technological ways to improve bioavailability, the basic advantages and disadvantages of orodispersible tablets (ODT), and especially manufacturing technology of orodispersible drugs.

Keywords: *instant dosage forms, orodispersible tablets.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan Volume II, 2008 . .p.547

2. «Industrial technology» NFAU , Kharkiv, 2013 , chapter 4.12

3. Methodological aspects of development of the technology of instant solid dosage forms. Shevchenko AM Moscow 2009 .

4. Orodispersible solid dosage form (RU 2317812) patent's author : SERPELLONI Michel (FR), Patent's owner: Roquette Freres (FR)

5. The orally disintegrating tablets : Marketing . Mogilyuk VV magazine « Pharmacist « issue №3, 2009 .

6. Technological features of the development of the composition and production methods orodispersible dosage forms (february 2014) Shevchenko A.M., Kovalevskaya E.G.

7. Medicament in orodispersible tablet form and a method for producing a medicament. Beniashvili A.G. (RU) 10.01.2014

8. Orodispersible tablet dehydroepiandrosterone Zapolskiy M.E. (RU) Morozova M.A. (RU) Beniashvili A. G. (RU)

СОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА БЛОЧНЫХ И ГРАНУЛЬНЫХ СОРБЕНТОВ, МОЛЕКУЛЯРНО ИМПРИНТИРОВАННЫХ ХОЛЕСТЕРИНОМ

Осипенко А.А., студ. 5 курса

Руководитель: **Полякова И.В.**, канд. тех. наук, доц.

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,

195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29, Российская Федерация

E-mail*:* osipeno4kalexa@mail.ru

Методом молекулярного импринтинга синтезированы новые блочные полимерные и гранульные гибридные органо-неорганические сорбенты со свойствами искусственных рецепторов холестерина. Исследованы изотермы сорбции холестерина новыми молекулярно импринтированными полимерами (МИПами) и их неимпринтированными аналогами – контрольными полимерами (КП).

Ключевые слова: *холестерин, молекулярный импринтинг, изотермы сорбции, специфичная сорбционная емкость.*

Избыточное накопление в организме холестерина (свыше 150–200 мг/дл) вызывает холестеринемию, которая является фактором риска сердечнососудистых заболеваний, таких как атеросклероз и гипертония. В свою очередь, эти заболевания могут перерасти в ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и инсульт.

Эффективное снижение в крови уровня холестерина и его эфирных соединений (триглицеридов и липопротеидов низкой плотности) достигается путем эфферентной терапии, в основе которой лежит селективное связывание и элиминация целевых токсинов из организма. В России наиболее распространен ме-

тод ЛПНП-афереза на дорогостоящих иммуноаффинных сорбентах. Альтернативой этим сорбентам могут стать сорбенты, имитирующие природные рецепторы, так называемые молекулярно импринтированные полимеры (МИПы), синтезируемые в присутствии целевой биологически активной молекулы, выполняющей роль шаблона или темплата. Одновременно создание МИПов позволяет решать задачу повышения биосовместимости гемосорбентов, так как контакт крови с антителами животных, используемых в иммуносорбентах в качестве аффинных рецепторов, является небезопасным для человека [1].

Целью работы являлся синтез, а также исследование физико-химических и сорбционных свойств блочных полимерных и гранульных гибридных органо-неорганических амфифильных сорбентов, молекулярно импринтированных холестерином.

Экспериментальная часть

Методом блочной сополимеризации в среде пропилового спирта (ПС) были синтезированы блочные сополимеры ГЭМА-ДМЭГ при соотношении сомономеров 80/20 моль%. Холестерин в качестве темплата вводился в полимеризационную смесь в количестве 0, 2, 4 и 6 моль% по отношению к массе сомономеров. В результате были получены сорбенты серии (1): КП-1, МИП-1-2, МИП-1-4 и МИП-1-6, соответственно. Также был синтезирован образец серии (2) без растворителя – блочный сополимер ГЭМА-ДМЭГ (80/20 моль %) при введении 6 моль% холестерина в качестве темплата и порогена одновременно (МИП-2-6). В качестве сорбента сравнения использовался КП-1, поскольку на сополимере ГЭМА-ДМЭГ, синтезированном без порогена гетерогенный массоперенос сорбтива затруднен [2].

Методом микроэмульсионной сополимеризации были синтезированы гранульные гибридные органо-неорганические полимеры типа «оболочка-ядро», в которых наночастицы красного аморфного Se, стабилизированные поливинилпирролидоном (ПВП), формировали ядро. Красный аморфный Se получали путем восстановления из селенистой кислоты аскорбиновой кислотой:

$$H_2SeO_3 + 2C_6H_8O_6 \rightarrow Se+3H_2O + 2C_6H_6O_6. \quad (1)$$

С целью получения стабилизированных наночастиц реакцию осуществляли в растворе ПВП при массовом соотношении Se/ПВП, равном 1/ 10 масс %. На стабилизированных наночастицах Se/ПВП осуществляли сополимеризацию ГЭМА и ДМЭГ при соотношении 80/20 моль % при введении темплатов холестерина в количестве 0, 2, 4 и 6 моль % по отношению к массе сомономеров. В водный раствор сомономеров вводили бутиловый спирт для формирования трехфазной эмульсии Пикеринга масло / вода / масло, в которой стабилизация фаз осуществлялась избытком наночастиц. В результате были синтезированы сорбенты серии (3): КП-3, МИП-3-2, МИП-3-4 и МИП-3-6.

Равновесная сорбция холестерина из модельного однокомпонентного раствора на блочных сорбентах серии 1 при 293 К на КП-1 и МИП-1-2 характеризовались изотермами с максимумом (рис. 1*а*), что, по всей видимости, было обусловлено затруднением гетерогенного массопереноса ассоциированных молекул холестерина в плотную изопористую полимерную сетку. При этом рост емкостей сорбции на МИП-1-2 по сравнению с КП-1, по всей видимости, был обусловлен влиянием вкладов специфичного связывания холестерина. Матрицы МИП-1-4 и МИП-1-6 были более проницаемы для холестерина и рост емкостей сорбции наблюдался в широком диапазоне концентраций сорбтива. При 310 К проницаемость полимеров улучшалась, и рост емкостей сорбции наблюдался для всех сорбентов серии 1 в широком диапазоне концентраций сорбтива. (рис. 1*б*). При этом на импринтированных полимерах формировались изотермы с насыщением. Максимальные значения сорбционных емкостей достигались на МИП-1-6. Сорбция на МИП-2-6, синтезированном без растворителя, принципиально отличалась от сорбции на сорбентах серии 1. На МИП-2-6, синтезированном без растворителя, емкости сорбции холестерина понижались и формировались изотермы с максимумом независимо от температуры сорбционной среды (рис. 2*а*, *б*).

На гранульных гибридных органо-неорганических сорбентах изотерма с максимумом формировалась при сорбции холестерина на КП-3 при 293 К. Во всех остальных случаях матрица была проницаема для широкого диапазона концентраций сорбтива в растворе (рис. 2). Этому способствовала более высокая набухаемость гибридных матриц.

а) *б*)

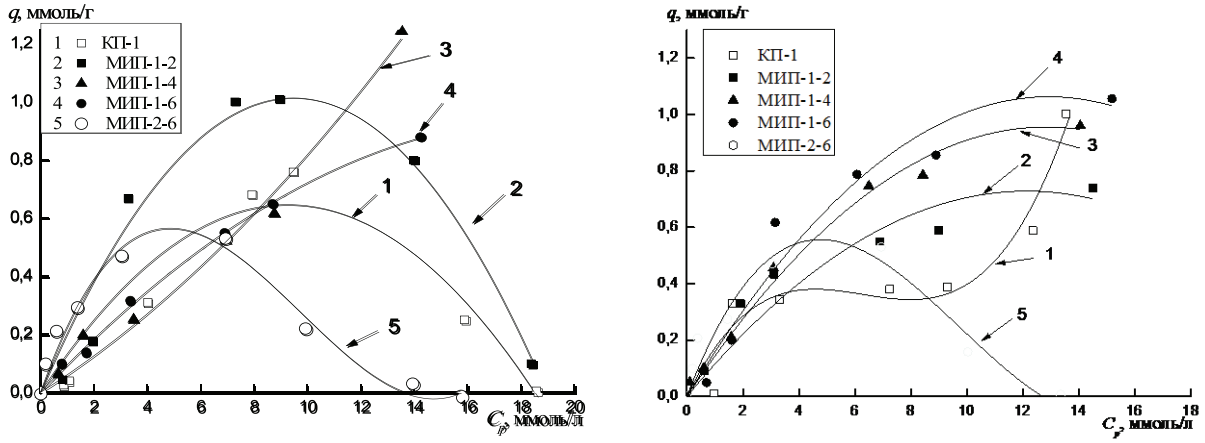


Рис. 1. Изотермы сорбции холестерина на блочных сорбентах при 293 К (*а*) и при 310 К (*б*):
1– на КП-1, 2 – на МИП-1-2, 3 – на МИП-1-4, 4 – на МИП-1×6, 5 – на МИП-2-6;
q – сорбционная емкость, C_p – равновесная концентрация

а) *б*)

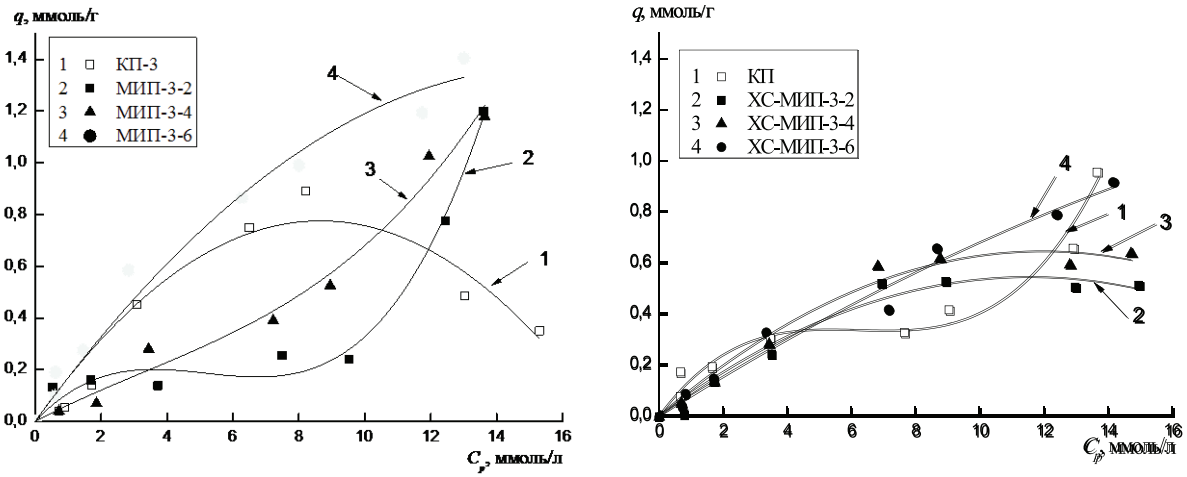


Рис. 2. Изотермы сорбции холестерина на гранульных органо-неорганических сорбентах при 293 К (*а*) и при 310 К (*б*):
1– на КП-3, 2 – на МИП-3-2, 3 – на МИП-3-4, 4 – на МИП-3-6

Вывод

Показано, что при введении молекул холестерина в блочные и гибридные органо-неорганические полимерные матрицы на стадии их синтеза формируются сорбционные сайты со специфичным сродством к холестерину.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта № 15-03-07968).

ЛИТЕРАТУРА

1. Piletska E.V., Guerreiro A.R., Whitcombe M.J., Piletsky S.A. Influence of the polymerization conditions on the performance of molecularly imprinted polymers. Macromolecules. 2009; 42: 4921-4928.

2. Полякова И.В., Осипенко А.А., Боровикова, Ежова Н.М., Писарев О.А., Власова Е.Н., Волчек Б.З. Синтез и свойства полимерных и органо-неорганических амфифильных сорбентов, молекулярно импринтированных холестерином. Журнал прикладной химии. 2015; 88: 1432-315.

SUMMARY

SORPTION PROPERTIES OF BLOCK AND GRANULAR SORBENTS MOLECULARLY IMPRINTED WITH CHOLESTEROL

Osipenko A.A., 5th year student

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University;

29, Polytechnic St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation

The method of molecular imprinting was used to synthesize new block polymeric and granular hybrid organic-inorganic sorbents with the properties of artificial receptors to cholesterol. Isotherm of cholesterol sorption by new molecularly imprinted polymers and their non-imprinted analogues as control polymers were studied.

Keywords: *cholesterol, molecular imprinting, sorption isotherms, specific sorption capacity.*

REFERENCES

1. Piletska E.V., Guerreiro A.R., Whitcombe M.J., Piletsky S.A. Influence of the polymerization conditions on the performance of molecularly imprinted polymers. Macromolecules. 2009; 42: 4921–4928.

2. Polyakova I.V., Osipenko A.A., Borovikova L.N., Ezhova N.M., Pisarev O.A., Vlasova E.N., Volchek B.Z. Synthesis and properties of polymeric and organo-inorganic amphiphilic sorbents molecularly Imprinted with Cholesterol. 2015; 88: 1617-1626.

ПРИМЕНЕНИЕ СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пелюшкевич А.В., асп. 1 года обучения

Руководители: **Синева Т.Д.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Pelushkevich@yandex.ru

В результате проведенного обзора литературы по применению фитотерапии в педиатрии установлено, что около 14% прописей назначается при заболеваниях нервной системы и содержит валериану лекарственную. Проанализирован ассортимент и возможность применения детям лекарственных препаратов с МНН Валерианы лекарственной корневища с корнями, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств РФ.

Ключевые слова: *фитотерапия в педиатрии, валериана лекарственная, препараты с МНН валерианы лекарственной корневища с корнями.*

В настоящее время в РФ наблюдается определенный рост числа различных неврологических заболеваний и психических нарушений поведения у детей. Число больных психическими расстройствами, зарегистрированных учреждениями здравоохранения РФ, составило 703,2 тысяч (16,5 % от общего числа) среди детей от 0 до 14 лет. Болезни нервной системы занимают ведущие места в структуре первичной детской инвалидности [1].

При назначении синтетических лекарственных средств, врачу часто приходится сталкиваться с их противопоказаниями и побочными эффектами, а также невозможностью применения в педиатрической практике. Поэтому при лечении заболеваний детей особого внимания заслуживает фитотерапия. Этот метод лечения отличается широтой терапевтического действия, хорошей переносимостью и относительной безопасностью [2].

Экспериментальная часть

Проведен обзор литературы, посвященной применению фитотерапии в педиатрической практике. Найдено более 700 прописей, которые проанализированы нами по составу, показаниям и возрасту к применению. Установлено, что спектр медицинских показаний по применению фитотерапии для детей достаточно широк. Однако большая часть прописей применяется у детей при заболеваниях органов дыхания (30%), пищеварения (18%) и нервной системы (14%). Седативным растительным средством выбора для детей в возрасте до 3 лет является валериана лекарственная (*Valeriana officinalis*), фармакологическое действие которой обусловлено комплексным химическим составом: алкалоиды (валерианин, валерин, катинин); иридоиды (вальтрат, дидровальтрат, изовальтрат); летучие масла (валеринол, пинен, борнеол, валереновая кислота). В экспериментах на животных установлено, что препараты корневищ с корнями валерианы обладают седативным, анксиолитическим, гипногенным, противосудорожным, центральным миорелаксирующим эффектом. Экстракт валерианы оказывает также спазмолитическое, антиаритмическое и коронарорасширяющее действие. Однако основным фармакологическим эффектом, установленным в результате плацебо-контролируемых клинических исследований, определяющим широкое применение препаратов валерианы в детской практике, является седативное действие. Седативный эффект валерианы связан с тем, что производные валереновой кислоты уменьшают распад γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге, повышение концентрации которой вызывает понижение активности ЦНС и развитие седативного эффекта [3].

В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации [4] в настоящее время зарегистрированы лекарственные препараты с МНН Валерианы лекарственной корневища с корнями, указанные в табл. 1.

Таблица 1

Лекарственные препараты с МНН Валерианы лекарственной корневища с корнями, зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств РФ [4]

№	Наименование	Форма выпуска	Страна-производитель	Противопоказания для детей
1	Валерианы лекарственной корневища с корнями	корневища с корнями измельченные	ООО «Лек+» Россия	Возраст до 1 года
			ОАО «Красногорск-лексредства» и др., Россия	Возраст до 3 лет
2	Валерианы лекарственной корневища с корнями	корневища с корнями порошок	ООО «Лек+», Россия	Возраст до 1 года
			ЗАО «Ст.-Медифарм», Россия	Возраст до 3 месяцев
				Возраст до 3 лет
			ОАО «Красногорск-лексредства», Россия	Возраст до 3 лет
3	Валерианы лекарственной корневища с корнями свежих настойка	настойка	Россия	Госреестре нет инструкции по применению
4	Валерианы настойка	настойка	Россия	Возраст до 1 года
5	Валериана	таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой	Россия	Возраст до 18 лет
6	Валерианы экстракт, Валериана форте	таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой	Россия	Возраст до 12 лет
7	Валерианы экстракт густой	сырье растительное - экстракт густой	Россия	В Госреестре нет инструкции по применению
8	Валерианы экстракт водно-спиртовой сухой	экстракт сухой	Германия	В Госреестре нет инструкции по применению

Корневища с корнями валерианы также входят в состав двух готовых седативных растительных сборов из измельченного сырья или в виде порошка: Фитоседан №2 (Успокоительный сбор № 2) и Фитоседан

№3 (Успокоительный сбор № 3). Указанные сборы имеют в Инструкции по применению противопоказания к использованию у детей до 12 лет [4].

Для применения детям детей младшего возраста рекомендуется использовать водные извлечения (режим настоя), изготовленные из измельченных корневищ с корнями валерианы или порошка корневищ с корнями валерианы (в фильтр-пакетах). Водные извлечения их лекарственного растительного сырья, содержащего летучие с водяным паром эфирные масла, имеют определенные технологические особенности, что не гарантирует их качество при изготовлении в домашних условиях. Настойку валерианы может назначить ребенку только врач-педиатр с учетом содержания в ее составе спирта этилового и возрастных терапевтических дозировок.

Для лечения детей младшего возраста с повышенной возбудимостью ЦНС ранее широко использовались микстуры аптечного изготовления, содержащие настойку валерианы, а также натрия бромид, магния сульфат, глюкозу и спиртовой раствор цитраля. Академией получен патент на «сухую» микстуру аналогичного состава [5]. Порошки для приготовления растворов относятся к полуфабрикатам. При производстве твердых лекарственных форм легче обеспечить микробиологическую чистоту препарата, а применение жидких лекарственных форм предпочтительнее для детей младшего возраста. Представляет интерес изучения применения современного вида упаковки для «сухой» микстуры в виде саше. Разовая упаковка одновременно повысит точность дозирования и стабильность лекарственного препарата.

Вывод

Таким образом, установлена возможность применения различных фитопрепаратов, содержащих валериану лекарственную, для лечения заболеваний нервной системы у детей. Изучены лекарственные препараты с МНН Валерианы лекарственной корневища с корнями, зарегистрированные в Госреестре лекарственных средств РФ. Установлена актуальность разработки современных седативных лекарственных средств, содержащих валериану лекарственную, для применения в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделевич, Б.Д. Региональные особенности заболеваемости психическими расстройствами детей в Российской Федерации / Б.Д. Менделевич // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 7. – С. 48-52.

2. Чистякова, А.И. Актуальные вопросы фитотерапии в педиатрии / А.И. Чистякова, Б.И. Чистяков, М.Б. Арсеньева. – СПб.: Русская коллекция, 2011. – 368 с.

3. Ших, Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения лекарственных растений с седативной активностью в педиатрической практике / Е.В. Ших, Н.Г. Оленина // Consilium medicum. Педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 61–65.

4. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

5. Состав с седативной активностью (варианты): патент РФ 2223091: МПК A61K9/08, A61K35/78, A61P25/20/ Т.Д. Синева, И.И.Саканян, Н.Ю. Фролова, Т.С. Потехина; опубл. 10.02.2004, БИ №4. – 6 с.

SUMMARY

APPLICATION OF SEDATIVES BASED ON VALERIAN IN PEDIATRIC PRACTICE

Pelushkevich A.V., 1th year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

A review of the literature on the application of a phytotherapy in pediatric practice was conducted. It was found that about 14 % of prescriptions are used in diseases of the nervous system and comprise *Valeriana officinalis*. The range and the possibility of applying in pediatric practice of drugs with INN valerian rhizomes with roots, registered in the State Register of medicines of the Russian Federation was analyzed.

Keywords: *herbal medicine in pediatric practice, valerian, drugs with INN valerian rhizomes with roots.*

REFERENCES

1. Mendelevich B.D. Regional features of psychiatric morbidity of children in the Russian Federation. // Journal of Neurology and Psychiatry. – 2010; Vol. 07: 48-52.

2. Chistaykova A.I. Chistaykov B.I. Arseneva M.B. Topical issues of herbal medicine in pediatrics. Saint-Petersburg: Russian collection, 2011: 368p.

3. Shikx E.V., Olenina N.G. Clinical-pharmacological aspects of medicinal plants with sedative activity in pediatric patients. // Consilium medicum. Pediatrics. – 2012; Vol. 04: 61–65.

4. State register of medicines of the Russian Federation [Electronic resource]. – Access: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

5. Composition with sedative activity (variants): patent Russian Federation 2223091: IPC A61K9/08, A61K35/78, A61P25/20/ T.D. Sineva, E.I. Sakanyan, N.Y. Frolova, T.S. Potekhina; published 10.02.2004, IB №4. – 6 p.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ДЕНТАЛЬНЫХ ПЛЁНОК НА ОСНОВЕ БИОМАССЫ ПОЛИСЦИАСА

Пивоварова Н.С., соискатель, кафедра ПТЛП

Руководитель: **Кириллова Н.В.**, докт. биол. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: nadezhda.kuzmina@pharminnotech.com

Разработан состав и технология дентальных пленок на основе водного извлечения из биомассы полисциаса, а также предложены показатели качества полученной лекарственной формы.

Ключевые слова: *дентальная пленка, биомасса полисциаса.*

В настоящее время значительно возрос интерес к аппликационному методу введения лекарств в различных направлениях медицины, таких как кардиология, дерматология, стоматология, гинекология и т.д. Преимуществом метода является удобство применения, отсутствие побочного действия на желудочно-кишечный тракт, а также простое решение проблемы нерегулярного приема медикаментов [1]. Пролонгированное действие и постоянство концентрации лекарственных веществ в этом случае обусловлено невысокой скоростью диффузии молекул БАВ через поры набухающего полимера, являющегося основой пленки. Наиболее перспективным направлением является разработка препаратов, наносимых на слизистую оболочку полости рта, так как на её поверхности содержится очень большое количество иммунокомпетентных клеток, что обеспечивает не только местное, но также и общее действие препарата на организм [2]. Из лекарственных веществ в такую форму чаще всего вводят антисептические, противовоспалительные, противовирусные препараты, реже витаминные комплексы и очень редко вытяжки из лекарственных растений. Терапевтические свойства извлечений из биомассы полисциаса (адаптогенный, иммуномодулирующий, антиканцерогенный эффекты) указывают на перспективность их применения в комплексном лечении и профилактике широкого спектра заболеваний, а также для повышения устойчивости организма к различным нагрузкам и стрессовым воздействиям. Введение извлечений из биомассы полисциаса в состав дентальной плёнки может значительно расширить спектр её применения.

Экспериментальная часть

Исследование номенклатуры имеющихся на фармацевтическом рынке препаратов, а также опубликованных результатов разрабатываемых пленок позволило определить основные категории компонентов, входящих в состав матриц, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Компоненты, входящие в состав основы пленок

Основные группы вспомогательных веществ	Примеры компонентов основы	Допустимые концентрации, %
Полимеры	желатин, метилцеллюлоза, натрия альгинат, поливиниловый спирт	1,0-5,0

Основные группы вспомогательных веществ	Примеры компонентов основы	Допустимые концентрации, %
Пластификаторы	глицерин медицинский, касторовое, оливковое масла	0,5-2,0
Консерванты	сорбиновая к-та и её соли	0,1-0,5
Коррегенты вкуса	разрешенные в пищевой промышленности	q.s.
Красители		q.s.
Сшивающие агенты	кальций хлористый	0,1-0,5

Для определения рационального состава пленочной матрицы были изучены более 40 композиций, включающих сочетания растворимых слюной полимеров природного и синтетического происхождения: натрия альгинат, желатин, метилцеллюлоза (МЦ), поливиниловый спирт (ПВС), карбопол (Carbopol ETD 2001). В качестве пластификатора выбран глицерин в концентрации 2%, так как при меньшем содержании эластичность изучаемых композиций заметно падает, при большем возникают проблемы с застыванием основ. Количество полимера выбиралось опытным путем, а критерием оценки качества пленки на первом этапе являлся удовлетворительный внешний вид. Результаты отсеивающего эксперимента представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты оценки свойств пленок

Полимер	Концентрация в растворе, %	Свойства матрицы	Выбранная концентрация, %
МЦ	менее 2	хорошо отстают от подложки, однородные, хрупкие, тонкие	3
	более 5	хорошо отстают от подложки, однородные, хрупкие, толстые	
Желатин	менее 3	плохо отстают от подложки, наличие пузырьков, микротрещин	4
	более 5	хорошо отстают от подложки, отсутствие трещин, разрывов, толстые	
ПВС	менее 1	хорошо отстают от подложки, тонкие, однородные, эластичные	2
	более 3	плохо отстают от подложки, однородные, толстые	
Натрия альгинат	менее 1	плохо отстают от подложки, однородные, хрупкие, тонкие	2
	более 3	хорошо отстают от подложки, наличие микротрещин, толстые	
Карбопол	менее 0,5	хорошо отстают от подложки, однородные, хрупкие тонкие	0,7
	более 1	образуется незастывающий гель	

Затем у матриц пленок, с выбранными концентрациями полимеров, определяли функциональные свойства, а именно: время плёнкообразования, эластичность, время удерживания, время полного растворения в физиологическом растворе. Плёнки на основе карбопола, натрия альгината и желатина заметно уступают по параметрам: эластичность, время полного растворения и время удерживания. Пленки из ПВС имеют наименьшее время растворения, тогда как пленки из МЦ по этому показателю являются наилучшими, среди исследуемых матриц. С другой стороны пленки из ПВС обладают наибольшей эластичностью. Поэтому принято решение исследовать функциональные свойства матрицы, которая включает в свой состав два полимера: ПВС и МЦ. Наилучшие результаты по исследуемым параметрам были получены для матрицы, в состав которой входит МЦ 2% и ПВС 2% (хорошее отставание от подложки, однородность, отсутствие микротрещин, разрывов, пузырьков). В состав матрицы введено водное извлечение из биомассы полисциаса в количестве 50% от поливочного раствора. Такое содержание позволяет обеспечить достаточный

терапевтический эффект. После введения в состав извлечения из биомассы полисциаса функциональные свойства выбранной матрицы значительно не изменились. На основании анализа зависимости высвобождения основного действующего вещества – гликопептидного комплекса (ГПК) из пленок от времени растворения, установлено, что за 150 минут в среду растворения переходит 97,5% ГПК. Таким образом, для новой лекарственной формы были выбраны компоненты, представленные в таблице 3.

Таблица 3

Состав дентальных пленок с извлечением из биомассы полисциаса на основе комбинированной матрицы

Наименование компонента	Содержание компонента,%
Поливиниловый спирт	2
Метилцеллюлоза	2
Глицерин	2
Калия сорбат	0,1
Извлечение из биомассы полисциаса	50
Вода очищенная	до 100

Для определения показателей качества было наработано три партии пленок. Образцы были проанализированы по следующим показателям: органолептические свойства (прозрачность и цветность пленок, размеры, запах, вкус), растворимость, отклонение от средней массы, pH водного раствора, эластичность, а также подлинность и количественное содержание ГПК. На основании анализа полученных экспериментальных данных о качественном и количественном составе БАВ и о функциональных свойствах пленок, определены основные показатели качества, представленные в таблице 4.

Таблица 4

Спецификация показателей качества дентальных плёнок на основе биомассы полисциаса

Показатель	Метод контроля	Норма
Описание	Органолептический	Однородные прозрачные пластины светло-коричневого цвета. Запах и вкус специфические
Подлинность	Хроматографический (ГФ XIII, Ч.1., С.482 ОФС.1.2.1.2.0003.15)	На хроматограмме не менее четырех пятен от светло-сиреневого до фиолетового цвета в области Rf 0,20-0,70
Средняя масса, г/см^2	Гравиметрический	0,027±0,002
Толщина пленок, мм	Линейное измерение	0,50±0,05
Время растворения, мин	Визуальный	150,0±5,0
Микробиологическая чистота	ГФ XIII, Ч.1., С. 848, ОФС.1.2.4.0002.15	Категория 3Б
Количественное определение	Спектрофотометрический (ГФ XIII, Ч.1., С. 370, ОФС.1.2.1.1.0003.15)	Содержание ГПК в пересчете на триптофан в 1 г пленки не менее 0,047%
pH 1% водного раствора	Потенциометрический (ГФ XIII, Ч.1., С. 521, ОФС.1.2.1.0004.15)	От 5,5 до 6,0
Упаковка	- по 10 шт в безъячейковый блистер (бумага с ламинатным покрытием), по 3 блистера в картонную пачку - по 30 шт. в специальные пеналы-дозаторы, обеспечивающие герметичность при хранении	
Маркировка	Соответственно ФСП	
Хранение	Пленки следует хранить в прохладном месте (8-15ºС)	
Срок годности	2 года	

Критерии оценки качества дентальных пленок на основе биомассы полисциаса в дальнейшем используются при разработке проекта ФСП.

Вывод

Получена комбинированная матрица, состоящая из МЦ (2%) и ПВС (2%), которая по функциональным свойствам имеет наиболее приемлемые значения, а также определены показатели качества дентальных пленок на основе биомассы полисциаса, обеспечивающие необходимые технологические и потребительские свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мизина, П.Г Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) / П.Г. Мизина, В.А. Быков, Ю.И. Настина // Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. – 2004. – №1 – С. 176-183.

2. Банк Патентов [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://bankpatentov.ru/node/153068

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY MEDICINAL DENTAL FILMS WITH THE USE OF THE BIOMASS OF THE STRAIN OF POLYSCIAS

Pivovarova N.S., external PhD student

St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Developed composition and technology of medicinal dental films on the basis of water-extract from biomass of the strain of Polyscias and proposed indicators of quality of the obtained dosage forms.

Keywords: medicinal dental films, biomass of the strain of Polyscias.

REFERENCES

1. Mizina P.G. Introduction of medicinal substances through the skin – achievements and prospects (review) / P.G.Mizina, V.A.Bykov, J.I.Nastina // Bulletin of VSU. Series: chemistry, biology, pharmacy. – 2004. – №1 – P. 176-183. (in Russ.)

2. The Bank of Patents [Electr.Res.]. Access: http://bankpatentov.ru/node/153068

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЗУБНОЙ ПАСТЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ СГУЩЕННЫЙ СОК ВИНОГРАДА

Порохня Е.А., студ. 5 курса, Самарина А.В., студ. 5 курса

Руководители: **Мартынова И.А.,** к.фарм.н., и.о. проф.

Анарбаева Р.М., к.фарм.н., и.о. проф.

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия,

160019, Южно-Казахстанская область, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1, Республика Казахстан

E-mail: katya13p@mail.ru

Целью работы являлось получить сгущенный сок (бекмес, дошаб) из плодов винограда, сорта Тайфи розового, произрастающего в Южно-Казахстанской области. Проведен анализ химического состава сгущенного сока винограда. На основании полученных данных разработана лекарственная форма для наружного применения в виде зубной пасты.

Ключевые слова: *виноград, бекмес, сгущенный сок, ротационный испаритель, виноградный мед, зубная паста.*

Благодаря тому, что природа столь щедра на ценные подарки, современный человек имеет такое разнообразие фруктов и ягод. И одна из этих ягод – виноград.

Виноград (лат. Vitis) – растение, относящееся к семейству Виноградные (лат. Vitaceae). Ценные лечебные, вкусовые и пищевые свойства винограда, известны человеку с древних времен, считается, что выращивание винограда началось ещё 6000 – 8000 лет назад на Ближнем Востоке.

Виноградолечение или ампелотерапия – предполагает возможность использования винограда для лечения многих заболеваний, таких как: подагра, заболевания лёгких, почек, для нормализации водно-солевого обмена, работы ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, процессов кроветворения, как тонизирующее и общеукрепляющее средство, так же виноград обладает мочегонным, отхаркивающим, потогонным, слабительным, антитоксическим, бактерицидным, кровоостанавливающим, камнерастворяющим и седативным действиями [1].

Такой широкий спектр применения винограда обусловлен его богатым химическим составом (таблица 1). Химический состав виноградной грозди очень сложен и представлен различными группами органических и неорганических веществ, растворённых в воде, а больше всего связанных с водой в биологической структуре растительной клетки. Любое химическое вещество винограда имеет определённое технологическое значение. Так, углеводы (сахара) преобладают в мякоти с соком и почти полностью отсутствуют в твёрдых элементах грозди. Они определяют вкусовое сложение винограда и всех продуктов его переработки. По содержанию легкоусвояемых сахаров мякоть с соком представляет собой наиболее ценную часть виноградной грозди. Она состоит почти исключительно из вакуолярного сока клеток, очень тонких целлюлозных перегородок и тонких сосудистых пучков [2,4].

Полисахариды, представленные высокомолекулярными углеводами (клетчаткой, пектиновыми веществами, пентозанами), присущи твёрдым частям грозди и составляют основу механически прочного скелета кожицы, семян и гребня. В мякоти столовых сортов винограда содержится значительно больше пектиновых веществ и клетчатки, чем в мякоти технических сортов [3].

Запасные, питательные вещества, какими являются жиры, сосредоточены в виноградных семенах; эфирные масла и восковые вещества находятся в основном в кожице. Фенольных и азотистых веществ больше всего в кожице и семенах, что необходимо учитывать при переработке винограда.

Таблица 1

Химический состав виноградной грозди

Вещество	Мякоть с соком	Кожица	Семена	Гребни
Вода, %	60-90	55-80	25-50	50-80
Глюкоза и фруктоза, %	5-35	Мало	Следы	Следы
Полисахариды, %	Мало	4	5	До 30
Пентозаны, %	0,19-0,48	До 2,2	4-5	До 2,8
Кислоты органические, %	До 3,5	1	До 0,5	0,2-0,6
Фенольные, %	Следы	0,5-0,4	2-10	1,3-1,5
Азотистые, %	0,2-0,5	2	До 0,6	2
Минеральные, %	0,1-0,6	До 2,5	1-5	1-8
Жиры и масла, %	-	1	5-18	-
Клетчатка, %	-	До 4	28-40	До 8

Объектом нашего исследования стал виноградный мед. Виноградный мед или бекмес – это по сути и не мед вовсе, а уваренный и концентрированный виноградный сок, который получил свое название благодаря вязкой консистенции и внешнему виду.

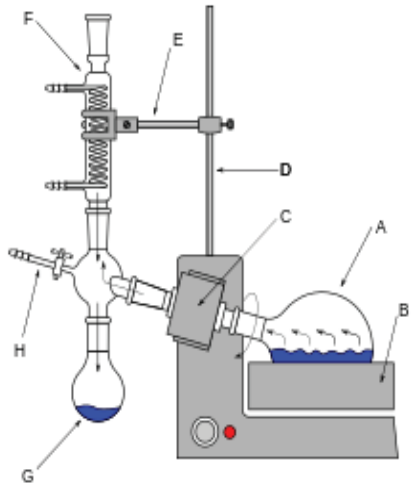
Бекмес – это не только лакомство, но и прекрасное средство, которое в народной медицине применятся для профилактики заболеваний сосудов, при туберкулезе, заболеваниях желудка, для улучшения обмена веществ, также он будет полезен для успокоения нервной системы, для профилактики заболевания почек, болезней мочевого пузыря [7]. Учитывая все вышеперечисленные свойства виноградного меда, было решено исследовать его в составе зубной пасты.

Экспериментальная часть

Методика получения сгущенного сока винограда

Для получения сгущенного сока винограда нами было взято 1000 грамм винограда сорта Тайфи розовый. Ягоды винограда отделили от веточек, промыли проточной водой и обсушили. Из промытых и высушенных ягод, методом отжима получили сок. Полученный сок процедили через тройной слой марли и прокипятили в течение 3-х минут на медленном огне. Остывший сок снова процедили через тройной слой марли. Затем сок поместили в круглодонную колбу ротационного испарителя RV IKA 10 digital V, при помощи которого мы смогли быстро сгустить сок посредством отгонки при пониженном давлении.

Устройство роторного испарителя



A – круглодонная колба

B – водяная баня

C – двигатель

D – штатив

E – лапки

F – обратный холодильник

G – колба-приемник

H – кран

Действие роторного испарителя основано на понижении температуры кипения растворителя за счет создания в системе пониженного давления при помощи вакуумного насоса. Данный подход позволяет удалять растворитель из раствора при более низкой температуре, избегая побочных реакций, которые могут протекать при нагревании смеси. Испарение растворителя происходит из тонкой плёнки на внутренней поверхности колбы. За счёт вращения колбы эта поверхность постоянно обновляется, что значительно увеличивает скорость упаривания [5]. По мере того, как растворитель испаряется, его пары конденсируются на холодильнике и стекают в колбу-приемник. Сгущенное вещество при этом остается в колбе, из которой происходит упаривание [6].

Таблица 2

Показатели качества виноградного меда

Показатель	
Вкус	Сладко-кислый
Аромат	Характерный аромат винограда
Угол преломления	1,40250
Вязкость	0,081 Па•с

Методика получения зубной пасты

Нами был разработан состав и технология приготовления зубной пасты. За основу зубной пасты мы взяли классический меловой состав: кальция карбонат, кальция глицерофосфат, глицерин, вода очищенная, натрий КМЦ, отдушка. В качестве биологической добавки был введен сгущенный сок винограда. В первом образце массовая доля составила 5%, а во втором 10%.

Нами был проведен контроль полученных зубных паст, согласно ГОСТу 7983-99 от 14.03.2002 «Зубные пасты».

Таблица 3

Наименование показателя	Характеристика, (5%)	Характеристика, (10%)
Внешний вид и консистенция	Однородная масса, удерживающаяся на поверхности зубной щетки, не проникая внутрь щетины	Однородная масса, удерживающаяся на поверхности зубной щетки, не проникая внутрь щетины
Цвет	Постельно-персиковый оттенок	Нежно персиковый
Запах	Фруктово-мятный	Фруктово-мятный
Вкус	Свойственный вкусу содержащихся добавок	Свойственный вкусу содержащихся добавок
Показатель pH	9,7	8,1

Запах. В качестве отдушек использовали комбинацию эфирных масел (мяты перечной, анисовое и гвоздичное).

Вкус и Цвет. Сладковатый привкус и персиковый оттенок, пасте придает добавление сгущенного виноградного сока.

Показатель pH. Определение водного показателя (pH) проводили согласно ГОСТу 29188.2 в водной суспензии зубной пасты потенциометрическим методом, на аппарате АНИОН-1000.

Вывод

Согласно проведенной работе, получен сгущенный сок (бекмес, дошаб) из плодов винограда, сорта Тайфи розового. Проведен анализ химического состава сгущенного сока винограда. На основании полученных данных разработана лекарственная форма для наружного применения в виде зубной пасты. Работа в данном направлении продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Липкан Г.Н. Применения плодово-ягодных растений в медицине. К.: Наукова думка, 1985.
2. Бегунова Р.Д. Химия вина. М.: Пищевая промышленность, 1972.
3. Валуйко Г.Г. «Биохимия и технология красных вин» – М. Пищевая промышленность. – 1979.
4. Завражанов В.И., Хмелев К.Ф. Лекарственные растения: лечебное и профилактическое использование. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1994.
5. Практикум по органической химии/ Под ред. Н.С. Зефирова. – М: Бином. Лаборатория знаний, 2010.
6. Pavia D.L. Introdaction to Organic Laboratory Techniques: A Small-scale Approach. – Cengage Learning, 2005.
7. http://bochkameda.net/sorta-meda/vinogradnyj-med-ili-bekmes

SUMMARY

OBTAINING AND RESEARCH OF TOOTHPAST CONDENSED GRAPE JUICE

E.A. Porokhnya, 5th year student, A.V. Samarina, 5th year student
South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy
The Republic of Kazakhstan, South Kazakhstan region, 160019, Shymkent, Al-Farabi square, 1

From the fruit of grapes, Class Tayfi pink, grows in South-Kazakhstan state, get condensed juice (beckmes, doshab). Investigated chemical structure of condensed grape juice. Based on received records worked out medical shape for external use as toothpaste.

Keywords: Grape, bekmes, condensed juice, rotary evaporator, grape honey, toothpaste.

REFERENCES

1. Lipkan G.N. Use of fruit-berry plants in medicine. K.: Naukova dumka, 1985.
2. Begunova R.D. Wine chemistry. M.: Food processing Industry, 1972.
3. Valuyko G.G. «Biochemistry and technology of red wine» – M. Food processing Industry – 1979.

4. Zavrazhnov V. I., Khmelev K.F. Drug plants: therapeutic and prophylactic use. – Voronezh: VSU, 1994.
5. Workshop on Organic Chemistry/ Zefirov N.S. – M: Binom. Laboratory of knowledges, 2010.
6. Pavia D.L. Introdaction to Organic Laboratory Techniques: A Small-scale Approach. – Cengage Learning, 2005.
7. http://bochkameda.net/sorta-meda/vinogradnyj-med-ili-bekmes

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ЖИДКОМ ЭКСТРАКТЕ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ

Протасевич М.А., студ. 5 курса
Руководители: **Хишова О.М.**, докт. фарм. наук, профессор,
Дубашинская Н.В., канд. фарм. наук, **Щербинин И.Ю**., канд. биол. наук,
Витебский государственный медицинский университет,
210023, Республика Беларусь г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27

E-mail: olg.khishova@yandex.ru

Разработана методика количественного определения флавоноидов в пересчете на рутин в жидком экстракте листьев березы спектрофотометрическим методом.

Ключевые слова: *листья березы, флавоноиды, рутин.*

В последнее время большой интерес представляет фармацевтическая разработка лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья, в том числе и экстракционных.

Актуальным является разработка технологии получения жидкого экстракта листьев березы с целью расширения номенклатуры лекарственных средств желчегонного и мочегонного действия.

Экспериментальная часть

Количественное определение флавоноидов в пересчете на рутин в листьях березы определяли с помощью спектрофотометрической методики [1].

2,000 г измельченного сырья (250) помещали в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 80 мл *спирта (70 %, об/об) Р* и кипятили с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Выдерживали в течение 2 ч и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Круглодонную колбу и фильтр промывали 20 мл *спирта (70 %, об/об) Р* и кипятили с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Выдерживали в течение 2 ч и фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Круглодонную колбу и фильтр промывали 20 мл *спирта (70 %, об/об) Р* в ту же мерную колбу и доводили до объема 100 мл этим же растворителем (раствор А).

Буферный раствор S. К 10 мл *1 М раствора натрия гидроксида* прибавляли 57 мл раствора *60 г/л кислоты уксусной ледяной Р* и доводили *водой Р* до объема 100 мл.

Стандартный раствор. 0,0500 г ФСО рутина, предварительно высушенного при температуре от 130°С до 135°С в течение 3 ч, растворяли в *спирте (70 %, об/об) Р* при нагревании на водяной бане, охлаждали и доводили до объема 100 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор. 5,0 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 6 мл раствора *36,2 г/л алюминия хлорида Р* в *спирте (70 %, об/об) Р* и выдерживали на водяной бане в течение 3 мин. Быстро охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 2 мл буферного раствора S и доводили *спиртом (70 %, об/об) Р* до объема 25 мл.

Раствор сравнения готовили одновременно с испытуемым раствором. 1,0 мл стандартного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 6 мл раствора *36,2 г/л алюминия хлорида Р* в *спирте (70 %, об/об) Р* и выдерживали на водяной бане в течение 3 мин. Быстро охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 2 мл буферного раствора S и доводили *спиртом (70 %, об/об) Р* до объема 25 мл.

Компенсационный раствор (а). 5,0 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2 мл буферного раствора S и доводили *спиртом (70 %, об/об) Р* до объема 25,0 мл.

Компенсационный раствор (b). 1,0 мл стандартного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2 мл буферного раствора S и доводили *спиртом (70 %, об/об) P* до объема 25 мл.

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения при 409 нм, используя компенсационные растворы (a) и (b) соответственно. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{A * m_0 * 20}{A_0 * m},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

m_0 – масса навески рутина, г;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

m – масса навески взятого сырья, г.

Жидкие экстракты листьев березы получали методами дробной мацерации и перколяции. Для определения флавоноидов в жидких экстрактах листьев березы использовали эту же методику, начиная с приготовления испытуемого раствора. В качестве раствора А использовали готовые экстракты.

Результат рассчитывали по формуле:

$$\frac{A * m_0 * V}{A_0 * V_{пр}}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

m_0 – масса навески рутина, г;

V – объем испытуемого раствора, мл;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

$V_{пр}$ – объем пробы, взятой для анализа, мл.

Результаты количественного определения флавоноидов в сырье и жидких экстрактах листьев березы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание флавоноидов в сырье и жидких экстрактах листьев березы

Серия	Содержание флавоноидов, %
Листья березы	2,04
Жидкий экстракт листьев березы (метод дробной мацерации)	0,66
Жидкий экстракт листьев березы (метод перколяции)	1,15

Содержание флавоноидов в листьях березы составило 2,04% (таблица 1), что соответствует требованиям [1]. Содержание флавоноидов в жидких экстрактах листьев березы, полученных методами дробной мацерации и перколяции, составило 0,66% и 1,15% соответственно (таблица 1). Метод перколяции обеспечивает выход флавоноидов в 1,74 раза выше, чем метод дробной мацерации, и может быть использован при промышленном производстве экстракционных лекарственных средств листьев березы.

Выводы

Разработана методика количественного определения флавоноидов в пересчете на рутин в листьях березы и жидких экстрактах листьев березы. С использованием разработанной методики количественного определения флавоноидов проведен анализ жидких экстрактов, полученных методами дробной мацерации и перколяции, и выбран метод перколяции для промышленного производства экстракционных лекарственных средств березы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т.1 Общие методы контроля лекарственных средств/М-во здравоохранения Республики

Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: под общ. ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

SUMMARY

QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN A LIQUID EXTRACT OF BIRCH LEAVES

Protasevich M. A., stud. 5 of course

Vitebsk state medical University, 210023, Republic Belarus, Vitebsk, Frunze Ave, 27

Developed method for the quantitative determination of flavonoids in terms of rutin in the liquid extract of birch leaves by a spectrophotometric method.

Keywords: *birch leaves, flavonoids, rutin.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. Vol. 1 Molodechno: Printing House «Victory», 2012: 1220 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ШИШЕК ХМЕЛЯ, ВЕРБЛЮЖЬЕЙ КОЛЮЧКИ И МАРЕНЫ КРАСИЛЬНОЙ

Рахманов А.У., студ. 3 курса; Кумарова А.К., студ. 4 курса; Саидалимов М.М., студ. 3 курса

Руководители: **Кухтенко А.С.,** канд. фарм. наук, доц.

Кухтенко Г.П., канд. фарм. наук, асс.

Национальный фармацевтический университет,

61002, Харьков, ул. Пушкинская, д. 53, Украина

E-mail: galina_kukh@rambler.ru

Создание лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья является приоритетным направлением развития фармацевтического рынка Украины. Богатый состав биологически активных веществ содержащихся в лекарственных растениях обеспечивает комплексное воздействие на патологический процесс. Исследование процесса экстракции лекарственного сырья является первоначальным этапом на пути создания экстракционных препаратов, и позволяет определить, при каких условиях будет происходить полное истощение сырья, т. е. максимальное извлечение биологически активных компонентов.

Ключевые слова: *марена красильная, хмель обыкновенный, верблюжья колючка, водно-спиртовой раствор, перколяция, экстрактивные вещества, динамика экстракции*

Применение лекарственных растений в качестве целебных средств известно с глубокой древности. На протяжении многих веков люди использовали различные растения и отбирали среди них наиболее эффективные. В наше время, когда побочные эффекты терапии синтетическими лекарственными средствами все чаще вызывают осложнения, медицина вновь возвращается к опыту «траволечения», переосмысливая его в свете возможностей современной науки.

Наше внимание привлекли такие лекарственные растения: марена красильная *(Rubia tinctórum),* верблюжья колючка *(Alhagi kirghisorum Schrenk)* и хмель обыкновенный *(Humulus lupulus).* Марена красильная известна нефролитической активностью, которая проявляется в способности выводить камни из почек и мочевого пузыря. Марена обладает диуретическими свойствами, оказывает бактерицидное действие в отношении кокковой группы микробов, понижает тонус и усиливает перистальтические сокращения мускулатуры почечных лоханок и мочеточников, способствуя продвижению камней. Верблюжья колючка используется в народной медицине при простудных заболеваниях, для полоскания горла при ангине, при колите, дизентерии, желудочно-кишечных расстройствах, для лечения геморроя, экзем и прочих кожных

воспалений, при энтерите, гастрите, язвенных болезнях желудка и кишечника. Хмель применяется при заболеваниях желудочно-кишечного тракта как улучшающее пищеварение и как болеутоляющее средство; как седативное, снотворное средство [2].

Каждое из растений рассматривается как источник биологически активных веществ для получения лекарственных препаратов разных фармакологических групп.

Экспериментальная часть

Объектами исследования стало измельченное сырье корней марены красильной, травы верблюжьей колючки и шишек хмеля.

С целью выбора типа экстрагента изучали выход экстрактивных веществ при экстракции водно-спиртовым раствором разной концентрации (40%, 50%, 60%, 70%, 80%) и водой очищенной. Определение содержания экстрактивных веществ в сырье выполняли по методике ГФ СРСР XI изд., том 1. Результаты экспериментов приведены на рис. 1 и 2.

Экстракцию биологически активных веществ производили методом перколяции [1]. Скорость перколяции составляла 1 капля в секунду. Для исследования динамики процесса экстракции отбирались поочередные отпуски жидкого извлечении в количестве равном массе загруженного сырья (1:1). Во всех отпусках определяли содержание сухого остатка (%) при помощи экспрессного термогравиметрического влагомера МА 150 фирмы «SARTORIUS», Германия. Результаты исследования представлены на рис. 3.

В результате исследования выхода экстрактивных веществ из сырья при экстракции водно-спиртовым раствором разной концентрации (рис.1), было установлено, что количество извлекаемых веществ не является прямой зависимостью увеличения концентрации водно-спиртового раствора. Это можно объяснить тем, что растительное сырье имеет богатый состав биологически активных веществ с разной степенью растворимости. Но при этом можно утверждать, что 70% водно-спиртовой раствор обеспечивает максимальный выход биологически активных веществ равным 44,2% для марены красильной, 32,95% – шишек хмеля, 19,37% – травы верблюжьей колючки.

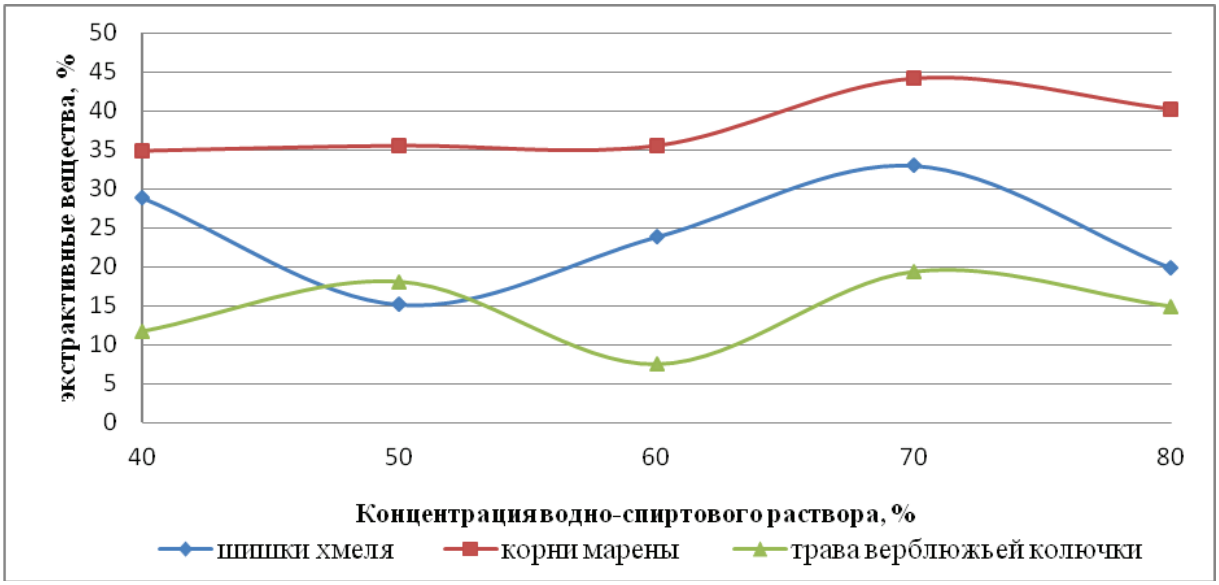


Рис. 1. Выход экстрактивных веществ в зависимости от концентрации водно-спиртового раствора

На рис. 2 представлен выход экстрактивных веществ при экстракции водой очищенной. Как видно, вода очищенная обеспечивает достаточно высокий выход биологически активных веществ, превышающий результаты экстракции 70% водно-спиртовым раствором. Так для марены красильной количество извлекаемых веществ составляет – 31,55%, шишек хмеля – 38,25%, верблюжьей колючки – 27,65%. Увеличение выхода экстрактивных веществ можно объяснить тем, что в воде растворяются по мимо биологически активных веществ еще и белки, пектины и пептиды не представляющие фармакологической ценности.

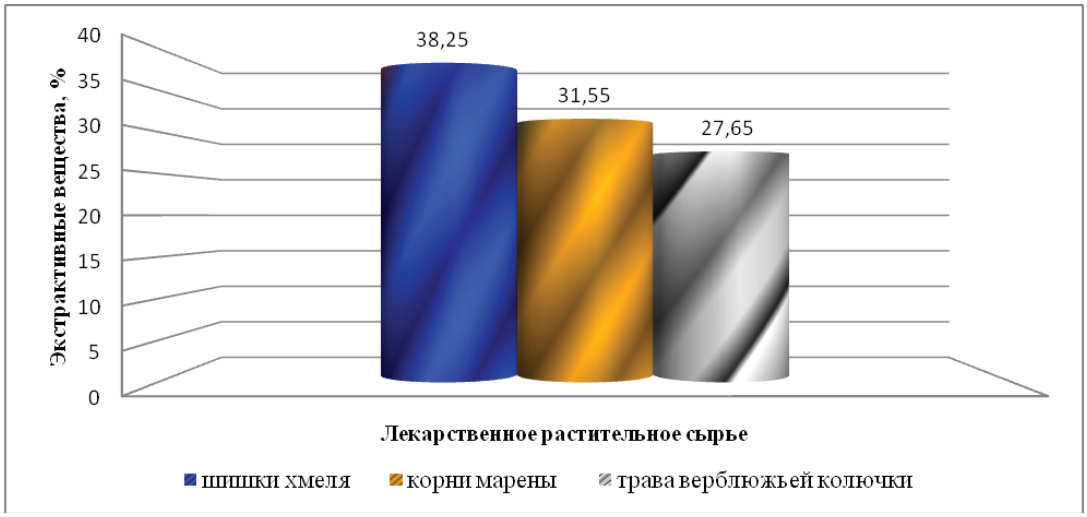


Рис. 2. Выход экстрактивных веществ при экстракции водой очищенной

На основании полученных результатов для получения извлечения из растительного сырья был выбран 70% водно-спиртовой раствор. Исследование динамики процесса экстракции методом перколяции выполняли согласно стандартному алгоритму и были рассчитаны такие критерии характеризующие процесс экстракции, как: содержание сухого остатка в отдельно собранных порциях жидкого извлечении (отпусках) и в суммарных извлечениях собранных на каждой последующей ступени экстракции (Cn, %); содержание экстрактивных веществ в суммарных извлечениях (Dn, %) [3]. Результаты исследования динамики процесса экстракции приведены на рис. 3.

Исходя из данных представленных на рис. 3, видно, что при кратности экстракции от 1 до 5 на каждой ступени экстракции происходит существенное увеличение количества извлекаемых экстрактивных веществ. Дальнейшее увеличение кратности экстракции в незначительной степени увеличивает выход биологически активных веществ.

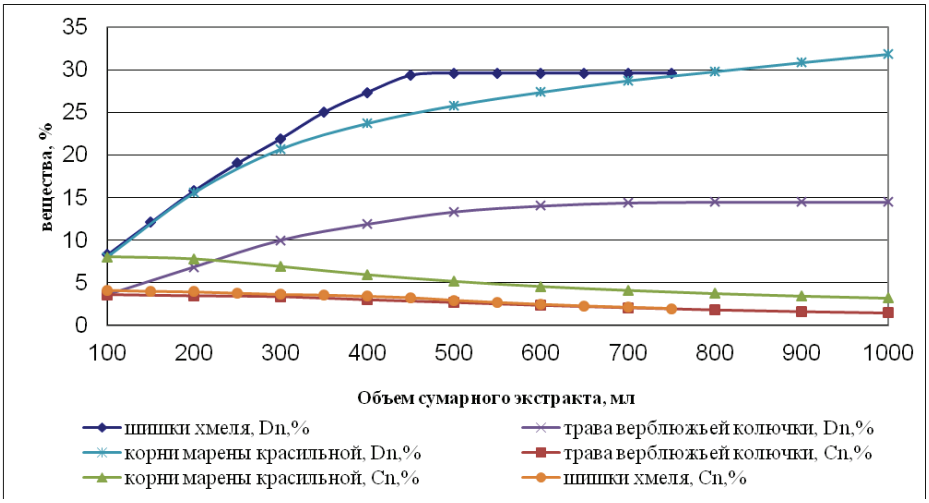


Рис. 3. Динамика выхода биологически активных веществ из растительного сырья в процессе перколяции

Таким образом, для получения оптимального выхода активных веществ из исследуемых лекарственных растений методом перколяции кратность экстракции должна составлять 5.

Выводы

Исследовано влияние вида экстрагента на выход биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья (корней марены красильной, шишек хмеля, травы верблюжьей колючки). Эксперимен-

тально обосновано использование в качестве экстрагента 70% водно-спиртовой раствора. Исследовано динамику процесса экстракции на основании чего было обосновано выбор кратности процесса перколяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Технология лекарств промышленного производства : учебник для студ. Высш. Учеб. Завед. : в 2 ч Ч. 2 : перевод с укр. / [В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др.] – Винница : Новая Книга, 2014. – 664 с.

2. Солодовниченко Н.М., Журавлёв Н.С., Ковалёв В.Н. Лекарственное растительное сырье и фитопрепараты: Пособие с фармакогнозии с основами биохимии лекарственных растений. Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2001. – 408 с.

3. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy / I. Grubnyk, A. Kuhtenko, P. Omelchenko, Iu. Iudina, G. Kuhtenko, V. Chueshov, Ie. Gladukh // Современные направления в химии, биологии, фармации и биотехнологии : монография / главный ред. В. Новиков. – Львов : изд-во Львовская политехника, 2015. – 256 с.

SUMMARY

STUDY HOP CONES, CAMEL THORN AND COMMON MADDER EXTRACTION PROCESS

Rahmonov A.U., 3th student; Coumarova A.K., 4 th student;
Saidalimov M.M., 3 th student
National university of Pharmacy,
61002, Kharkov, 53, Pushkinskaya str., Ukraine

Creation of medicinal preparations based on medicinal plants is a priority direction of development of the pharmaceutical market of Ukraine. Rich composition of biologically active substances contained in medicinal plants provides a complex effect on a pathological process. Investigation of the process of extraction of medicinal raw materials is the initial step towards the creation of extraction products, and allows defining under what conditions complete depletion of raw materials, i.e. Maximum extraction of bioactive components will occur.

Keywords: *common madder, hop ordinary, camel thorn, water-ethanol solution, percolation, extractible substances, extraction dynamics.*

REFERENCES

1. Technologyof drugs of industrial production : tutorial for Higher educational establishments students: in 2 Vols. Vol. 2 : transl from ukr. / [V.I. Chuyeshov, Ie.V. Gladukh, I.V. Sayko et al.] – Vinnitsa : New book, 2014. – 664 p.

2. Solodovnichenko N.M., Zhuravlev N.S., Kovalyov V.N. Medicinal plant raw materials and phytopreparations: Tutorial on pharmacognosy with bases of plant biochemistry. H.: NUPh publishing; Golden pages, 2001. – 408 p.

3. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy / I. Grubnyk, A. Kuhtenko, P. Omelchenko, Iu. Iudina, G. Kuhtenko, V. Chueshov, Ie. Gladukh // Modern trends in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology : monograph / Head Ed. V. Novikov. – Lvov: Lvov Polytechnic publishing, 2015. – 256 p.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЕКТИРОВАНИЯ СИСТЕМ ВЕНТИЛЯЦИИ И КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ВОЗДУХА ПОЖАРО- И ВЗРЫВООПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Решеткина Д.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Darya.Reshetkina@pharminnotech.com

Рассмотрены требования к организации системы вентиляции и кондиционирования воздуха в производственных помещениях, категорируемых по взрывопожарной и пожарной опасности в соответствии с СП 12.13130.2009.

Ключевые слова: *система вентиляции и кондиционирования воздуха, СП 12.13130.2009, СП 60.13330.2012.*

На фармацевтических предприятиях в связи с использованием разнообразных видов сырья многие технологические процессы сопровождаются образованием и выделением пыли в окружающую среду, которая при смешении с воздухом в определенной пропорции может вызывать самовоспламенение и взрыв. Также следует учитывать, что на многих фармацевтических и биотехнологических предприятиях применяются тепловые процессы (нагревание, сушка и др.), сопровождающиеся выделением конвективной и лучистой теплоты [1].

Осуществляя необходимый воздухообмен, системы вентиляции предотвращают возможность возникновения взрывоопасной ситуации.

Одной из причин возникновения взрыва или пожара может быть неправильная эксплуатация и ошибки проектирования систем вентиляции, которые могут приводить к созданию ненадлежащих и опасных условий воздушной среды в помещении. Также, причиной распространения пожара на другие помещения, могут быть системы вентиляции, имеющие разветвленные сети воздуховодов. По сети воздуховодов поступает свежий воздух, тем самым поддерживая горение.

Поэтому основные требования к системам вентиляции направлены на предотвращение, локализацию и ликвидацию последствий взрыва или пожара. Эти требования заключаются в следующем:

1. металлические и бетонные элементы вентиляционной системы должны быть негорючими;
2. вентиляторы, фильтры и другие устройства систем вытяжной вентиляции должны быть в искрозащищенном исполнении;
3. в воздуховодах вытяжной вентиляции, где могут скапливаться горючие вещества, устраивают лючки для периодической очистки;
4. вытяжные воздуховоды общеобменной и местной вентиляции должны надежно заземляться через каждые 40-50 м так, чтобы вся вентиляционная сеть являлась единой электрической цепью;
5. транзитные воздуховоды, проходящие через помещения разных категорий, должны быть герметичными;
6. электродвигатели вентиляторов, пусковые устройства эжекторов и клапанов в вытяжных шахтах местных отсосов взрывоопасных веществ должны быть сблокированы с пусковыми устройствами таким образом, чтобы оно не работало при бездействии вентсистемы.
7. при возникновении пожара все вентиляционные установки отключаются, кроме местной приточной вентиляции тамбур-шлюзов, вентиляторов электродвигателей и электрических шкафов в продуваемом исполнении и местной вытяжной вентиляции, предназначенной для удаления взрывоопасных веществ, выделяющихся во время пожара

При проектировании системы вентиляции и кондиционирования воздуха производственных помещений на фармацевтическом предприятии всегда определяют их категорию по взрывопожарной опасности. Производственные помещения, где размещены технологические установки, категорируют по взрывопожарной и пожарной опасности согласно СП 12.131130.2009 «Определение категорий помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности». Категории помещений устанавливаются в зависимости от вида горючих веществ и материалов, находящихся в этом помещении, от их количества и пожароопасных свойств, от проведения технологического процесса.

Согласно СП помещения по взрывопожарной опасности делят на пять категорий – «А», «Б, «В», «Г» и «Д». Следует отметить, что присутствие горючих веществ не может однозначно определять категорию помещения. Для категорий «А» и «Б» необходимо наличие дополнительного условия – избыточного давления взрыва, развивающегося при горении веществ и материалов. Для категории «В» дополнительным условием является удельная пожарная нагрузка. Данные расчетные параметры определяются по самому опасному технологическому оборудованию, где находится наибольшее количество горючих веществ.

В соответствии с СП 60.13330.2012 «Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха», актуализированная редакция СНиП 41-01-2003, к разным по категории взрывопожарной и пожарной опасности помещениям предъявляются различные требования.

Системы вентиляции и кондиционирования воздуха следует проектировать отдельно для каждой категории помещений, выделенных глухими стенами из несгораемых материалов. В некоторых случаях до-

пускается проектирование общей системы для групп смежных в пределах одного этажа помещений. В многоэтажных промышленных зданиях с помещениями категорий «А», «Б» и «В» вентиляционные системы проектируются для каждого этажа отдельно. В помещениях категорий «А» и «Б» как правило устанавливается отрицательный вентиляционный баланс. При примыкании данных помещений к помещениям категорий В, Г или Д предусматривают приточную вентиляцию, производительностью на 5% меньше производительности вытяжной вентиляции.

Рециркуляция воздуха в системах вентиляции и кондиционирования воздуха помещений категорий А и Б запрещена. Системы общеобменной вытяжной вентиляции для удаления взрывоопасных газов и паров из помещений категорий А и Б должны быть с механическим побуждением. Для местных отсосов и систем вытяжной вентиляции, удаляющих взрывоопасные газы и пары, следует проектировать резервный вентилятор.

Правильное определение категории производственного помещения согласно СП 12.13130.2009, соблюдение требований СП 60.13330.2012 при проектировании систем вентиляции и кондиционирования воздуха обеспечивает пожарную безопасность предприятия.

Однако следует отметить, что зачастую возникают противоречия при проектировании в требованиях GMP к планировке помещений и соблюдению норм пожарной безопасности и охраны труда. Особенно это характерно для производственных помещений категорий «А» и «Б» по взрыво- и пожарной опасности. Это касается как работы систем вентиляции (например, противоречие в величине избыточного давления), так и проектирования подвесных потолков, в устройстве противопожарных шлюзов и т.д. Тем не менее, проблемы могут быть успешно решены при правильном подходе к проектированию помещений с данными категориями пожарной опасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тагиева Л.В. Безопасность жизнедеятельности в фармацевтических производствах: учебное пособие/ Л.В. Тагиева, Л.Н. Константинова. – СПб.: Проспект Науки, 2014.

SUMMARY

FEATURES OF DESIGN HVAC SYSTEMS FIRE- AND EXPLOSIVE PRODUCTION FACILITIES

Reshetkina D.A., 4th year student

St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical Academy;

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

Requirements for organization of ventilating and air conditioning system in production facility, categorized by explosive and fire danger.

Keywords: *ventilating and air conditioning system, SR 12.13130.2009, SR 60.13330.2012.*

REFERENCES

1. Tagieva, L.V. Life safety in pharmaceutical facilities: classbook/ L.V. Tagieva, L.N. Konstantinova. – SPb.: Prospekt Nauki, 2014 (in Russ.).

ИССЛЕДОВАНИЕ СПАРЖИ БУРЯТСКОЙ (ASPARAGUS BURJATICUS), КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО РАСТЕНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Рыбников А.О., студ. 4 курса

Руководитель: **Лёгостева А.Б.**, доцент, кандидат фарм. наук

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail**:* Anton.Rybnikov@pharminnotech.com

Исследование сырья, спаржи бурятской и проведение товароведческого анализа, в перспективе для получения сухого экстракта. Спаржа принадлежит к семейству лилейных Стебель 50-80 см высотой, пря-

мостоячий, ветвистый, у основания угловатый. Ветви отходят от стебля под прямым углом, раскинутые, дуговидные, бугорчатые. Кладодии сплошь бугорчато-зубчатые, иногда у основания шероховатые. Листья с коротким тупым шпорцем. Цветоножки 5-6 мм длинной, сочлененные близ середины. Пыльники продолговато-овальные, короче нити. Ягоды около 5 мм диаметром, красные, затем темнеющие.

***Ключевые слова**: спаржа бурятская, флаваноиды, стероиды, товароведческий анализ, сухой экстракт.*

В настоящее время спаржа бурятская не является официнальным растением, но в перспективе спаржу можно рассматривать источником получения стероидов, фенолов и их производных (ванилин, кониферин, в гидролизате пирокатехин), флавоноидов, каратиноидов [1]. Таким образом, можно предположить действие, оказываемое растением на организм: стероиды, могут принимать участие в регуляции обмена веществ и некоторых физиологических функциях организма [2]. Флавоноиды рутин и кверцетин, называемые Р-витаминами, обладают способностью, особенно выраженной в сочетании с аскорбиновой кислотой, уменьшать проницаемость и ломкость капилляров, тормозят свёртывание крови, и повышают эластичность эритроцитов [3].

При выполнении работы так же следует учесть доступность сырья: произрастает спаржа в степях, на горных крутых каменистых и песчаных склонах, песках, в зарослях ильма приземистого. Ареал спаржы бурятской охватывает правобережье и левый берег реки Селенги, где обитает по песчаным склонам и каменистым степям в зарослях ильма. Ильмовые ассоциации: разнотравно-вострецовая, разнотравно-осоковая, житняково-разнотравная и др. Общее проективное покрытие травостоя не превышает 60 %, число ярусов от 2 до 4, высота основной массы травостоя не более 25 см. Общее число видов 11-30 [4] .

Экспериментальная часть

Объектами исследования служат надземная и подземная части растения собранные в 2015 году. Проведен товароведческий анализ сырья, для дальнейшей разработки технологии получения сухого экстракта. Сухой экстракт является порошкообразной массой, обладающий свойством сыпучести, с содержанием влаги не более 5%. Сухие экстракты получают методом высушивания густых экстрактов или непосредственно из очищенной вытяжки с использованием методов обеспечивающих максимальное сохранение действующих веществ. Гигроскопичность сухих экстрактов уменьшают добавлением к ним лактозы аэросила или других вспомогательных веществ. Экстракты могут быть получены методами перколяции, реперколяции, мацерации, циркуляционной экстракции и другими подходящими валидированными методами [5]. Все методики для товароведческого анализа представлены в Государственной Фармакопеи XIII, результаты представлены в таблице 1.2.

На данный момент уже исследованы показатели качества водно-спиртовых экстрактов растений таблица 1.1 [6].

Таблица 1

Показатели качества водно-спиртовых экстрактов спаржи Бурятской

Показатели	Экстракт спаржи надземная часть	Экстракт спаржи подземная часть
Физико-химические: Массовая концентрация метилового спирта, г/дм^3	0,1± 0,001	0,1± 0,001
Массовая концентрация этилового спирта, %	40± 0,03	40± 0,03
pH	5,5± 0,1	5,5± 0,1
Выход, %	73± 1,5	64± 1,5

Таблица 2

Числовые показатели спаржи бурятской

Показатель	Надземная часть растения;	Подземная часть растения; ± 0,1%
Минеральная примесь	Не более 1% ± 0,1%	Не более 1% ± 0,1%
Органическая примесь	Не более 1% ± 0,1%	Не более 1% ± 0,1%

Показатель	Надземная часть растения;	Подземная часть растения; ± 0,1%
Влажность	Не более 10 % ± 1,0%	Не более 5 % ± 0,5%
Зола общая	Не более 12 % ± 0,5%	Не более 15% ± 0,5%
Зола нерастворимая в 10% HCl	Не более 6 % ± 0,5%	Не более 8 % ± 0,5%
Дубильные вещества	Не менее 17% ± 1,0 %	Не менее 12% ± 1,0%

Вывод

В ходе исследования изучены числовые показатели сырья, что является основой для разработки технологии сухого экстракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные лекарственные средства – спаржа лекарственная [Электронный ресурс] / Л. Шпринц. – Электрон. текстовые дан. – Москва: [б.и.], 2000. – Режим доступа: http://2med.org/index.php/Спаржа_лекарственная, свободный.

2. Мелентьева, Г. А. Фармацевтическая химия. Изд. 2-е, перераб. и доп. Т. II. – М.: Медицина, 1976. – С. 722-733.

3. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. – 15-е изд. – М.: Новая Волна, 2012. – С. 629-630. – 1200 с. – ISBN 5-7864-0203-7.

4. Черепнина, Л.М. Флора и растительность Сибири и Дальнего Востока. Чтения памяти: материалы Пятой Всероссийской конференции с международным участием: в 2 т. / Е.М. Антипова (отв. ред.); ред. кол.; Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 2011. – Т. 2. – 420 с.

5. Государственная фармакопея XIII издания, том II. – М.: Медицина, 2015. – 265 с.

6. Мункуева, С.Д. Вестник Алтайского государственного аграрного универсетета – №6. – Переработка продукции сельского хозяйства. – 2013.

SUMMARY

INVESTIGATION OF ASPARAGUS BURJATICUS AS A PROMISING PLANTS FOR HERBAL MEDICINES

Rybnikov A.O, 4th year student

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;

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

Research raw asparagus Buryat and carrying out merchandising analysis, in the long term to obtain a dry extract. Asparagus belongs to the family of the lily stalk 50-80 cm tall, erect, branched at the base angular. Branches extend from the stem at a right angle, outstretched, arcuate, lumpy. Platyclade entirely tuberculate-dentate, sometimes at the bottom of the rough. Leaves with a short blunt spur. Pedicels 5-6 mm long, articulated near the middle. Anthers oblong-oval, shorter strands. Berries are about 5 mm in diameter, red, then darken.

Keywords: *Asparagus Buryat, flavonoids, steroids, merchandising analysis of the dry extract.*

REFERENCES

1. Modern medicines – Asparagus officinalis [electronic resource] / L. Shprints . – Electron . text given. – Moscow: [BI], 2000. – Access : http://2med.org/index.php/Спаржа_лекарственная, free .

2. Melentyeva G.A. Pharmaceutical Chemistry . Ed. 2nd , Revised. and ext. T. II. – M .: Medicine , 1976. – P. 722-733.

3. Mashkovskii M.D. Drugs . – 15 ed. – M .: New Wave , 2012. – P. 629-630 . – 1200 . – ISBN 5-7864-0203-7.

4. Tcherepnin , L.M. The flora and vegetation in Siberia and the Far East . Memory Reading : Materials of the Fifth All-Russian conference with international participation : 2 t / EM Antipova (Ed.) ; Ed. kol .; Krasnoyar . state . ped . Univ them . VP Astafieva . – Krasnoyarsk , 2011. – T. 2. – 420 p.

5. State Pharmacopoeia XIII edition , Volume II. – M .: Medicine , 2015. – 265.

6. Munkueva SD Bulletin of the Altai State Agrarian universeteta – №6; processing of agricultural products / 2013.

ИЗУЧЕНИЕ РАПОНТИКУМА ОДНОЦВЕТКОВОГО ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА

Рябова О.Ю., студ. 4 курса
Руководитель: **Лёгостева А.Б.**, канд. фарм. наук. доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Olga.Ryabova@pharminnotech.com

Ключевые слова*: Левзея одноцветковая, товароведческий анализ, алкалоиды, фитоэкдизоны, сухой экстракт, дубильные вещества.*

Рапонтикум одноцветковый входит в число растений семейства под названием астровые или же сложноцветные (рис. 1).

Рапонтикум одноцветковый представляет собой многолетнее травянистое растение, высотой 3-60 сантиметров. Такое растение будет наделено стеблем, листьями, а также крупными одиночными и полушаровидными корзинками, диаметр которых составит порядка четырех-шести сантиметров.

Рапонтикум одноцветковый использовали в народной медицине при острых и хронических заболеваниях кишечника, опухолях желудка, рвоте, лихорадках. Свежие листья используют наружно как ранозаживляющее средство. Отвар, настой соцветий употребляют при атрофии и опухолях мышц. Настой травы, соцветий в тибетской медицине применяется в качестве средства, регулирующего обменные процессы и как ранозаживляющее. Научными исследованиями установлено, что в состав входит флавоноиды, следы алкалоидов, фитоэкдизоны, полиацетиленовые соединения, стероиды, фенолкарбоновые кислоты и дубильные вещества [1].

Распространен в Восточной Сибири, на Дальнем Востоке (Приамурье, Приморье). Растет на сухих лугово-степных склонах, каменистой почве, песчаных берегах рек, реже в лесах, иногда на залежах [2].

Экспериментальная часть

Цель исследования: изучение изучение числовых показателей надземной и подземной части левзея одноцветкового.

Объектами исследования служат подземная часть рапонтикума одноцветкового и надземная часть рапонтикума одноцветкового. Проведен товароведческий анализ сырья для дальнейшей разработки технологии получения сухого экстракта. Сухой экстракт представляет собой сыпучую массу с содержанием влаги не более 5%. Их следует считать наиболее рациональным типом экстрактов. Они удобны в применении, имеют минимально возможную массу [3].

Все методики товароведческого анализа левзея одноцветкового проводятся в соответствии с Государственной Фармакопеей XIII (табл. 1).

Таблица 1

Числовые показатели подземной и надземной части рапонтикума одноцветкового

Показатель	Надземная часть растения	Подземная часть растения
Органическая примесь	Не более 1±0,1%	Не более 1±0,1%
Минеральная примесь	Не более 1±0,1%	Не более 1±0,1%
Влажность	Не более 7±0,5%	Не более 5±0,5%
Зола общая	Не более 15±1,0%	Не более 8±1,0%
Золы, нерастворимой в 10% HCl	Не более 3±0,5%	Не более 4±0,5%
Количество дубильных вещества	Не менее 20±1,5%	Не менее 15±1,5%

Вывод

В ходе исследования изучены числовые показатели сырья левзея одноцветкового. В перспективе растение может являться одним из источников галеновых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные средства – Рапонтикум одноцветковый [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://orthilia.ru/herbs_description.php?id=2469

2. Лекарственные средства – Рапонтикум одноцветковый [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://taiga.etnoshop.net/herba/7/herb_243.htm

3. Медицинский бизнес [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.medbusiness.ru/136.php – Сухие экстракты.

4. Государственная фармакопея XIII издания, том II. – М.: Медицина, 2015. – 265 с.

SUMMARY

STUDYING OF RHAPONTICUM UNIFLORUM (L.) FOR DRY EXTRACT PRODUCING

Ryabova O.U, 4th year student

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;

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

As a result of preliminary researches it is established that the studied numerical indicators of roots of ginger conform to standard requirements of the State Pharmacopoeia of XI and XII editions to similar types of raw materials.

Keywords : *Leuzea flowered, merchandising analysis , alkaloids , fitoekdizony dry extract tannins.*

REFERENCES

1. Drugs – single-flowered Rapontikum [electronic resource] – Access mode : http://orthilia.ru/herbs_description.php?id=2469

2. Medicinal products – single-flowered Rapontikum [electronic resource] – Access mode : http://taiga.etnoshop.net/herba/7/herb_243.htm

3. Medical business [electronic resource] – Access mode : http://www.medbusiness.ru/136.php – Dry extracts .

4. State Pharmacopoeia XIII edition , Volume II. – M .: Medicine , 2015. – 265 p.

ОБЗОР ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗРАБОТКИ И КОНСТРУКЦИИ СУХИХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

Савичева М.Д., Багаев И.А., студ. 3 курса обучения

Руководитель: **Иванов Н.А.,** асп. 3 года обучения

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail*:* savi_savi@list.ru

Выделены ключевые аспекты разработки сухих порошковых ингаляторов. Сделан обзор основных типов конструкций данных устройств.

Ключевые слова*: сухие порошковые ингаляторы, ингаляция, разработка.*

Сухие порошковые ингаляторы (DPI) получили значительное развитие за последние 10-15 лет. Лекарственная композиция представляет собой смесь вещества-носителя с активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ). Так же неотъемлемой частью является сам ингалятор – устройство для перевода в аэрозоль АФИ с целью дальнейшей доставки в легкие. При разработке DPI необходимо учитывать, что конечный продукт должен соответствовать ряду предъявляемых требований.

Действующее вещество должно быть подходящим для ингаляционного введения. Для того чтобы успешно достигать легких, размер его частиц должен колебаться в пределах от 1 до 5 мкм. Такие тонкие частицы как правило получают с помощью микронизации, распылительной сушки или контролируемого осаждения [1].

Для того, чтобы гарантировать, что пациент каждый раз получает одинаковое количество лекарственного препарата, необходимо, чтобы каждая доза была стабильна по составу. Это значит, что каждая капсула или блистерная ячейка должна содержать одинаковое количество порошка, а в случае с ингаляторами резервуарного типа, дозирующее устройство должно отмерять каждый раз одинаковые дозы препарата.

Поскольку количество действующего вещества, достигающего легких, зависит от силы вдоха пациента, необходимо минимизировать этот эффект и стремиться, чтобы ингалятор выпускал каждый раз одинаковое количество препарата вне зависимости от силы вдоха [2].

Сохранение постоянного распределения частиц во времени является одним из самых важных критериев качества композиции для сухих порошковых ингаляторов. Поэтому частицы АФИ и вещества-носителя должны быть защищены от нежелательной агломерации. Основной причиной данного процесса является неблагоприятное сочетание температуры и влажности воздуха. Поэтому DPI должны производиться и храниться в строго определенных комфортных условиях.

Одной из самых важных технологических характеристик для ингаляционного порошка является сыпучесть. Подбор оптимальной сыпучести позволяет качественно проводить процессы смешения и фасовки препарата. Так же сыпучесть влияет на полноту удаления порошка из DPI при ингаляции. Как правило, микронизированные АФИ обладают плохой сыпучестью, поэтому подбор должных технологических характеристик обеспечивается соотношением АФИ/носитель в композиции [3].

Конструкции устройств, для сухой порошковой ингаляции значительно различаются, однако можно выделить три основных типа устройств:

1. Однодозовые

В однодозовых ингаляторах фармацевтическая композиция находится в предварительно заполненных желатиновых или гипромелозных капсулах, которые пациент вставляет в ингалятор каждый раз перед использованием, а затем удаляет отработанную капсулу после ингаляции [4].

2. Мультидозовые блистерные

В устройствах данного типа ингаляционная композиция находится в предварительно наполненных блистерных лентах, дисках или кассетах, находящихся в ингаляторе специальной конструкции, который позволяет пациенту переключать дозы в процессе использования. Как правило подобные устройства снабжены счетчиком доз, чтобы пациент мог контролировать расход препарата. Блистерная упаковка в значительной степени защищает лекарственный препарат от неблагоприятных воздействий внешней среды.

3. Мультидозовые резервуарные

В мультидозовых резервуарных ингаляторах лекарственное средство находится в специальном бункере внутри ингаляционного устройства. Для получения пациентом одной порции препарата предусмотрен специальный механизм, точно отмеряющий дозу. В устройствах данного типа порошок хуже защищен от внешних воздействий, поэтому в конструкции, как правило, дополнительно предусмотрена камера с осушителем (силикагелем) для зашиты препарата от влаги, содержащейся в воздухе [5].

Интерес к разработке DPI в последние годы значительно возрастает. Расширяется спектр заболеваний, лечение которых возможно ингаляционным путем. В ближайшем будущем ожидается применение DPI для адресной доставки не только противоастматических препаратов, но и антибиотиков, антител, гормонов [6].

Учитывая универсальность, простоту использования и относительно невысокую стоимость сухие порошковые ингаляторы могут в ближайшее время занять ведущее место на рынке ингаляционных устройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aswania O, Ritson S, Iqbal SM, Bhatt J, Rigby AS, Everard ML. Intra-subject variability in lung dose in healthy volunteers using five conventional portable inhalers. J Aerosol Med 2004;17(3):231-238.

2. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. Chest 2000;117(2):542 550.

3. Smyth HD, Hickey AJ. Carriers in drug powder delivery: implications for inhalation system design. Am J Drug Deliv 2005; 3(2)117-132.

4. Hak-Kim Chan, Paul M. Young, Daniela Traini, Matthew Coates. Dry powder inhalers: challenges and goals for next generation therapies.

5. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J 2002;19(2): 246–251.

6. Nazrul Islam, Ellen Gldaki; Mini Review Dry Powder Inhalers (DPIs)- A review of device reliability and innovation; International Journal of Pharmaceutics 360-2008; P. 1-11.

SUMMARY

REVIEWS FEATURES DESIGN AND CONSTRUCTION OF DRY POWDER INHALERS.

Savicheva M.D., Bagaev I.A, 3th year graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Highlight the key aspects of the development of dry powder inhalers. A review of the main types of structures of these devices.

Keywords: *Dry powder inhaler, inhalation, development.*

REFERENCES

1. Aswania O, Ritson S, Iqbal SM, Bhatt J, Rigby AS, Everard ML. Intra-subject variability in lung dose in healthy volunteers using five conventional portable inhalers. J Aerosol Med 2004;17(3):231–238.

2. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. Chest 2000;117(2):542 550.

3. Smyth HD, Hickey AJ. Carriers in drug powder delivery: implications for inhalation system design. Am J Drug Deliv 2005;3(2)117– 132.

4. Hak-Kim Chan, Paul M. Young, Daniela Traini, Matthew Coates. Dry powder inhalers: challenges and goals for next generation therapies

5. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J 2002;19(2): 246–251.

6. Nazrul Islam, Ellen Gldaki; Mini Review Dry Powder Inhalers (DPIs)- A review of device reliability and innovation; International Journal of Pharmaceutics 360-2008; P. 1-11.

СОЗДАНИЕ КОНЪЮГАТА НАНОЧАСТИЦ С ЗЕЛЕНЫМ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМ БЕЛКОМ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЖИВОТНЫХ

Сахабеев Р.Г., студ. 6 курса
Руководитель: **Поляков Д. С.,** канд. мед. наук
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
195251, Санкт-Петербург, Политехническая, 29

E-mail: helm505@mail.ru

Тема является частью проекта, направленного на получение наночастиц, содержащих рецепторы, обеспечивающие внутриклеточную интернализацию вирусов, с целью создания специфических для вирусов наноловушек.

Ключевые слова: *гепатит С, полимолочная кислота, CD81.*

В настоящее время большую угрозу для здоровья и жизни людей представляют вирусы, обладающие высокой генетической изменчивостью (ВИЧ, гепатит С, вирус папилломы человека, цитомегаловирус). К таким вирусам невозможно создать вакцины, а лечение характеризуется высокой стоимостью и часто низкой эффективностью.

В качестве основы для создания нового лекарства от вирусов, в частности, от вируса гепатита С, который во всем мире вызывает тяжелые и плохо излечиваемые заболевания, была выбрана полимолочная кислота, которая обладает хорошей биосовместимостью с тканями живых организмов, а свойства и скорость

её деструкции можно регулировать содержанием кристаллической фазы и соотношением звеньев мономеров [1]. Было установлено, что клеточный рецептор CD81 способен связываться с оболочечным белком E2 вируса гепатита С [2]. Данный факт стал основой предлагаемого метода лечения: предполагается создать наночастицы, содержащие рецептор CD81 на своей поверхности, обеспечивающий внутриклеточную интернализацию вируса гепатита С, с целью создания специфических для вируса наноловушек.

Целью работы являлось проведение иммунизации мышей полученным модельным конъюгатом наночастиц с зеленым белком или смесью немодифицированных наночастиц и несвязанного зеленого белка для дальнейшего определения титра антител в сыворотках мышей.

В задачи работы входило: получение в очищенном виде рекомбинантного модельного слитого белка бета2-микроглобулина человека с зеленым флуоресцентным белком; конъюгация модельного белка с наночастицами; анализ эффективности связывания модельного белка с наночастицами; иммунизация мышей полученным модельным конъюгатом или смесью немодифицированных наночастиц и несвязанного зеленого белка; получение сыворотки крови иммунизированных мышей.

Экспериментальная часть

Частицы на основе синтезированного биосинтетического полимера получали методом одинарной эмульсии в Институте высокомолекулярных соединений РАН.

Рекомбинантный белок получали из бактериальной культуры в жидкой среде LB объёмом 1 л. Клетки *E. coli* штамма BL21(DE3), трансформированные соответствующей экспрессионной конструкцией, выращивали при 37°С в условиях аэрации. Синтез белка индуцировали добавлением IPTG и культивирование продолжали в течение ночи. Бактериальные клетки отделяли путем центрифугирования, разрушали их ультразвуком при охлаждении, затем супернатант отделяли. Профильтрованный через бумажный фильтр супернатант подвергали хроматографической очистке на металл-хелатном никель-агарозном сорбенте.

Связывание флуоресцентного белка с полимерными частицами состояло из нескольких этапов. На первом этапе производили активацию частиц. Генерировали карбоксильные группы на поверхности частиц путем их обработки 0,1 М раствором NaOH. Следующим этапом модификации частиц являлась активация карбоксильных групп на поверхности частиц. Далее осуществляли стадию связывания наночастиц с флуоресцентным белком.

Методом спектрофотометрии была зафиксирована убыль концентрации белка (суммарно в надосадочной жидкости и промывочных растворах). Исходное количество β2M-sfGFP составляло 4,03 мг, после связывания количество белка суммарно в надосадочной жидкости и промывочных растворах равнялось 3,69 мг. Исходя из этого, можно определить количество связавшегося с наночастицами белка – 0,34 мг. Связывающая способность наночастиц по отношению к белку B2M-sfGFP составляла 3,03 мкг белка на 1 мг наночастиц.

При помощи лазерной сканирующей микроскопии (ЛСМ) были зарегистрированы флуоресцирующие структуры конъюгата наночастиц с β2M- sfGFP (рис. 1). На изображении масштабная линия соответствует 20 мкм.

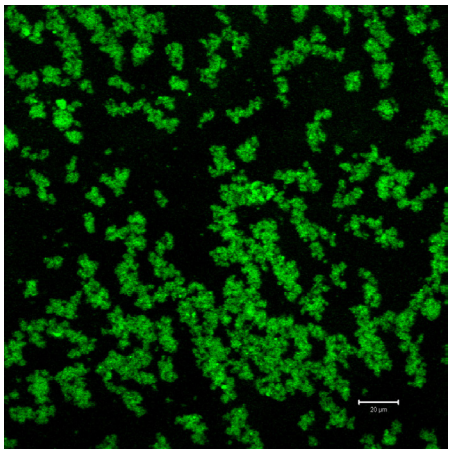


Рис. 1. Результаты конфокальной ЛСМ препарата наночастиц из полимолочной кислоты, содержащих на своей поверхности β2M-sfGFP

Полученные результаты свидетельствует о том, что связывание наночастиц с модельным белком прошло успешно.

Для изучения способности конъюгата наночастиц и белка β2M – sfGFP вызывать иммунный ответ использовали самок-гибридов F1 (CBA x C57BL) массой в среднем 20-25 г (возраст 6–8 недель). Всего было взято 40 мышей для контрольной группы и 40 мышей для опытной группы. Опытной группе животных внутрибрюшинно вводили препарат наночастиц, связанных с рекомбинантным белком β2M-sfGFP, на физиологическом растворе (0,14 М раствор NaCl) в объеме 0,4 мл на животное. Количество вводимого белка β2M-sfGFP составляло 1 мкг на каждую мышь (количество наночастиц при этом составляло 0,33 мг). Было произведено 4 иммунизации и 4 забора крови. Заборы крови осуществляли через 2 недели после каждой иммунизации, за один день до следующей иммунизации (интервалы между иммунизациями составляли две недели).

Аналогично, контрольной группе животных вводили препарат, содержащий наночастицы и несвязанный с ними рекомбинантный белок β2M-sfGFP в количествах, равных таковым для опытной группы.

Выводы

В ходе работы был получен и очищен белок β2M-sfGFP. Наночастицы на основе полимолочной кислоты способны эффективно связывать модельный белок. Также были четырехкратно проиммунизированы две группы мышей: препаратом наночастиц, связанных с B2M-sfGFP, и препаратом, содержащим наночастицы и несвязанный с ними белок B2M-sfGFP. Через 13 дней после каждой иммунизации был произведен забор крови у всех изучаемых мышей.

Далее предполагается произвести определение титра антител в сыворотках крови мышей, иммунизированных конъюгатами наночастиц с модельным белком, а также произвести определение титра антител в сыворотках контрольных мышей, иммунизированных не конъюгированным с наночастицами белком.

Следующими этапами работы будут являться получение рекомбинантного рецептора вируса гепатита С (CD81), конъюгация наночастиц с рекомбинантным рецептором вируса гепатита С, иммунизация мышей полученным конъюгатом, получение сыворотки крови иммунизированных мышей.

Работа выполнена при поддержке Программы «УМНИК».

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов А. В., Кузякин А. О. , Кочетков С. Н. Молекулярная биология вируса гепатита С. Успехи биологической химии. 2005; 45: 37-86.

2. Кедик С.А. , Жаворонок Е.С., Седишев И.П. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия: полимеры и сополимеры молочной и гликолевой кислот. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 3: 18-35.

SUMMARY

A CONJUGATE OF NANOPARTICLES WITH GREEN FLUORESCENT PROTEIN FOR INVESTIGATION OF IMMUNE RESPONSE IN ANIMALS

Sakhabeev R. G., 6th year student

St. Petersburg Polytechnic University of Peter the Great;

195251, St. Petersburg, Polytechnic, 29

The project is directed on obtaining of the nanoparticles containing receptors which provide intracellular internalization of viruses for the purpose of creation of nanotraps specific to viruses.

Keywords: hepatitis C, polylactic acid, CD81.

REFERENCES

1. Ivanov A. V., Kuzyakin A. O., Kochetkov S. N. Molecular biology of a virus of hepatitis C. Achievements of biological chemistry. 2005; 45: 37-86.

2. Kedik S. A., Lark E.S., Sedishev I.P. Polymers for the prolonged drug delivery systems: polymers and copolymers based on lactic and glycolic acids. Development and registration of medicines. 2013. 3: 18-35.

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ УФ-ФИЛЬТРОВ В СОСТАВЕ ФОТОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ

Скрыпова А.А., студ. 5 курса,
Руководитель: **Котова Н.И.,** доц**, Астахова Т.В.,** ст. преп.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* skrypulia@hotmail.com

С помощью спектрофотометрического метода показана возможность использования флавоноидов цветков бессмертника песчаного и оксикоричных кислот листьев крапивы двудомной в качестве светопоглотителей и антиоксидантов в фотозащитной композиции.

Ключевые слова: *фотозащитное средство, УФ-фильтр, антиоксиданты, флавоноиды, оксикоричные кислоты.*

Солнечная радиация оказывает чрезвычайно большое влияние на живые организмы. Из трёх видов солнечного излучения – ультрафиолетового, видимого, инфракрасного – наиболее активной в биологическом отношении является ультрафиолетовая часть солнечного спектра, которая у поверхности Земли представлена потоком волн в диапазоне от 290 до 400 нм. УФ-спектр не однороден. В нем различают следующие три области [4]:

УФ-А(длинноволновая) – 400-320 нм.

УФ-В (средневолновая) – 320-280 нм.

УФ-С (коротковолновая) – 280-100 нм.

Ультрафиолетовое излучение в небольших дозах благотворно действует на кожу, стимулируя обменные и трофические процессы. Однако при повышении дозы, индивидуально для каждого человека, действие УФ-лучей становится разрушительным. Особенно опасными являются УФ-А и УФ-В лучи. Они вызывают образование свободных радикалов, активируя процессы перекисного окисления липидов. Поглощаясь непосредственно ДНК, эти лучи могут вызывать необратимые изменения, повышая риск онкологических заболеваний. Поэтому необходима максимальная защита именно от лучей этого спектра. [1]

При составлении рецептуры солнцезащитного средства учитывают, что оно должно выполнять по меньшей мере две функции:

1) «заслонять» кожу от действия УФ-лучей

2) повышать сопротивляемость кожи, помогая обезвреживать свободные радикалы и быстрее восстанавливаться.

В зависимости от механизма действия все УФ-фильтры делятся на органические фильтры, которые поглощают излучения, и барьерные вещества, или физические фильтры, которые рассеивают и отражают излучение[3]. К физическим фильтрам относятся такие соединения, как диоксид титана или оксид цинка. Физические УФ-фильтры не вызывают аллергию и не раздражают кожу, однако они могут окрашивать ее в белый цвет, чем неудобны в применении. К органическим фильтрам относят вещества синтетического происхождения (бензофеноны, циннаматы, салицилаты, производные камфоры и пара-аминобензойной кислоты и др.), а так же фильтры природного происхождения. Исследования токсикологов [2,5] показали, что синтетические УФ-фильтры, которые наиболее часто встречаются в фотозащитных композициях, могут накапливаться в человеческом организме, вызывая разрушение эндокринной системы, образование опухолей, оказывая тератогенное и эмбриотоксическое действие. В связи с этим актуален поиск эффективных и безопасных УФ-фильтров. Современные разработчики косметических продуктов все больше внимания обращают на вещества природного происхождения(пигменты, флавоноиды, каротиноиды, витамины С и Е),которые, в отличие от синтетических УФ-фильтров, одновременно являются светофильтрами и антиоксидантами.

В качестве источников УФ-фильтров природного происхождения нами были выбраны растения, широко распространенные на территории России. Объектами исследования явились крапивы двудомной листья – Urticae dioicae folia, и бессмертника песчаного цветки – Helichrysi arenarii flores, заготовленные на территории питомника лекарственных растений СПХФА (Ленинградская область). Критерием выбора лекарственных растений было наличие природных антиоксидантов, таких как флавоноиды (цветки бес-

смертника) и оксикоричные кислоты (листья крапивы). Был проведён товароведческий анализ сырья [1], который показал соответствие сырья требованиям нормативно-технической документации. Была изучена светопоглощающая способность биологически активных веществ (БАВ), содержащихся в листьях крапивы двудомной и цветках бессмертника песчаного методом УФ-спектрофотометрии на приборе Shimadzu UVmini-1240. Приготовление проб осуществлялось в соответствии с методикой количественного определения оксикоричных кислот в листьях крапивы и флавоноидов в цветках бессмертника [1]. Навески сырья экстрагировали 70%-ным спиртом при нагревании, полученные извлечения разводили в соответствии с упомянутыми методиками, снимали УФ-спектр для установления интервала поглощения (рис. 1, рис. 2).

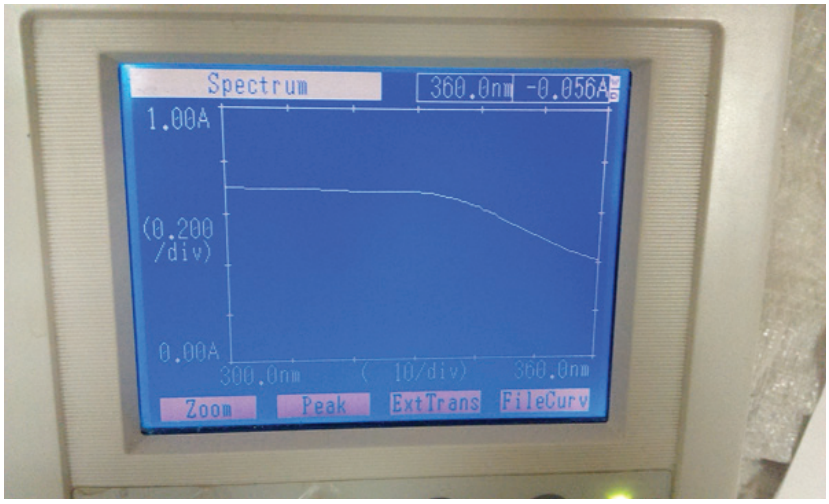


Рис.1. – УФ-спектр БАВ листьев крапивы двудомной

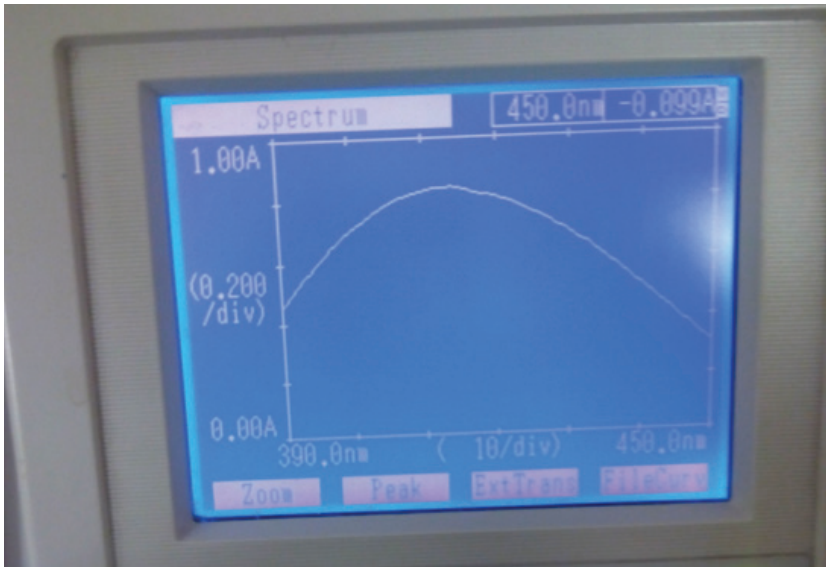


Рис.2. УФ-спектр БАВ цветков бессмертника песчаного

Как видно из приведенных данных, БАВ листьев крапивы двудомной способны поглощать УФ-лучи типа А. Поглощающая способность БАВ цветков бессмертника песчаного распространяется на УФ-лучи типа А, переходя на видимую часть спектра. В то же время, можно ожидать, что добавление флавоноидов цветков бессмертника песчаного к оксикоричным кислотам крапивы двудомной усилит антиоксидантные свойства и расширит спектр поглощения солнцезащитного средства.

Задачей дальнейшего исследования является выбор состава фотозащитной композиции, приготовление сухих экстрактов из выбранного растительного сырья, введение полученных экстрактов в предложенную композицию, изучение защитных свойств данных экстрактов в составе конечного продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издания. Том III. – М.:Медицина, 2015. – 347-355, 450-459 с.
2. Кожевникова О.В. Новые природные УФ-фильтры в солнцезащитной косметике / О.В. Кожевникова, В.А. Яковенцева, Т.В. Пелипенко, В.Е. Тарасов // Известия высших учебных заведений. Пищевая промышленность. – 2008. – №3 – С. 63-64.
3. Марголина А.А. Новая косметология / А.А. Марголина, Е.И. Эрнандес. – М.:Издательнский дом «Косметика&Медицина», 2015. – 299-308 с.
4. Панюшин С.К. Солнцезащитные и антирадикальные свойства растительных БАВ Косметика & Медицина. 1999. №5-6. С. 56-61.
5. Панюшин С.К. Нормонотропные свойства солнечного света и токсичность солнцезащитной косметики // Медицинская картотека. 2004. [Доступ в интернете URL http://medka.ru/archive/a041104.html]

SUMMARY

POSSIBILITY OF APPLICATION OF BIOLOGICALLY OF VEGETABLE ORIGIN AS UV FILTERS IN SUNSCREEN COMPOSITION

Skrypova A.A. 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Using spectrophotometric method demonstrated the possibility of using flowers immortelle flavonoids and hydroxycinnamic acids nettle leaves as light absorbers and antioxidants in the photoprotective composition.

***Keywords**: photoprotective agent, UV filters, antioxidants, flavonoids, hydroxycinnamic acid*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 3, Moscow: Medicine, 2015. 347-355, 450-459 p.
2. Kojevnikova O.V. The new natural UV filters in sunscreen cosmetics / O.V. Kozhevnikov, V.A. Yakoventseva, T.V. Pelipenko, V.E. Tarasov // News of higher educational institutions. Food industry. – 2008. – №3 – pp 63-64
3. Margolina A.A. New cosmetology / A.A. Margolina, E.I. Hernandez. – M.: Publish house «Cosmetics & Medicine», 2015. – 299-308 p.
4. Panyushin S.K. Sunscreen and antiradical properties of the plant BAS Cosmetics & Medicine. 1999. №5-6. S. 56-61.
5. Panyushin S.K. Properties of sunlight and sunscreen cosmetics toxicity // medical records. 2004. [Access the Internet URL http://medka.ru/archive/a041104.]

МИКРОРЕАКТОРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Соломенникова М.Ю., студ. 3 курса, Щукина А.В., студ. 3 курса

Руководитель: **Маркова А.В.**, канд. техн. наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail**:* marina230196@yandex.ru

Приводится краткий обзор микрореакционной технологии в различных реакционных системах, различающихся по своей природе и проводимых в различных типах микрореакторов.

***Ключевые слова**: микрореактор, преимущества миктрореакторных технологий, микрореакторы с двумя подвижными фазами, системы с двумя жидкими фазами, микрореакторы для проведения трехфазных реакций, микрореакторы с непрерывной фазой, микрореакторы с дисперсной фазой.*

Микрореактором обычно называют часть оборудования в структурах которого происходит смешение или протекает реакция, имеют размеры в диапазоне от 1 до 2000 мкм. Столь малые размеры позволяют осуществлять работу в непрерывном режиме, хорошо контролируя параметры процесса.

Главные преимущества микрореакторной технологии связаны с её конструкционными особенностями: малым внутренним объемом, высокой удельной поверхностью, малой характеристической длиной и малым временем пребывания реагентов. Основное преимущество устройств с малыми характерными размерами состоит в том, они допускают большие градиенты тепловых и массовых потоков по сравнению с традиционным технологическим оборудованием, что позволяет значительно интенсифицировать процессы тепло- и массопереноса. Микрореакторы обладают преимуществами, важными для применения их в химической и фармацевтической промышленности. Высокая селективность процессов позволяет экономить на сырье и очистке конечного продукта. Для процессов характерно снижение количества отходов производства. Малый внутренний объем реактора облегчает работу с опасными веществами, очистку реактора и упрощает асептическую обработку, позволяет быстро изменять параметры процесса. Таким образом, открываются новые технологические возможности, например, работа при высоких давлениях и температурах, а также со взрывоопасными веществами. Сегодня микрореакторы используются в органическом синтезе активных фармацевтических субстанций (АФС), а также разрабатывается новая технология их использования для проведения катализируемых ферментами трансформаций и синтезза АФС.

В последние годы подробно исследовались не только гомогенные газофазные и гетерогенные жидкофазные реакции, но и многофазные реакции в микрореакторах, а кроме того процессы с образованием твердой фазы.

Гетерогенные реакционные системы можно разделить на три класса, по числу участвующих фаз: подвижная фаза-твердая фаза; подвижная фаза-подвижная фаза; трехфазные реакции (обычно две подвижные и одна фиксированная фаза).

Реакторы для реакций газ-жидкость могут быть выполнены в различных конфигурациях. В микрореакторах типа «газ-жидкость» наблюдаетсячаще всего режим пробкового течения, он обеспечивает высокую удельную поверхность раздела фаз для массопереноса. Среди промышленно важных процессов, в которых осуществляется массоперенос газ-жидкость, после чего происходят химические реакции в жидкой фазе – очистка газов, процессы окисления, хлорирования, гидрирования и гидроформилирования. Экзотермические реакции также удобнее проводить именно в таких аппаратах, поскольку во время процесса обеспечивается превосходный отвод тепла.

Для системы с двумя жидкими фазами в микроканалах наблюдаются характерный пробковый режим потока. Каждая «пробка» служит в качестве индивидуального «реактора», они являются однородными по размеру, что гарантирует строго определенную площадь поверхности раздела, через которую осуществляется массоперенос. Основная особенность этого типа микрореакторов – возможность транспорта по двум механизмам: конвекция внутри индивидуальной «пробки» и поверхностная диффузия между соседними «пробками», состоящими из разных фаз.

На сегодняшний день в мире разработано более 10 типов микрореакторов для реакций «газ-жидкость-твердое вещество» с использованием различных принципов контакта реагентов, которые можно принципиально разделить на две группы:

• Контакт в непрерывной фазе (подвижные фазы разделены). Примерами являются микрореакторы с падающей пленкой и сетчатый реактор.

• Контакт в диспергированной фазе (одна подвижная фаза распределена внутри другой).

В реакторах с падающей пленкой создается тонкая пленка жидкости, падающей под действием гравитации. Жидкость стекает с твердой подложки, обычно – тонкой стенки. Микрореактор с падающей пленкой состоит из микроканалов, обычно шириной 300 мкм, глубиной 100 мкм и около 80 мм длиной. Каналы разделены стенками шириной 100 мкм. Основным недостатком микрореактора с падающей пленкой является малое время нахождения жидкости в каналах, составляющее 5-20 с, в зависимости от физических свойств жидкости и условий реакции. Это время может быть увеличено путем повышения длины каналов или снижением угла падения.

В сетчатом контактном микрореакторе газ и жидкость движутся по отдельным каналам. Для обеспечения стабильной работы поверхность раздела фаз стабилизируется с помощью мелкой сетки с однородными по размеру отверстиями. Сила поверхностного натяжения стабилизирует пленку жидкости внутри отверстий, слои жидкости являются относительно тонкими, и перенос массы происходит достаточно быстро.

Микрореакторы с дисперсной фазой. В реакторах с сегментированным потоком для реакций «газ-жидкость-твердое вещество» жидкость обычно протекает над твердой поверхностью, а газ движется сквозь

жидкость в виде пузырьков или кольцевого потока, в зависимости от геометрии реактора и схемы размещения катализатора. При разработке реактора требуется учитывать необходимость поддерживать приемлемые значения падения давления. Для того, чтобы избежать избыточного падения давления, было сконструировано несколько вариантов микрореакторов, состоящий из микроструйной системы распределения и ряда микроканалов.

Вывод

Микрореакторы являются наиболее подходящими аппаратами для проведения быстрых реакций, требующих быстрого транспорта реагентов и высоких температур, а также для опасных процессов. В микрореакторной системе можно обеспечить не только высокие скорости теплоотвода и массопереноса, но и точное время пребывания реакционной смеси в реакторе, его контролируемое распределение и, следовательно, синтез продуктов высокой чистоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смит, В.А. Основы современного органического синтеза : учебное пособие / В. А. Смит, А. Д. Дильман. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 750 с.

2. Microreactors in Preparative Chemistry: Practical Aspect in Bioprocessing, nanotechnology, Catalysis and more/ Wladimir Reschetilowski(eds.). – Wiley – VCH Verlag, 2013. – 352 c.

SUMMARY

MICROREACTOR TECHNOLOGY FOR SYNTHESIS OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

Solomennikova M.U., 3th year student, Schukina A.V., 3th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The short review of microreactionary technology in various reactionary systems.

Keywords: *microreactor, pluses the miktroreaktornykh of technologies, microreactors with two mobile phases, systems with two liquid phases, microreactors for carrying out three-phase reactions, microreactors with a continuous phase, microreactors with a disperse phase.*

REFERENCES

1. Smith, V. A. Bases of modern organic synthesis / V. A. Smith, A.D. Dilman. – 3rd prod. Moscow, BING. – Laboratory of knowledge, 2015.

2. Microreactors in Preparative Chemistry: Practical Aspect in Bioprocessing, nanotechnology, Catalysis and more/ Wladimir Reschetilowski(eds.). – Wiley – VCH Verlag, 2013. – 352 c.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕТСКОГО КАРИЕСА

Терентьева О.А., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Синева Т.Д.,** канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail*:* oksana_ter89@mail.ru

Рассмотрены возрастные ограничения по применению лекарственных препаратов, предназначенных для лечения детского кариеса. Изучен ассортимент и состав фторсодержащих зубных паст, рекомендуемых в качестве лечебно-профилактических средств противокариозного действия для детей.

Ключевые слова*: детская стоматология, кариес, возрастные ограничения лекарственных препаратов, фторсодержащие зубные пасты для детей.*

Кариес – одна из самых распространенных проблем у детей, относится к стоматологическим заболеваниям детского возраста, не требующим хирургического вмешательства. Из-за тонкой эмали детские молочные зубы сильнее, чем у взрослых, подвержены разрушительному действию микроорганизмов. Возникновение кариозного процесса может привести к более серьезным проблемам, вызывая пульпит или периодонтит, а также может затронуть одновременно несколько зубов. Неправильное использование сосок способствует развитию у малышей «бутылочного» кариеса передних зубов. Если кариес не лечить, то это может способствовать к дальнейшему проникновению инфекции в детский организм.

Экспериментальная часть

Лекарственные средства для лечения кариеса применяются в зависимости от формы и этапа лечения заболевания.

При начальном кариесе для удаления мягкого зубного налета используют следующие антисептики: 3% раствор водорода пероксида (возможно применение с рождения); 0,05-0,2% раствор хлоргексидина биглюконата (применение в детском возрасте с осторожностью!); раствор фурацилина (нет данных по противопоказаниям к применению в детском возрасте) [1].

Лечение кариеса в стадии «белого пятна» проводится с применением реминерализующих препаратов, регуляторов кальциево-фосфорного обмена (в их состав входят кальция глюконат или кальция глицерофосфат) и препаратов фтора, содержащих натрия фторид (табл. 1) [1].

Таблица 1

Реминерализирующие лекарственные средства при лечении кариеса у детей

Наименование	Вспомогательные вещества	Возрастные ограничения
Кальция глюконат таблетки МНН: Кальция глюконат	Крахмал картофельный, тальк, кальция стеарат	Возможно применение детям до 1 года. Перед началом приема консультация с врачом
Кальция глицерофосфат таблетки МНН: Кальция глицерофосфат	Крахмал картофельный, кальция стеарат, тальк	С 2-х лет
Натрия фторид таблетки для детей МНН: Натрия фторид	Сахар молочный, кальция стеарат, крахмал картофельный, тропеолин О	С 2-х лет
Натрия фторид таблетки для рассасывания для детей МНН: Натрия фторид	Лактозы моногидрат, кальция стеарат, крахмал картофельный	С 2-х лет
Натрия фторид таблетки для рассасывания для детей апельсиновые МНН: Натрия фторид	Маннитол, кремния диоксид, магния стеарат, аспартам, крахмал кукурузный, апельсиновая вкусовая добавка, краситель «солнечный закат»	С 2-х лет
Фторлак (лак стоматологический) Содержит натрия фторид	спирт этиловый, шеллак, пихтовый бальзам, хлороформ	С 6 лет
Флюокаль-раствор Содержит натрия фторид	спирт этиловый, сахарин, ксантановая камедь, вода очищенная	С 1 года
Флюокаль-гель Содержит натрия фторид	эксципиент	С 3-х лет

Стоматологическое лечение среднего и глубокого кариеса – это достаточно болезненный процесс, особенно для детей младшего возраста. Поэтому, с учетом психоэмоционального состояния, возраста и переносимости лекарственного препарата, предварительно проводится анестезия: поверхностная (аппли-

кационная) или инфильтрационная (шприцевая или безыгольная). При оценке безопасности анестетика для ребенка учитываются: концентрация анестетика и вазоконстриктора, а также наличие консервантов, антиоксидантов, буферных растворов. В качестве местных анестетиков применяются растворы сложных эфиров (новокаин, анестезин, дикаин) и амидов (тримекаин, лидокаин, мепикаин, артикаин, прилокаин). Для индивидуального пересчета на 1 кг массы тела ребенка используется дозис-фактор: 0-1 год – 1,8; 1-6 лет – 1,6; 6-10 лет – 1,4; 10-12 лет – 1,2 (для взрослых – 1). Вазоконстрикторы (например, для детей может быть использован раствор адреналина гидрохлорида 1: 1000) уменьшают токсическое действие местных анестетиков за счет замедления их всасывания. Однако у детей в возрасте до 5 лет, когда преобладает тонус симпатической иннервации, добавление адреналина гидрохлорида не рекомендуется. Вазоконстрикторы противопоказаны детям любого возраста при компенсированной форме сердечнососудистой патологии, диабете, тиреотоксикозе [2].

Самым массовым лечебно-профилактическим средством противокариозного действия являются фторсодержащие зубные пасты. Поступление фторида в зубную эмаль способствует образованию более устойчивых к растворению структур и увеличивает ее резистентность к кислотной деминерализации [3]. На современном российском рынке представлен широкий ассортимент зубных паст для разных возрастных категорий (от 0 до 12 лет) (табл. 2). Производители зубных паст, предназначенных для детей младшего возраста, особо отмечают отсутствие в их составе стабилизаторов (натрия лаурилсульфат), консервантов (парабены) и красителей [4].

Таблица 2

Детские фторсодержащие зубные пасты

Наименование	Страна-производитель	Активные вещества
Для детей от 0 до 3-4 лет		
Splat junior 0-4	Россия	Аминофторид, фторид натрия
Lacalut baby	Германия	Аминофторид, витамины А и Е
Элмекс детская	Германия	Аминофторид
Brush-baby teething	Ирландия	Монофосфат натрия, сорбитол
Muumi oxygenol	Финляндия	Натрия фторид, сорбитол
Для детей от 3 до 6-8 лет		
Lacalut kids	Германия	Аминофторид
President kids	Италия	Натрия фторид, монофторфосфат, ксилитол
Splat junior 3-8	Россия	Аминофторид, Кальцис, комплекс ферментов
Silca Putzi	Германия	Фторид натрия, витамин Е
Rocs kids – ягодная фантазия	Россия	Аминофторид, ксилит
Lion Xylident	Япония	Фторид натрия
Brush-baby tutti frutti	Ирландия	Монофторфосфат натрия, ксилитол, цитраль
MontCarotte kids	Германия	Натрия фторид, витамин Е, ксилит
Baby line тутти-фрутти	Германия	Натрия фторид, сорбитол
Для детей от 8 до 12 лет		
Lacalut teens 8+	Германия	Аминофторид, фторид натрия
Элмекс юниор	Германия	Аминофторид
President junior 6+	Италия	Натрия фторид, монофторфосфат, ксилитол
Альбадент противокариесная	Россия	Монофторфосфат натрия, сорбитол
Lacalut junior	Германия	Натрия фторид

Вывод

Установлено, что при лечении кариеса у детей на начальной стадии показано применение антисептиков и реминерализующих лекарственных препаратов. На среднем и глубоком этапах заболевания при стоматологическом лечении кариесповрежденных зубов необходимо проведение анестезии. В качестве лечебно-профилактических средств противокариозного действия рекомендуется использование фторсодержащих специальных детских зубных паст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные средства в терапевтической стоматологии: учебное пособие для врачей-стоматологов / Оправин А. С., Назаренко Н. А., Вилова Т. В. и др. – Архангельск, 2009. – 216 с.

2. Местное обезболивание в детской стоматологии [электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.stomfak.ru/detskaya-stomatologiya/mestnoe-obezbolivanie-v-detskoj-stomatologii.html.

3. Руководство по детской стоматологии для студентов педиатрического факультета / Сунцов В. Г., Дистель В.А., Ландинова В.Д. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – 301 с.

4. Фторсодержащие зубные пасты – профилактика кариеса [электронный ресурс] – Режим доступа: http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=2803.

SUMMARY

DRUGS FOR THE TREATMENT OF DENTAL CARIES AND MEANS FOR PROPHYLAXIS OF CHILDHOOD ONE

Terenteva O. A., 2nd year student of magistracy

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

In this article we considered an age limit on the use of drugs for the treatment of children's dental caries. We also studied composition and range of fluoride toothpaste recommended as a therapeutic and prophylactic agents anticaries action for children.

Keywords*: pediatric dentistry, dental caries, age limits of drugs, children's fluoride toothpaste.*

REFERENCES

1. Drugs in therapeutic dentistry: manual for dentists / Opravin A. S., Nazarenko N. A., Vavilova T. V. and other – Arkhangelsk, 2009. 216.

2. Local anesthesia in pediatric dentistry, available at http://www.stomfak.ru/detskaya-stomatologiya/mestnoe-obezbolivanie -v-detskoj-stomatologii.html.

3. Pediatric dentistry manual for Faculty of Pediatric's students / Suntsov V. G., Distel V.A., Landinova V.D. – Rostov-on-Don: Phoenix, 2007. 301 .

4. Fluoride toothpaste – prevention of dental caries, available at http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=2803.

РАСЧЕТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКЦИИ ЦВЕТКОВ СИРЕНИ

Урсу И.Ф., студ. 3 курса, Вдовиченко И.В., студ. 3 курса

Руководитель: **Гладух Е.В.**, докт. фарм. наук, проф.

Национальный фармацевтический университет

61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53, Украина

E-mail*:* glad_e@i.ua

Изучен процесс фильтрационной экстракции цветков сирени для получения густого экстракта. Наилучший выход экстрактивных веществ из цветков сирени наблюдается при следующих условиях проведения фильтрацилнной экстракции в лабораторных условиях: масса загруженного сырья – 150,0 г; экстрагент – 50 % этанол; температура экстракции – 20±2 ºС; скорость экстракции – 3-4 мл/мин; соотношение «сырье:экстрагент» (DER) – 1:5.

Ключевые слова: *цветки сирени, экстракция, соотношение «сырье:экстрагент», экстрактивные вещества*.

Сирень обыкновенная (Syringa vulgaris L.) хорошо известна всем жителям России. Этот декоративный красивоцветущий кустарник обладает устойчивостью к морозам, поэтому его любят высаживать в городских парках и на приусадебных участках. Сирень принадлежит к семейству Маслиновые. Кора, почки и цветы растения используются народной медициной в качестве противовоспалительного, антимикробного и болеутоляющего средства.

Основные компоненты химического состава цветков – эфирное масло и глюкозид сирингин. Именно сирингин и обеспечивает антибактериальные, противовоспалительные и обезболивающие качества растительного сырья [1,2].

Цель исследования – разработать технологию получения экстракта цветков сирени, для дальнейшего использования в качестве активного фармацевтического ингредиента в составе мягкой лекарственной формы.

Экспериментальная часть

Объектом исследования были цветки сирени, заготовленные в период цветения в Харьковской области в 2015 г. Для определения оптимальных условий экстрагирования был получен экстракт с помощью 50 % этанола. Каждый из экстрактов отбирался фракционно с шагом DER 1:1.

Процесс экстракции проводили в лабораторном фильтрационном экстракторе. В экстрактор загрузили 100 г или 150 г измельченных цветков сирени. В мерник залили этанол и настаивали 24 ч. После этого начали процесс экстракции, установив скорость примерно 3-4 мл/мин. Образцы экстракта собирали отдельно с шагом DER 1:1. Процесс экстракции проводили до получения суммарного экстракта DER 1:10. Для каждого образца экстракта определены основные физико-химические характеристики.

Определение содержания сухого остатка An в отдельных порциях жидких экстрактов Vn, полученных соответствующим экстрагентом при соответствующем соотношении «сырье : экстракт», г:

$$A_n = \frac{\varpi_n \times V_n}{100}$$

где: Vn – объем отдельно собранной порции жидкого экстракта полученного соответствующим экстрагентом с шагом соотношение «сырье : экстракт» 1:1, мл;

ωn – сухой остаток в отдельно собранной порции жидкого экстракта n, %.

Определение содержания сухого остатка Bn в суммарных экстрактах Vn+1, полученных соответствующим экстрагентом при соответствующем соотношении «сырье : экстракт», г.

$$B_n = \sum_{n=1}^{n} A_n$$

где: An – сухой остаток в отдельно собранной порции экстракта Vn, г.

Определение содержания сухого остатка Cn в суммарных экстрактах Vn+1, полученных соответствующим экстрагентом при соответствующем соотношении «сырье : экстракт» на стадии, %:

$$C_n = \frac{B_n}{V_{n+1}} \times 100\,\%$$

где: Vn+1 – объем суммарного экстракта на стадии, мл;

Bn – содержание сухого остатка в суммарных экстрактах Vn+1, г.

Определение выхода экстрактивных веществ (абсолютно сухого экстракта) Dn с экстрагированной сырья на каждой из стадий экстрагирования соответствующим экстрагентом при соответствующем соотношении «сырье : экстракт», %:

$$D_n = \frac{B_n}{m_C} \times 100\,\%$$

где: mc – масса загруженной в экстрактор сырья, г;

С целью определения оптимальных условий экстракции сырья листьев лопуха, для каждого из экспериментов были построены диаграммы зависимости основных критериев эффективности процесса экстракции от изменения соотношения «сырье : экстракт».

Результаты условий экстрагирования цветков сирени приведены в таблице.

Таблица 1

Сводная таблица полученных результатов анализа экстрактов

№ слива	Объем отдельной порции экстракта, Vn	Объем суммарного экстракта Vn+1 на стадии, мл	Содержание сухого остатка, ωn, г/100 мл	Содержание сухого остатка, An, г	Содержание сухого остатка, Bn, г	Содержание сухого остатка, Cn, %	Выход сухого экстракта, Dn, %
1	150	150	10,53	15,795	15,795	10,53	10,53
2	150	300	9,97	14,955	30,75	10,25	20,50
3	150	450	8,70	13,05	43,80	9,73	29,20
4	150	600	7,24	10,86	54,66	9,11	36,44
5	150	750	4,60	6,90	61,56	8,21	41,04
6	150	900	2,97	4,46	66,02	7,33	44,01
7	150	1050	1,32	1,98	67,99	6,48	45,33
8	150	1200	0,89	1,34	69,33	5,78	46,22
9	150	1350	0,85	1,28	70,61	5,23	47,07
10	150	1500	0,84	1,26	71,86	4,79	47,91

Из рис. 1 и 2 следует, что максимальное количество ступеней экстракции для получения экстракта следует считать равное 5, так как дальнейшее увеличение порций экстрагента не приводит к значительному увеличению выхода готового продукта.

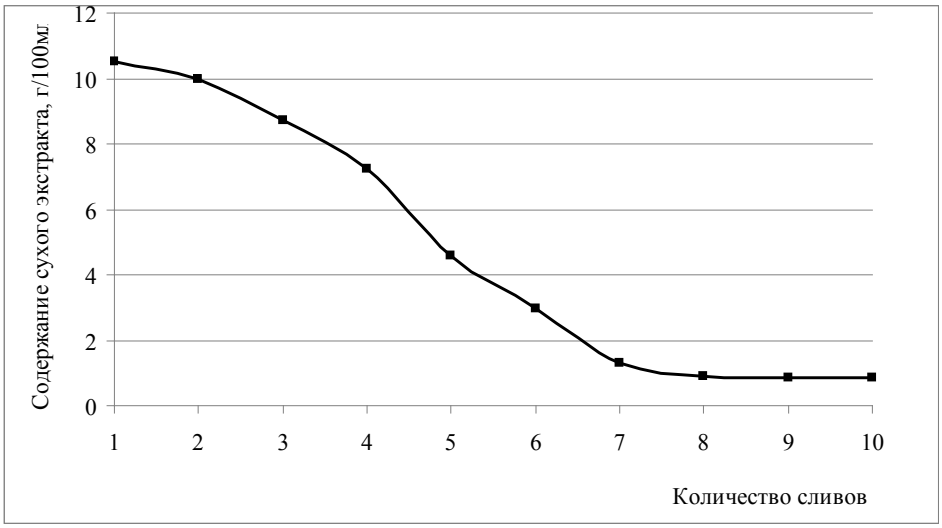


Рис. 1. Содержание сухого остатка в n-образце жидкого экстракта цветков сирени в зависимости от количества сливов

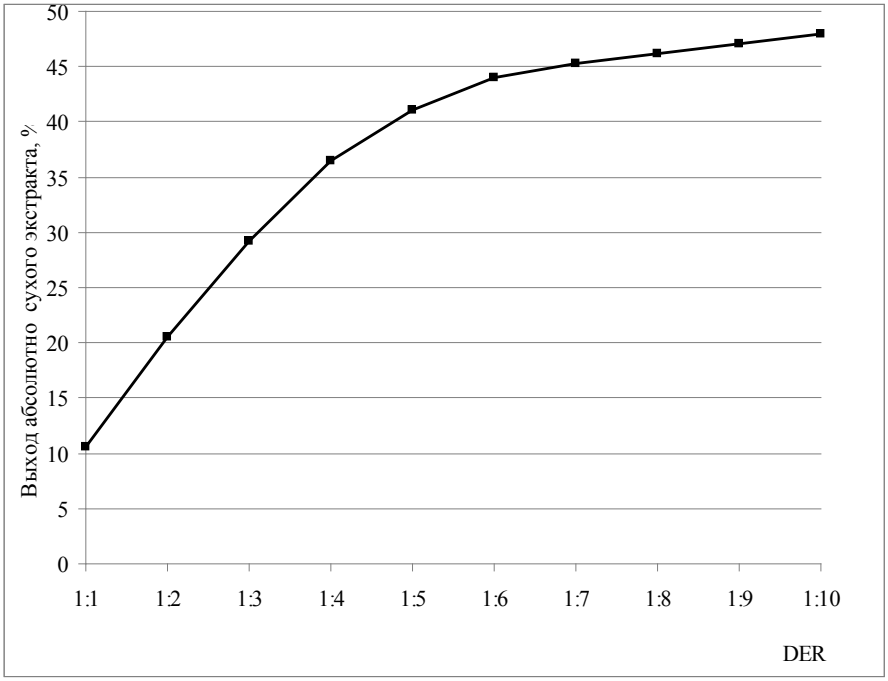


Рис. 2. Выход абсолютно сухого экстракта в зависимости от DER

Вывод

На основании проведенных экспериментов, наилучший выход экстракта цветков сирени наблюдается при следующих лабораторных условиях проведения фильтрационной экстракции: масса загруженного сырья – 150,0 г; экстрагент – 50 % этанол; температура экстракции – 20±2 ºС; скорость экстракции – 3-4 мл/мин; соотношение «сырье:экстрагент» (DER для жидкого экстракта) – 1:5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lyubakovskaya L.A., Reshetnikov V.N. Phenolic compounds content and morphogenesis in the lilac callus culture (Syringa Vulgaris L.). Vesti AN of Belarus, 2011; 3: 10-14.

Rui-Xue Deng, Hua Yuan, Pu Liu et al. Chemical constituents from Syringa pubescens Turcz. Biochemical Systematics and Ecology. 2010; 38 (4): 813-815.

SUMMARY

THE CALCULATION OF THE EFFICIENCY OF LILAC FLOWERS EXTRACTION

Ursu I. Ph., 3th year student, Vdovichenko I.V., 3th year student

National University of Pharmacy

53, Pushkinska St., Kharkov, Ukraine, 61002

The process of lilac flowers filtration extraction to obtain a thick extract has been studied. It was found that the best yield of extractives is observed at the following condition of filtration extraction at laboratory conditions: weight of loaded raw – 150,0g, extractant – 50 % ethyl alcohol, extraction temperature – 20±2 ºC, extraction speed – 3-4ml/min, raw-extractant ratio (DER) – 1:5.

Keywords: *lilac flowers, extraction, the ratio of «raw materials : extractant», extractives*

REFERENCES

1. Lyubakovskaya L.A., Reshetnikov V.N. Phenolic compounds content and morphogenesis in the lilac callus culture (Syringa Vulgaris L.). Vesti AN of Belarus, 2011; 3: 10-14.

Rui-Xue Deng, Hua Yuan, Pu Liu et al. Chemical constituents from Syringa pubescens Turcz. Biochemical Systematics and Ecology. 2010; 38 (4): 813-815.

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ ЛОТКА-ВОЛЬТЕРРА НА ПЕРИОД КОЛЕБАНИЙ ЧИСЛЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИЙ

Фарыгина Е.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Мошинский А.И.** канд. техн. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* ekaterina.farygina@pharminnotech.com

Проведены расчеты зависимости периода колебаний в биологической системе хищник-жертва от параметров модели. За основу анализа принята математическая модель Лотки-Вольтерра.

Ключевые слова: *колебания, популяция, химическая реакция.*

Введение. В настоящее время большой интерес в химии и биологии вызывают периодические процессы. В качестве исходной математической модели, пригодной для описания отмеченных наук, взята модель Лотка-Вольтерра. Нелинейность модели приводит к тому, что количественные результаты получают только численными методами. Поэтому в литературе приводится ограниченное число решений, демонстрирующих периодическое поведение концентраций реагентов, или (при биологической трактовке) численности популяций, одна из которых (хищники) поглощает другую (жертвы).

Модель Лотка-Вольтерра стала классической при изучении химико-биологических проблем с периодическим по времени протекании процессов. Лотка предложил ее для описания гипотетической системы химических реакций, включающих автокаталитические стадии и демонстрирующих периодические по времени изменения концентрации реагентов:

$$S + X \xrightarrow{K_1} 2X, \quad X + Y \xrightarrow{K_2} 2Y, \quad Y \xrightarrow{K_3} P,$$

где X , Y – промежуточные вещества, K_1 , K_2 , K_3 – константы скорости реакций. Концентрация исходного реагента S поддерживается постоянной (открытая система или большой избыток S). В дальнейшем Вольтерра исследуя биологическую модель эволюции системы хищник–жертва (в широком смысле) пришел, по существу, к тем же уравнениям, что и Лотка. Далее будем придерживаться биологической интерпретации модели.

Постановка задачи. Пусть на одной и той же территории проживают две биологические популяции с численностями N(t) и M(t), причём первая, например, растительноядная, а вторая употребляет в пищу представителей первой популяции (например, зайцы и рыси). Такая же ситуация возникает и в пруду, населенному карасями и щуками.

Уравнение, определяющее эволюцию популяции жертвы (N) имеет вид

$$\frac{dN}{dt} = \left(\alpha_1 - \beta_1 M\right) N, \tag{1}$$

где $\alpha_1 > 0$, $\beta_1 > 0$, член $\beta_1 MN$ описывает вынужденное убывание (естественной смертностью популяции N пренебрегаем). Закон убывания объясняется тем, что вероятность «взаимодействия» популяций считается пропорциональной количеству особей обеих популяций. При построении модели хищник–жертва предполагается, что суммарный объем обеих особей много меньше объема ареала и что число особей достаточно велико, чтобы для анализа их изменения можно было бы привлекать дифференциальное исчисление. Можно условно далее (в частности) считать, что N – число карасей, M – число щук.

Численность второй популяции (хищника M) растет тем быстрее, чем больше численность первой популяции, а при ее отсутствии уменьшается со скоростью, пропорциональной численности M(t) (тем самым ее рождаемость не учитывается, как и эффект насыщения):

$$\frac{dM}{dt} = \left(-\alpha_2 + \beta_2 N\right) M, \tag{2}$$

где $\alpha_2 > 0$, $\beta_2 > 0$. Каждый акт «взаимодействия» уменьшает популяцию жертв, но способствует увеличению популяции хищников (члены $\beta_1 MN$ и $\beta_2 NM$ в правой части уравнений).

Очевидно, что система находится в равновесии при $M_* = \alpha_1/\beta_1$ и $N_* = \alpha_2/\beta_2$, когда $dN/dt = dM/dt = 0$.

Малые колебания около точки равновесия. Рассмотрим сначала малые отклонения системы от равновесных значений, т. е. представим решение в виде $N = N_* + n$, $M = M_* + m$, $n << N_*$, $m < M_0$. Подставляя N и M в уравнения (1), (2), получим, отбрасывая члены более высокого порядка малости, чем первый:

$$dn/dt = -\beta_1 N_* m, \tag{3}$$

$$dm/dt = \beta_2 M_* n. \tag{4}$$

Дифференцируя (3) по t и подставляя в полученное уравнение функцию dm/dt, определяемую из (4), придем к уравнению

$$d^2n/dt^2 = -\alpha_1\alpha_2 n, \tag{5}$$

аналогичному по форме уравнению колебаний маятника. При выводе уравнения (5) использованы стационарные соотношения: $M_* = \alpha_1/\beta_1$ и $N_* = \alpha_2/\beta_2$. Решение уравнения (5) хорошо известно и имеет вид

$$n = A\sin(\omega t + \phi), \quad \omega = (\alpha_1\alpha_2)^{1/2}, \tag{6}$$

где A – амплитуда, ϕ – начальная фаза колебаний. Следовательно, в системе происходят малые колебания численности популяции n [а значит согласно (3) или (4) и m] с частотой $\omega = (\alpha_1\alpha_2)^{1/2}$, зависящей только от коэффициентов рождаемости популяции n : α_1 и смертности популяции m : α_2.

Заметим, что величина $m(t)$ подчиняется такому же уравнению, что получается аналогичными выводу (5) способом.

Общий случай. Система уравнений (1),(2) имеет интеграл, который получается при делении одного уравнения на другое, разделения переменных в получившемся уравнении и интегрировании результата:

$$p(N) + q(M) = R, \quad p(N) = \beta_2 N - \alpha_2 \ln(N), \quad q(M) = \beta_1 M - \alpha_1 \ln(M), \tag{7}$$

где R – постоянная интегрирования.

Некоторые кривые, описываемые уравнением (7) в плоскости [фазовой для системы (1),(2)] N, M при определенных значениях постоянной R представлены на рис. 1. Замкнутые кривые свидетельствуют о периодическом протекании процесса изменения численности популяций хищников и жертв, что было (приближенно) замечено ранее в случае малых отклонений от равновесных значений.

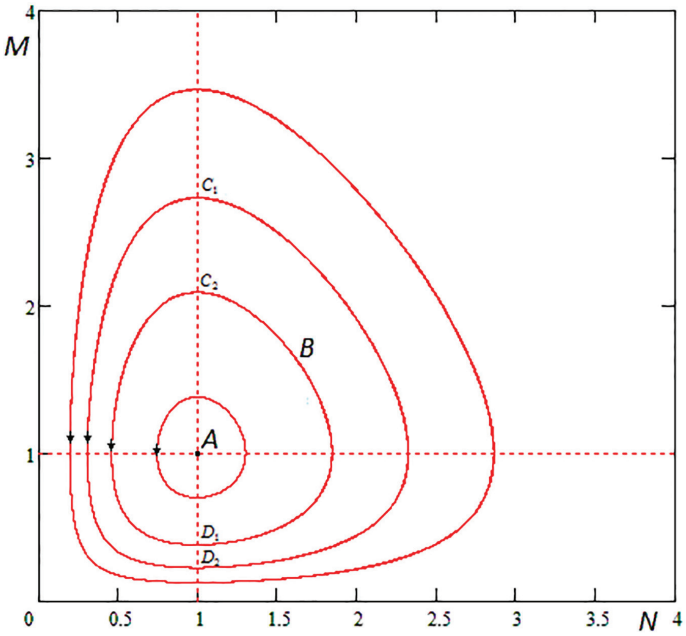


Рис. 1. Фазовые кривые системы уравнений (1),(2)

На рис. 2 представлены концентрации M и N как функции времени.

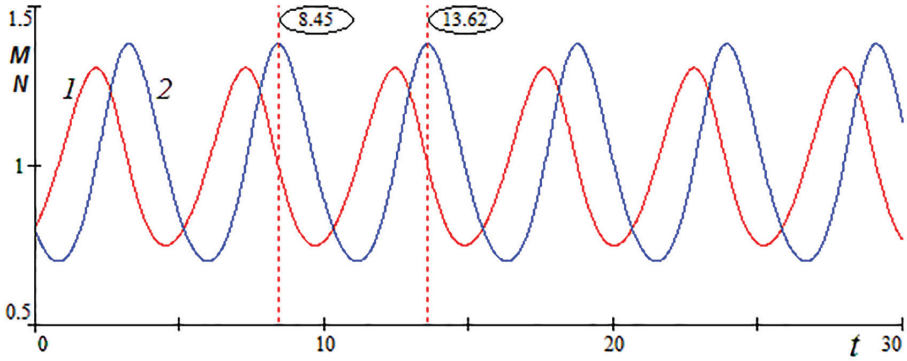


Рис. 2. 1 – жертва, *2* – хищник

Главным недостатком модели Лотка–Вольтерра является ее структурная неустойчивость [1]. Имеется в виду, что выводы, полученные из модели, выдерживали малые изменения параметров и функций, описывающих модель. Желательно проверить, сохранятся ли полученные качественные выводы при незначительном, в определенном смысле, изменении модели. Подобная проверка (на структурную устойчивость) целесообразна, поскольку в реальной системе всегда присутствуют неучтенные факторы, которые даже при их малости могут существенно сказаться на большом интервале времени и т.п. При малом изменении модели к правым частям уравнений добавляются малые члены (учитывающие, например, конкуренцию жертв за пищу и хищников за жертвы). В результате вывод о периодичности, справедливый для системы Лотка–Вольтерра, в общем случае, теряет силу.

Определение периода колебаний в системе хищник–жертва поясним из рис. 2. В случае заданных параметрах модели при помощи встроенных в систему программирования Mathcad процедур поиска решений обыкновенных дифференциальных уравнений и вывода графиков на экран дисплея, совмещаем вертикальный маркер с какой–либо характерной точкой одной из функций $M(t)$ или $N(t)$ [на рис. 2 в качестве такой точки выбрана точка максимума функции $M(t)$]. Второй вертикальный маркер совмещаем с координатой следующего максимума функции $M(t)$. Разность двух чисел, соответствующих координатам максимумов и дает период колебаний системы.

По изложенной методике были определены зависимости периодов колебаний как функции безразмерных параметров. Эти функции оказались монотонными. Отметим, что рассмотренная методика применима также к более сложным системам, когда, например, имеется несколько «жертв», которые конкурируют за пищу. Этот факт в системе уравнений математической модели учитывается дополнительными дифференциальными уравнениями, а также корректировкой ранее выписанных слагаемых.

Вывод

Разработанная методика определения периода колебаний в химико–биологических системах на основе математической модели, хорошо приспособленной к системе программирования Mathcad.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арнольд, В.И. «Жесткие» и «мягкие» математические модели. Изд. 4–ое, стереотипное. − М.: Изд–во МЦНМО, 2013. − 32 с.

SUMMARY

INFLUENCE OF LOTKA-VOLTERRA MODEL'S PROPERTIES ON THE FLUCTUATION OF NUMBER OF POPULATION

Farigina E.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Carried out calculation of dependent of the period of Fluctuations in the bio system predator-victim of the model properties. Mathematic model Lotka-Volterra is assume as a basis analysis.

Keywords: *Lotka-Volterra, population.*

REFERENCES

1. Arnold, V.I. «Rigid» and «soft» mathematic models. Edition 4th – Moscow: Ed MCCME, 2013. – 32 s.

УСТОЙЧИВОСТЬ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ К ВОЗДЕЙСТВИЮ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Филиппова Н.И., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Вайнштейн В.А.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: natalia.philippova@pharminnotech.com

Для полимерных композиций на основе эфиров целлюлозы и виниловых производных, с введением высокомолекулярных веществ, определены свойства и устойчивость к воздействию физических факторов, в зависимости от состава.

Ключевые слова: *парацетамол, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, таблетки с замедленным высвобождением.*

Для порошков, имеющих плохую сыпучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами применяется метод влажной грануляции. В качестве гранулирующей жидкости может использоваться вода, водный раствор этанола, ацетон и метиленхлорид. В качестве связующих агентов для влажной грануляции в современном фармацевтическом производстве используют широкий спектр веществ, например: крахмал (5-15 % г/г), производные крахмала, производные целлюлозы, ПВП (3-10 % г/г) и другие [1].

Наиболее распространенным и эффективным связующим веществом при влажной грануляции в современной фармацевтической промышленности является Kollidon (ПВП), различные марки которого (Kollidon 25, 30, VA64) широко представлены на рынке. Гранулы, полученные с ПВП – твердые, легко сыпучие, формируют более твердые таблетки с низкой хрупкостью. Полимер ПВП улучшает растворимость активного вещества путем образования комплексов. Кроме того, ПВП действует как ингибитор кристаллизации [2].

Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) используется в качестве загустителя, пленкообразователя, стабилизатора, связующего, а также при создании рецептур с модифицированным высвобождением, является хорошим гелеобразующим агентом. Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) относится к группе стабилизаторов используемых для сохранения и стабилизации вязкости и консистенции [3].

Цетеарет – 20 (ОС-20) является неионогенным поверхностно – активным веществом, обладает высокой эмульгирующей способностью [4]. Полиэтиленгликоль – 4000 (ПЭГ-4000) является гидрофильной основой для кремов, зубных паст и др. Может использоваться в качестве эмульгатора, детергента, диспергатора и антистатика. Данные соединения используются в технологии производства таблеток в качестве смазывающих веществ [5].

Экспериментальная часть

В качестве объектов для исследования взаимодействий в растворах были выбраны следующие полимеры: ПВП, ВА–64, ГПМЦ, ГПЦ, ОС-20 и ПЭГ-4000. Из них были приготовлены растворы, составы и свойства которых представлены в таблице 1:

Таблица 1.

Зависимость свойств раствора от его состава

№ варианта	Состав раствора	Свойства раствора
1	15% ПВП, 10% ПЭГ-4000	Маловязкий раствор
2	2% ГПЦ, 5% ПЭГ-4000	Маловязкий раствор

№ варианта	Состав раствора	Свойства раствора
3	15% ПВП, 2% ГПЦ, 5% ПЭГ-4000	Маловязкий раствор с небольшим слоем геля
4	15% ПВП, 2% ГПМЦ, 5% ОС-20	Неоднородный вязкий раствор со слоем геля
5	15% ВА-64, 2% ГПМЦ, 10% ПЭГ-4000	Сплошной гель
6	2% ГПМЦ, 5% ОС-20	Двухфазная система геля и раствора

Для полученных растворов полимеров была проведена проверка устойчивости полученных растворов систем в зависимости от физических факторов воздействия (см. табл. 2).

Растворы были разлиты в чашки с внутренним диаметром 36 мм, объём наливаемого образца равен 3 мл. Варианты, которые образовывали гели, были предварительно перемешаны. Образцы были высушены в сушильном шкафу при $t = 70^0C$, $\tau = 3$ ч. После высушивания чашки оставляли в сушильном шкафу на 1 сутки.

Полученные пленки были растворены в 3 мл воды.

Таблица 2

Результаты оценки устойчивости полимерных композиций в зависимости от физических факторов воздействия

№ варианта	Описание результата после высушивания	Результаты растворения
1	Хрупкие осколки с глянцевой, неровной поверхностью	Прозрачный маловязкий раствор
2	Тонкая хрупкая плёнка с неровной блестящей поверхностью	Прозрачный маловязкий раствор
3	Плёнка треснула, поверхность глянцевая блестящая, неровная. Плёнка хрупкая, упругая	Прозрачный маловязкий раствор с небольшим слоем геля
4	Жесткая неэластичная плёнка с глянцевой морщинистой поверхностью	Неоднородный прозрачный вязкий раствор со слоем геля
5	Плотная, неэластичная плёнка с матовой гладкой поверхностью	Сплошной прозрачный гель
6	Устойчивые гранулы разных размеров, шероховатые, матовые	Двухфазная система геля и раствора

Данные, полученные после проведения эксперимента (см. табл. 2) показывают устойчивость составов к изменению физических факторов воздействия. Растворы полностью возвращают свою форму и свойства после высушивания.

Дальнейшие эксперименты с введением в состав таблеток парацетамола таких полимерных композиций в качестве гранулирующих растворов показали, что гелеобразование в гранулирующем растворе (варианты 4; 5; 6 (см. табл. 1)) приводит к замедленному высвобождению лекарственного вещества из таблеток, отсутствие гелеобразования (варианты 1; 2; 3 (см. табл. 1)) способствуют быстрому высвобождению парацетамола. Можно полагать, что замедление высвобождения парацетамола снизит местнораздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

Выводы

Все исследованные варианты, показали устойчивость к физическим факторам, таким образом, при их воздействии, полимерные композиции легко возвращают первоначальную форму и свойства. Эксперименты с использованием таких композиций в составе таблеток, на основе парацетамола, показали зависимость между гелеобразованием и замедлением высвобождения лекарственного вещества. Регулирование скорости высвобождения возможно позволит снизить местнораздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егошина Ю.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве [Текст] / Ю.А. Егошина, Л.А. Поцелуева // Успехи современного естествознания. – 2009. – №10 – С. 30-33.

2. Хаджиева З. Д. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов / З. Д. Хаджиева, А. В. Кузнецов, Д. В. Бирюкова // Фундаментальные исследования. – 2012. – №52. – С. 436-440.

3. Omidian H. Recent developments in superporous hydrogels / H. Omidian, K. Park, J.G. Rocca // J. Pharm. Pharmacol. – 2007. – № 59(3). – p. 317-327.

4. Дилова В. Влияние на смазващия агент върху физико-механичните и кинетичните показатели на таблетките / В. Дилова, Ж. Митева, П. Арнаудова // Фармация (България). – 2006. – Т. 53 – №1. – С. 21-23.

5. Li H. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets / H. Li, R.J. Hardy, X. Gu // AAPS PharmSciTech. – 2008. – № 9(2). – p. 437-443.

SUMMARY

STEADINESS OF POLYMER COMPOSITION TO THE INFLUENCE OF PHYSICAL FACTORS

Filippova N.I. 2nd year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy

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

For polymeric compositions based on cellulose ethers and vinyl derivatives, with the introduction of high-molecular substances identified properties and resistance to physical factors depending on the composition.

Keywords: *paracetamol, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, sustained release tablets.*

REFERENCES

1. Egoshina U.A. Modern excipients for tablet production [Текст] / U.A. Egoshina, L.A. Potselueva // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. – 2009. – №10 – p. 30-33.

2. Khadzhieva Z.D. Technological aspects of use of auxiliary substances in manufacture of medical products / Z.D. Khadzhieva, A.V. Kyznecov, D.V. Birukova // Fundamental research. – 2012. – №52. – p. 436-440.

3. Omidian H. Recent developments in superporous hydrogels / H. Omidian, K. Park, J.G. Rocca // J. Pharm. Pharmacol. – 2007. – № 59(3). – p. 317-327.

4. Dilova V. Vlijanie na smazvashhija agent v»erkhu fi ziko-mekhanichnite i kinetichnite pokazateli na tabletkite / V. Dilova, Zh. Miteva, P. Arnaudova // Farmacija (Bulgaria). – 2006. – Vol. 53 – №1. – p. 21-23.

5. Li H. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets / H. Li, R.J. Hardy, X. Gu // AAPS PharmSciTech. – 2008. – № 9(2). – p. 437-443.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОГО РАСТВОРА С СОКОМ АЛОЭ

Ходжиакбарова Ш.Т., соискатель 1 года обучения

Руководитель: **Азизов У.М.**, докт. хим. наук, проф.

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Республика Узбекистан,

Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. А.Султанова (Уз КФИТИ)

E-mail: shahinabonu88.ya.ru.

Разработан состав и оценены качественные показатели лечебно-профилактического питьевого раствора, содержащий сок алоэ. Свежий сок алоэ, получают из листьев алоэ древовидного. Свежий сок *(Aloe arborescence Mill.,)* используется для производства иммуностимуляторов.

Ключевые слова: *питьевой раствор, сок алоэ, окисляемость, плотность, количественное определение, aloe arborescence.*

Свежий сок алоэ с мякотью, который обладает разнообразными фармакологическими свойствами, получают из листьев алоэ древовидного. В сморщенной оболочке листьев алоэ, располагающейся сразу же

под поверхностью кожицы с внутренней стороны, снаружи от флоэмы (ткань растения, служащая для проведения органических веществ, которые синтезируются главным образом в листьях), вдоль жилок тянутся гигантские алоиновые клетки длинной трубчатой формы. В них-то и содержится млечный сок алоэ. Этот млечный сок часто зовут желтой кровью растения, или живицей. Считается, что именно благодаря живице, горькой на вкус и вызывающей раздражение мягких тканей губ, а также из-за шипов, окаймляющих края листьев, алоэ, растущее в естественных условиях, не подвергается набегам со стороны животных и насекомых, отпугивает их.

В 1935 В.П. Филатов в Одессе использовал алоэ при трансплантации роговицы, как средство, подавляющее отторжение трансплантата. Согласно «тканевой терапии», Филатова в растительных тканях алоэ в холодном темном месте в результате биохимических реакций образуются компоненты с высокой иммунной активностью. В частности молодые ткани, выделенные из организма, способны вырабатывать такие «биогенные стимуляторы». Если такие ткани внедрить в чужеродный организм, они начинают проявлять выраженную стимулирующую и терапевтическую активность, поддерживая клеточные механизмы и физиологическую деятельность организма.

В медицинскую практику, кроме того, введен лечебный препарат из листьев алоэ для тканевой терапии (метод лечения биогенными стимуляторами). В тканевой терапии алоэ назначается в виде очищенного от балластных веществ экстракта (в ампулах), который вводят под кожу. Клиническое испытание сока, проведенное в ряде лечебных учреждений Москвы (клиника общей хирургии II Московского государственного медицинского института), показало его эффективность при лечении ожогов, трофических язв остеомиелитов с открытым гнойным очагом, абсцессов, флегмон, маститов. Раневая поверхность активно заполняется свежими грануляциями и эпителизируется [1,2].

Исходя из выше изложенного, целью настоящих исследований является разработка состава и оценка качества лечебно-профилактического питьевого раствора, содержащий сок алоэ.

Листья алоэ были собраны в оранжерее института и животного мира Генофонда Академии наук Республики Узбекистан (АН РУз). Из трехлетних листьев алоэ был получен свежий сок алоэ по методу Филатова [4,5].

Экспериментальная часть

В таблице 1 приведены сравнительные характеристики качеств полученного нами сока алоэ и произведенным в НПО «Звезда» России.

Таблица 1

Сравнительная оценка качества свежего и готового сока алоэ

Наименования показатели	Характеристика и норма по ТУ 18-16-108-83	Готовый сок Алоэ производства НПО «Звезда» (Россия)	Свежий сок алоэ (получен нами)
Внешний вид	слегка мутная жидкость	слегка мутная жидкость	слегка мутная жидкость
Цвет	от светло- зеленоватого до светло-коричного цвета	светло- оранжево зеленого цвета	светло-жёлто зеленого цвета
Запах	специфический, свойственный соку алоэ	специфический, свойственный соку алоэ	специфический, свойственный соку алоэ
Показатель pH	5,0-9,0	6,30	6,34
Вкус	горькая, свойственно соку алоэ	горькая	горькая
Плотность	0,9933-0,9995г/мл	0,9985 г/мл	0,9856 г/мл
Количественное содержания по окисляемости %	3,1200-3,6088 (мг O_2 на 1мл)	3,2249 (мг O_2 на 1мл)	3,4848 (мг O_2 на 1мл)

Установлено, что качество полученного нами сока алоэ соответствует требованием ТУ 18-16-108-83 [3].

Состав питьевого раствора алоэ
1. Сок алоэ – 70 мл
2. Спирт этиловый 95 % – 20 мл
3. Аскорбиновая кислота – 5,0 г
4. Бензоат натрий – 5,0 г

Таблица 2

Оценка качества раствора из сока алоэ

Наименования показатели	Характеристика и норма по ТУ 18-16-108-83	Раствор с соком алоэ
Внешний вид	слегка мутная жидкость	слегка мутная жидкость
Цвет	от светло зеленоватого до светло-коричного цвета	светло-оранжево зеленого цвета
Запах	специфический, свойственный соку алоэ	специфический, свойственный соку алоэ
Вкус	горькая свойственно соку алоэ	слегка горькая
Показатель, pH	5,0-9,0	6,3

Слегка мутная жидкость светло-оранжевого цвета, горького вкуса. На основании данных, представленных в таблице 2, показатели раствора из сока алоэ отвечают по требованиям нормативной документации ТУ 18-16-108-83.

Вывод

Таким образом, проведена сравнительная оценка качества свежего и готового сока алоэ. Подобран состав питьевого сока алоэ, раствор сока алоэ отвечает всем требованием ТУ 18-16-108-83.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Г., Гуркевич Х.Г. Фармакологический надзор за лекарственными средствами растительного происхождения. Фарматека (2004), №3/4. – сс. 88-94.

2. Выбор состава и разработка технологии растворов/ Холтоев Ф.Т., Файзуллаева Н.С., Усуббоев М.У., Хакимов Х.М., Хим.-фарм. журн (2003), № 6. – сс. 42-45.

3. ГОСТ 29188.2-91. Метод определения водородного показателя pH.

4. Ш.Т Нуралиева Разработка технологии и оценка качества крема и геля с соком алоэ Всеросисийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация-потенциал будешего». Сбор матер. конф Санкт-Петербург (25-26 сентябр 2014), сс. 123-125.

5. Ш.Т Нуралиева, К.С Махуджанова, Натуральная косметика и Алоэ, Материалы научной – практической конференции, «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации»., Ташкент (2013), сс. 451-452.

SUMMARY

RESEARCH OF COMPOSITION AND ESTIMATION OF QUALITY OF DRINKABLE SOLUTION WITH JUICE OF ALOE

Hodjiakbarova Sh.T., competitor of 1 of educating
Tashkent pharmaceutical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

This article describes the study of leaves of aloe (Aloe arborescence Mill.,) Set qualitative and quantitative indicators in the leaves of aloe.

Thus, it has been carried out the comparative evaluation of the quality of fresh and finished aloe juice. It has been selected the composition of drinking aloe juice, solution of aloe juice meets all the requirements of TU 18-16-108-83.

Key words: drinkable solution, juice of aloe, oxidableness, closeness, quantitative determination, aloe arborescence.

REFERENCES

1. Gurkevie X.G., Belousov A. Pharmacological supervision of drugs of vegetable origin, Farmateka (2004), no. 3/4.-SS. 88-94.

2. Select the composition and development of technology solutions/Holtoev f.t. Fayzullaeva N.S., Myrzakan Usubboev Khakimov, H.M., Chem-Pharm. Neuropsychopharmacology (2003), no. 6.-SS. 42-45.

3. GOST 29188.2-91. Method for determination of pH.

4. Nuralieva Sh. T., technology development and evaluation of quality of cream and gel with Aloe juice Vserosisijskaâ scientific conference with international participation «the young pharmacy-potential budešego» collection of mater. Petersburg Conference (25-26 September 2014), SS. 123-125.

5. Nuralieva Sh. T., Mahudzanova, natural cosmetics and Aloe, materials of scientific-practical Conference «Actual issues, science, education and production in pharmacy», Tashkent (2013), SS. 451-452.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГРАНУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Цветкова З.Е., аспирант 1 года обучения
Руководитель: **Жилякова Е. Т.,** д. фарм. н., проф.
ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»)»,
308000 г. Белгород, ул. Победы 85, Российская Федерация

E-mail: Tsvetkova_Z@bsu.edu.ru

В статье дается обоснование состава гранулированной лекарственной формы для лечения неалкогольного стеатогепатоза и профилактики атеросклероза у пожилых пациентов. А также изложены результаты анализа технологических характеристик наработанных модельных смесей гранул с различными полимерами в качестве вспомогательных веществ. В результате обоснован выбор полимера для изготовления гранулированной лекарственной формы гепатопротективнго действия.

Ключевые слова: *технология гранулированных лекарственных форм, гериатрия, неалкогольный стеатогепатоз, метионин, полимеры.*

Одной из важнейших демографических тенденций современности является старение населения. По данным Росстата на ноябрь 2014 г. количество жителей Российской Федерации в возрасте 65 лет и старше составляло около 13% от общей численности населения [1]. Старение населения является одной из наиболее актуальных проблем современности, что находит отражение и в медицине, а именно: в необходимости оказания рациональной фармакотерапевтической помощи лицам пожилого и старческого возраста.

Особенностью пациентов пожилого и старческого возраста является наличие полиморбидных состояний, что в свою очередь, зачастую сопровождается полипрагмазией и увеличивает риск возникновения побочных эффектов фармакотерапии.

Атеросклероз и жировая дистрофия печени – патологии, которые наиболее часто развиваются в пожилом и старческом возрасте [3]. Следует отметить схожесть механизма действия лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза, заключающуюся в снижении уровня свободного холестерина и одновременном повышении синтеза лецитина. Кроме того, известно, что флаволигнаны плодов *Silybum marianum* обладают гепатопротективной активностью [2]. Таким образом, рабочая гипотеза состоит в том, что использование метионина в комплексе с густым экстрактом плодов *S. marianum* позволит нормализовать холестерин-лецитиновый индекс, стимулировать регенерацию гепатоцитов и на основании этого использовать их в качестве активных фармацевтических субстанций (АФС) лекарственного средства, направленного на профилактику и лечение неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза.

Цель исследования – разработка состава комплексного лекарственного препарата в форме гранул, направленного на лечение и профилактику стеатогепатоза и атеросклероза у пациентов пожилого возраста.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлись 5 модельных смесей гранул. В качестве активных фармацевтических субстанций (АФС) в настоящем исследовании использовались метионин и густой экстракт расторопши пятнистой. В качестве вспомогательных веществ – крахмал картофельный, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), поливинилпирролидон 12600±2700 (ПВП 12600±2700), полиэтиленгликоль-6000 (ПЭГ-6000), микрокристаллицеская целлюлоза (МКЦ), вода очищенная.

Для получения модельных смесей и определения их технологических характеристик использовались фармако-технологические методы, изложенные в ГФ XI и ГФ XII. Для количественного определения АФС использовался физико-химический метод – УФ-спектрофотометрия по реакции комплексообразования метионина с нингидрином.

Физические и фармако-технологические характеристики полученных модельных смесей определяли с помощью фармакопейных методик анализа фракционного состава, насыпной плотности, сыпучести, распадаемости, прочности на истирание, растворимости в воде и высвобождения. Результаты анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1

Физические и фармако-технологические характеристики модельных смесей гранул

№ МС	Рабочая фракция	Насыпная плотность (кг/м^3)	Сыпучесть (г/с)	Распадаемость	Прочность на истирание	Растворимость в воде	Высвобождение
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
1	Средняя (1,0 мм)	376,25 Легкие	5,05 Удовлетворительная	5 минут	93,64%	Мало растворимы (м. р.)	68,30%
2	Средняя (1,0 мм)	270,00 Легкие	2,63 Допустимая	Не распадаются в течение 15 минут	95,05%	М. р.	54,37%
3	Средняя (1,0 мм)	555,93 Легкие	7,80 Хорошая	5 минут	81,64%	Умеренно растворимы (у. р.)	90,35%
4	Средняя (1,0 мм)	420,83 Легкие	5,95 Удовлетворительная	5 минут	93,90%	У. р.	67,24%
5	Средняя (1,0 мм)	333,78 Легкие	4,53 Удовлетворительная	5 минут	86,16%	Практически не растворимы (П. н. р.)	99,15%

Как видно из таблицы 1, все модельные смеси по показателю «насыпная плотность» являются легкими материалами. Хорошей сыпучестью обладает МС №3. У других МС отмечена удовлетворительная и допустимая сыпучесть. Наиболее прочными являются гранулы МС №2 однако при тест-анализе показателя «распадаемость», эта модельная смесь в течение 15 минут образует гель, заключающий в себя нерастворенные гранулы. К тому же данная МС дает самый низкий результат по показателю высвобождения метионина в раствор. Остальные МС распадаются в течение 15 минут, что соответствует требованиям ОФС на лекарственную форму.

С точки зрения высвобождения метионина в раствор, наиболее оптимальными характеристиками обладают модельные смеси №3 и 5. Принимая во внимание органолептические и технологические характеристики модельных смесей, наиболее оптимальными характеристиками обладает МС №3. Поэтому в качестве вспомогательного вещества для разработки технологии гранул на основе метионина и густого экстракта плодов *S. marianum* был выбран ПВП 12600±2700.

Выводы

В результате исследования технологических характеристик пяти составов гранулированных модельных смесей был выбран состав, вспомогательным веществом которого является ПВП 12600±2700. Именно этот полимер в перспективе будет использоваться для разработки технологии гранул на основе метионина и густого экстракта плодов *S. marianum*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/ demography/#. (дата обращения 20.08.2015)

2. Звенигородская, Л.А. Применение гепатопротекторов в лечении неалкогольной жировой болезни печени / Л.А. Звенигородская, Е.А. Черкашина // Фарматека. К VI Национальному конгрессу терапевтов. – 2011. – №15 (228). – С. 58-63.

3. Ярыгина, В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии: Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия / В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2010. – 720 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF GRANULAR FORMULATION WITH HEPATOPROTECTIVE EFFECT

Tsvetkova Z.E., 1st year graduate student

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Belgorod State University (NRU «BSU»)

85, Pobeda St., Belgorod, 308015, Russian Federation

The article explains the rationale granular composition of the dosage form for the treatment of non-alcoholic steatogepatosis and prevention of atherosclerosis in elderly patients. And also presents the results of analysis of model-established technological characteristics of granule mix with various polymers as auxiliaries. As a result, the choice of polymer for the manufacture of a granular formulation with gepatoprotective action.

Keywords: *technology of granular formulations, geriatrics, nonalcoholic steatohepatosis, methionine, polymers.*

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service, Available at: http://www.gks.ru/ demography / #. (Accessed 20 August 2015).

2. Zvenigorodskaya L. A. The use in the treatment of hepatic nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Zvenigorodskaya, E.A. Cherkashina // Farmateka. By the VI National Congress of Physicians. – 2011. – №15 (228). – pp. 58-63.

3. Yarygina V. N. Guide to herontology and heryatria: T. 1. Fundamentals herontolohy. General heryatria. – Moscow, GEOTARMedia, 2010. – 720 p.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ, НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ – КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЭФИРА КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ. ИССЛЕДОВАНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ СУБСТАНЦИЙ

Шадрин А.А., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Флисюк Е.В.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: aleksey.shadrin@pharminnotech.com

На основе результатов изучения физико-химических свойств фармацевтических субстанций карбоновой кислоты и эфира карбоновой кислоты были сделаны выводы о выборе необходимой технологии для

получения твердой лекарственной формы на их основе. Для исследования химической совместимости активных фармацевтических субстанций (АФС), а также АФС и вспомогательных веществ, были сделаны образцы в виде смесей и поставлены на хранение. После получения результатов хранения смесей были наработаны, проанализированы и также поставлены на хранение образцы готовой продукции (таблеток).

Ключевые слова: *комбинированные препараты, фармацевтические субстанции, совместимость, стабильность.*

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Это обусловлено большой распространенностью заболевания и высоким риском его осложнений [1]. Исследования показывают, что лучше начинать лечение АГ с комбинации нескольких препаратов в низких дозах. Это связано с тем, что препараты разных групп, назначаемые в минимальных дозах, нацелены на разные механизмы снижения артериального давления. Применение комбинированных лекарственных средств усиливает органопротекцию, поскольку при воздействии на органы-мишени наблюдается взаимодополняющий эффект, а также нивелируются отрицательные эффекты [2].

Объектом исследования данной научной работы являются таблетки для лечения АГ на основе двух фармацевтических субстанций, относящихся к классу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК). Первая активная фармацевтическая субстанция (Рамиприл) является карбоновой кислотой и относится к классу пептидов, вторая активная фармацевтическая субстанция (Лерканидипин) – эфир карбоновой кислоты, относящийся к классу дифенилметанов.

Комбинация ИАПФ и БКК, согласно Российским рекомендациям по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК, рекомендациям Европейского общества кардиологов, рекомендациям AmSosHypert относится к рациональным комбинациям гипотензивных препаратов. ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпато-адреналовой системы под действием БКК. Наличие венодилатирующих свойств у ИАПФ уменьшает частоту периферических отеков, развивающихся в результате артериолярной дилатации под влиянием БКК. С другой стороны натрийуретическое действие БКК создает отрицательный баланс натрия и усиливают гипотензивное действие ИАПФ. Эффективность данной комбинации продемонстрирована в клинических испытаниях [1].

Целью данной работы являлось изучение физико-химических свойств субстанций и исследование их химической совместимости в одной твердой лекарственной форме.

Экспериментальная часть

Для выбора технологии готового препарата необходимо знать технологические свойства АФС: форму и размер частиц, насыпную плотность, сыпучесть. На основе результатов анализа образцов субстанций различных фирм-производителей, по показателям качества (входной контроль), а также оценки их технологических свойств (таблица 1) для дальнейшей работы были выбраны: два производителя для субстанции Рамиприла и один производитель для субстанции Лерканидипина.

Все анализы были выполнены по методикам, описанным в европейской фармакопее, в трех повторностях, для нескольких серий каждого производителя. В таблице приведены средние значения.

Таблица 1

Технологические свойства субстанций

	Форма частиц	Размер частиц	Насыпная плотность	Сыпучесть
Рамиприл, Производитель 1				
Серия 1	Палочковидная, изометричная	D10 – 20 мкм D50 – 40 мкм D90 – 80 мкм	0,32 г/мл	Крайне плохая
Серия 2 (микронизированная)	Игловидная	D10 – 5 мкм D50 – 20 мкм D90 – 50 мкм	0,22 г/мл	Крайне плохая

	Форма частиц	Размер частиц	Насыпная плотность	Сыпучесть
Рамиприл, Производитель 2				
Серия 1	Игловидная	D10 – 30 мкм D50 – 110 мкм D90 – 170 мкм	0,39 г/мл	Крайне плохая
Серия 2 (микронизированная)	Игловидная, изометричная	D10 – 10 мкм D50 – 30 мкм D90 – 50 мкм	0,26 г/мл	Крайне плохая
Лерканидипин	Изометричная	Менее 3,3 мкм	0,12 г/мл	Крайне плохая

Для мониторинга образования идентифицированных примесей исследуемых субстанций и, возможно, новых (неидентифицированных) примесей, образующихся при их нахождении в комбинированной лекарственной форме, были заложены на хранение бинарные смеси (28 смесей) данных субстанций и вспомогательных веществ. Смеси были приготовлены как в сухом виде, так и при помощи увлажнения водой или растворами связующих веществ, количество которых зависело от степени достаточного смачивания сухих ингредиентов. Перед закладкой на хранение все увлажненные смеси были высушены и измельчены. Качественные составы смесей охватывают основные вспомогательные вещества, используемые при разработке, а также, согласно литературным данным (например, составы монопрепаратов) те вещества, которые могут быть использованы при дальнейшей разработке: лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, кремния диоксид коллоидный, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилкрахмал натрия, крахмал, магния стеарат, натрия стеарилфумарат.

Через восемь месяцев хранения при нормальных условиях были проанализированы часть смесей, состав которых с большей вероятностью будет использоваться в дальнейшей разработке. Результаты анализа приведены в таблице (таблица 2).

Согласно полученным данным по хранению бинарных смесей был сделан вывод о возможной совместимости двух субстанций и вспомогательных компонентов, используемых при создании бинарных смесей, в одной лекарственной форме (смеси № 3, 4, 6, 7, 8, 10). Увлажнение Рамиприла, а особенно увлажнение в присутствии Лерканидипина дает более высокие примеси (смеси № 20, 24, 28).

	Качественный состав смесей:
Смесь № 3	Рамиприл + Лерканидипин + МКЦ-101+ 10% р-р ПВП К-30
Смесь № 4	Рамиприл + Лерканидипин + МКЦ-101 + 5% р-р ГПЦ
Смесь № 6	Рамиприл + Лерканидипин + Лактоза 200МЭШ
Смесь № 7	Рамиприл + Лерканидипин + Лактоза 200МЭШ + 10% р-р ПВП К-30
Смесь № 8	Рамиприл + Лерканидипин + Лактоза 200МЭШ + 5% р-р ГПЦ
Смесь № 10	Рамиприл + Лерканидипин + Карбоксиметилкрахмал Na
Смесь № 20	Рамиприл + Вода
Смесь № 24	Лерканидипин + Вода
Смесь № 28	Рамиприл + Лерканидипин + Вода

В связи с тем, что бинарные смеси дают лишь приближенный результат, для дальнейшего исследования совместимости были изготовлены и заложены на хранения таблетки. Краткая технология изготовления таблеток заключалась в следующем: сначала получали гранулят Лерканидипина на установке кипящего слоя, затем готовили смесь Рамиприла с необходимыми вспомогательными веществами, а затем

объединяли полученные полупродукты, формируя тем самым единую массу для таблетирования. Потом получали таблетки-ядра на автоматическом однопуансонном таблеточном прессе и покрывали пленочной оболочкой в машине для нанесения пленочного покрытия (коатере) с перфорированным барабаном. Помимо готового продукта – таблеток покрытых оболочкой – были заложены на хранение полупродукты: гранулят, масса для таблетирования, таблетки-ядра. Анализ полупродуктов позволит оценить влияние технологических факторов, например, прессование при таблетировании, на накопление и/или формирование новых примесей при исследовании совместимости.

Таблица 2

Результаты анализа образования примесей в смесях действующих веществ

	Примеси, %									
Посторонние примеси Лерканидипина										
Смесь / Примесь	**Субстанция**	**№ 3**	**№ 4**	**№ 6**	**№ 7**	**№ 8**	**№ 10**	**№ 20**	**№ 24**	**№ 28**
RRT = 0,77	0,01	0,00		0,01	0,01		0,01			0,01
RRT = 0,92	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,05	0,04		0,04	0,04
RRT = 1,06	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04		0,07	0,05
RRT = 1,14 (imp D)	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,05	0,08		0,07	0,05
RRT = 1,18	0,08	0,08	0,08	0,09	0,09	0,11	0,11		0,11	0,11
RRT = 1,22	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,06	0,05		0,06	0,06
Посторонние примеси Рамиприла										
Смесь / Примесь	**Субстанция**	**№ 3**	**№ 4**	**№ 6**	**№ 7**	**№ 8**	**№ 10**	**№ 20**	**№ 24**	**№ 28**
RRT = 0,66 (imp A)	0,10	0,14	0,15	0,16	0,16	0,27	0,29	0,39		0,35
RRT = 2,25	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	0,04			
RRT = 2,31 (imp D)	0,24	0,32	0,29	0,28	0,32	0,26	0,28	0,69		0,89
Новые неидентифицированные примеси, образовавшиеся в процессе хранения смеси										
Смесь / Примесь		**№ 3**	**№ 4**	**№ 6**	**№ 7**	**№ 8**	**№ 10**	**№ 20**	**№ 24**	**№ 28**
RRT = 0,83										0,02
RRT = 2,12		0,02		0,01	0,02	0,01	0,02	0,02		0,02
RRT = 2,19					0,01			0,01		0,01
RRT = 2,54		0,02	0,01	0,01	0,01	0,01			0,01	0,01
RRT = 2,80		0,01			0,01	0,01			0,02	0,02
RRT = 2,90					0,03					
RRT = 3,20								0,01		0,02
RRT = 3,36								0,05		0,05
RRT = 3,45			0,01		0,01	0,02	0,02		0,01	0,01
RRT = 3,50		0,02	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01		0,01	0,02
RRT = 4,17				0,02						
Сумма примесей		**0,76**	**0,74**	**0,78**	**0,87**	**0,95**	**1,00**	**1,17**	**0,41**	**1,72**

Выводы

Получены результаты хранения бинарных смесей и выбраны вспомогательные вещества, которые будут использоваться в разработке. Для дальнейшего, более показательного исследования совместимости двух фармацевтических субстанций были сделаны образцы готовой лекарственной формы (таблеток) с выбранными вспомогательными веществами и заложены на хранение. Подобраны режимы работы оборудования для получения подходящих свойств полупродуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваулин Н.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: фокус на нефиксированные комбинации // CONSILIUM MEDICUM. – 2011. – № 5. – С. 74-80.

2. Кулигина Ю. Комбинированные препараты – новое слово в лечении артериальной гипертонии с сопутствующей патологией пищеварительного тракта // Фармацевтический вестник. – 2010. – № 10. – С. 31.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF TWO-LAYER COATED TABLETS, BASED ON PHARMACEUTICAL SUBSTANCES – CARBOXYLIC ACID AND CARBOXYLIC ACID ESTER COMPATIBILITY STUDY OF SUBSTANCES

Shadrin A.A. – 2nd year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376

It was concluded to select appropriate techniques for producing solid dosage forms based on the results of the study of physicochemical properties of drug substances. As a study of the chemical compatibility of pharmaceutical substances and auxiliary substances, samples were taken in the form of mixtures and placed in storage. After receiving the results of storing compounds, samples of finished products (tablets) were made, analyzed, and also placed on the storage.

Keywords*: a combination of drugs, pharmaceutical substances, compatibility.*

REFERENCES

1. Vaulin N.A. Combination therapy of hypertension: focus on non-fixed combinations // CONSILIUM MEDICUM. – 2011. – № 5. – P. 74-80.

2. Kuligina Y. A combination of drugs – a new word in the treatment of hypertension with concomitant diseases of the digestive tract // Pharmacevticheskiy vestnik. – 2010. – № 10. – P. 31.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА – ДРАЖЕ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ГЕРАНИ ХОЛМОВОЙ И «МУМИЁ»

Шарипова И.Ш., с.н.с. – соискатель

Руководитель: **Махмуджанова К.С.**, докт. фарм. наук, проф.

Ташкентский Фармацевтический институт,

100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. М.Голиб 4-пр., дом-48

E-mail*:* fattahov_bob@mail.ru

Разработана технология драже массой по 0,5 г, содержащий «Мумиё – очищенный» и сухой экстракт герани холмовой. Изучены физико-химические показатели драже: подлинность, распадаемость, средняя масса и отклонение от неё, растворимость, микробиологическая чистота, а также качественное и количественное содержание биологически активных веществ, в частности, содержание Мумиё определяли спектрофотометрическим, дубильные вещества сухого экстракта герани холмовой определяли перманганометрическим методом.

Ключевые слова: *мумиё очищенное, сухой экстракт, герань холмовая, драже, дражирование, спектрофотометрический метод.*

Программа лекарственной политики Республики Узбекистан предусматривает расширение производства лекарственных препаратов, вспомогательных средств на основе местных сырьевых ресурсов. Одним из таких сырьевых источников является мумиё. На сегодняшний день в нашей Республике разработаны технология таблеток и капсул мумиё, мази мумиё на различных основах. По литературным данным таблетки мумиё при хранении из-за гигроскопичности мумиё они отсыревают и теряют товарный вид,

появляется резкий запах, и становятся горькими на вкус. Учитывая выше изложенное, приступили к разработке новой лекарственной формы – драже на основе мумиё и сухим экстрактом герани холмовой. Учитывая, что мумиё очищенное биостимулирующее, общеукрепляющее и адаптогенное средство, а сухой экстракт герани холмовой обладает противовоспалительными, спазмолитическими и капилляроукрепляющими действиями.

Цель исследования. Разработка технологии драже с природным «Мумиё – очищенный», содержащий сухой экстракт герани холмовой и оценка качества.

Методы исследования: в качестве субстанции использовали «Мумиё очищенный» – (ФС 42 Уз- 0210-2007) и сухой экстракт герани холмовой, вспомогательные вещества: гранулы сахарные, сахарная пудра, сахарный сироп, для глаянцовки воск и подсолнечное масло. Принимая во внимание то, что дозировка мумиё для взрослого человека 0,2 г 1-2 раза в сутки и приступили к разработке технологии драже с содержанием «Мумиё очищенный» 0,2 г в одном драже для удобства приёма больными.

Нами разработан состав драже с «Мумиё очищенный» и сухим экстрактом герани холмовой:

Состав на одно драже:

Мумиё очищенное (ФС 42 Уз– 0210-07) – 0,200 г

Сухой экстракт герани холмовой- 0,100 г

Вспомогательные вещества:

Сахарные гранулы – необходимое количество

Сахар – 0,1480 г

Масло подсолнечное – 0,006 г

Воск пчелиный – 0,006 г

Вода очищенная – необходимое количество для получения драже массой – 0,5 г.

Подготовка порошкообразной массы.

Высушенный «Мумиё очищенное», сухой экстракт герани холмовой и сахар в отдельности измельчали в аппарате М.Х. Исламгулова до тонкого порошка. Просеивали их через сито № 05 (ГОСТ -3924 – 67). Порошки смешивали до однородного состояния.

Технологический процесс. Сахарные гранулы просеивали через соответствующее сито с расчетом, чтобы в 1,0 г содержалось около 25 штук гранул. Во вращающийся дражировочный котел помещали 40 г сахарных гранул и при вращении котла со скоростью 30-45 об/мин к нему добавляли пульверизатором 50 % сахарный сироп в количестве 2-5 % по отношению к весу гранул до равномерного овлажнения. Дали котлу вращаться 1-2 мин, затем добавляли смесь порошков мумиё – очищенный, сухой экстракт герани холмовой и сахарную пудру около 20 % от веса массы в котле. После 1-2 минутного вращения котла эту операцию повторяли до тех пор пока смесь порошков не было израсходовано. При этом мы старались, чтобы в котле не было избытка смеси порошков. Во время наращивания драже при помощи сита № 50(ГОСТ -214- 57) отделяли более мелкие драже и доводили их до размера больших. Время от времени крупные драже отделяли при помощи сита № 70. Операцию повторяли до тех пор, пока весь драже в котле не просеяли через сито № 70.

Готовые драже сушили в течение 5-6 часов. После сушки драже грунтовали, затем глянцевали смесью воска и подсолнечного масла. При необходимости глянцовку повторяли несколько раз. Качество готовых драже оценивали по ГФ XI. Разработанное драже условно назван драже «Мумиёколл»

Оценка качества драже. К драже предъявляются ряд требований по ГФ XI и TSt- 01:2002 определяющее их качество: внешний вид, подлинность, распадаемость, средняя масса и отклонение от средней массы, растворение, микробиологическая чистота и количественное определение биологически активных веществ.

Качественную оценку предлагаемых драже проводили на гиппуровую кислоту, на дубильные вещества.

1. Внешний вид – Драже круглой формы, темно – коричневого цвета, гладкие, на срезе однородные, со специфическим запахом, горьковатого вкуса.

2. Подлинность.

1) *Реакция на гиппуровую кислоту.*

0,1 г порошка растертых драже растворяли в 10 мл воды очищенной.

Раствор фильтровали, к фильтрату добавляли 2-3 капли раствора железа окисного хлорида. При этом появляется темно – зеленое окрашивание (гиппуровая кислота).

2) Около 50 мг (точная навеска) порошка растертых драже помещали в ампулу термостойкого стекла объемом 20 мл, приливали 10 мл 6 моль/ л раствора хлористоводородной кислоты и ампулу закрывали. Содержимое ампулы подвергали гидролизу в течение 24 часов при температуре 110˚С в автоклаве. К 5 каплям полученного гидролизата добавляли 5 капель 0,5 % водного раствора нингидрина и кипятили 1-2 мин. В пробирке появляется розово – фиолетовое окрашивание с течением времени раствор синеет [2].

3) *Качественные реакции на дубильные вещества.*

Одно драже (0,5г) растворяли в 10 мл очищенной воды, фильтровали и провели следующие реакции:

1 % раствором желатина;

1 % раствором $FeCe_3$;

1 % раствором хинина гидрохлорида;

1 % раствором аммония хлорида

Проведенные реакции на дубильные вещества в драже были положительны.

3. Распадаемость–драже «Мумиёколл» – провели на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости (ГФ XI. вып.2, с.144) и на приборе

Erveca ZT 44 C составило 12-15 мин.

4. Средняя масса драже и отклонение от средней массы.

Средняя масса должна быть 0,5 г ±7,5 % (от 0,4605 ± до 0,5351г). Отклонение средней массы драже от средней массы не должно превышать ± 7,5 % (ГФ XI, вып.2, С.144).

5. Растворение. Провели в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с.159, используя прибор «Вращающаяся корзинка». Среда растворения вода, объем 300 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин, температура (37± 2)˚С.

Измеряли оптическую плотность фильтрата полученного испытуемого раствора на спектрофотометрически марки «Agilent 8453», при длине волны 400 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения очищенную воду. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца (РСО) мумиё очищенного [3].

Количество мумиё, перешедшего в раствор через 45 минут должно быть не менее 75 % от указанного в разделе «Состав на одно драже». Через 45 мин, в раствор перешел мумиё от 81,70 % до 81,75 %.

6. Определение растворения дубильных веществ в драже. Проводили в соответствии с требованиями ГФXI, вып.2, с.154-159. Среда растворения – вода очищенная, объем 500 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин, время растворения 45 мин.

Раствор титровали 0,02 М раствором перманганата калия в присутствии индигосульфокислоты до золотисто – желтого цвета. Содержание дубильных веществ, перешедшее в раствор через 45 мин, составило 96 %, или 0,004157 г.

7. Микробиологическая чистота. Микробиологическую чистоту приготовленных драже определяли в соответствии с ГФ XI, вып.2, с.193. Изменения № 2 от 12.10. 2005, категория 3Б в лаборатории Испытательного Центра медицинской продукции г. Ташкента.

Драже полностью соответствовали требованиям ГФ XI на микробиологическую чистоту.

8. *Определение содержания гуминовых кислот в драже.* Для определения гуминовых кислот в драже использовали гравиметрический метод. Для этого 10 г (точная навеска) порошка драже заливали 1 % раствором едкого натра, при этом образуются натриевые соли этих кислот, далее их осаждали действием 18 % HCl. Образовавшийся осадок количественно перенесли в тигель и сжигали в муфельной печи [3]. Содержание гуминовых кислот (Х) в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(b-c)\cdot V_0}{a\cdot V_1}\cdot 100$$

Где: *a* – навеска препарата, г;

B – масса высушенных гуминовых кислот г;

c – масса золы, г;

V_0 – объем щелочного раствора, мл;

V_1 – объем раствора, взятого для осаждения, мл

Содержание гуминовых кислот в драже должно быть не менее – 1,5%
Результаты анализов из 5 определений:
X_1 = 1,90%
X_2 = 1,98%
X_3 = 1,88%
X_4 = 1,90%
X_5 = 2,01%
Статистическая обработка результатов анализа гуминовых кислот в драже «Мумиёколл»

$\overline{x}_{ср}$ = 1,90 + 1,98 + 1,88 + 1,90 + 2,01 = 9,67:5 = 1,93

S^2= 0,0226; S = 0,1503; ΔS = 0,0672; Δ x = 0,0628; $\Delta\overline{x}$ = 0,02808;

E=3,25 %; $E_{ср}$=1,45 %

5. *Количественное определение дубильных веществ в драже «Мумиёколл» пермангонометрическим и спектрофотометрическими методами.*

1) Количественное определение дубильных веществ в драже «Мумиёколл» пермангонометрическим методом.

В составе драже «Мумиёколл» содержится 0,1 г сухого экстракта герани холмовой и определили его содержание.

6. *Количественное определение «Мумиё – очищенный» в драже «Мумиёколл» спектрофотометрическим методом.* Определение проводили согласно методике определения ФС «Мумиё – очищенный» капсулы по 150 мг [3].

Содержание мумиё в драже «Мумиёколл» в мг (X) рассчитывали по формуле:

$$X=\frac{D_1 \cdot m_0 \cdot m_c \cdot 200}{D_0 \cdot m_1 \cdot 100}=\frac{D_1 \cdot m_0 \cdot m_c}{D_0 \cdot m_1},$$

где: D_0 – оптическая плотность стандартного раствора;
D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
m_0 – масса навески стандартного образца, мг;
m_c – средняя масса драже, мг;
m_1 – масса навески испытуемого драже, мг.
Результаты анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты определения количественного содержания «Мумиё – очищенный» в драже «Мумиёколл» спектрофотометрическим методом и их метрологические характеристики

№	m_1 – масса навески испытуемого драже, в г	D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора	D_0 – оптическая плотность стандартного раствора, РСО-мумиё	m_0 – масса навески РСО-мумиё, в мг	m_c – средняя масса драже, мг	Найдено мумиё в одном драже, в мг	Метрологические характеристики
1	0,5010	0,45508	0,45332	0,2027	0,4978	0,2020	$\overline{x}_{ср}$ =0,2020 S^2=0,000000307 S=0,000554075 ΔS=0,00024779 Δx=0,001529 $\Delta\overline{x}$=0,00341 E=0,76 % $E_{ср}$=0,34 %
2	0,5010	0,45360	0,45332	0,2027	0,4978	0,2015	
3	0,5010	0,45369	0,45332	0,2027	0,4978	0,2016	
4	0,5010	0,45508	0,45332	0,2027	0,4978	0,2021	
5	0,5010	0,45666	0,45332	0,2027	0,4978	0,2029	

Содержание «Мумиё – очищенный» должно быть от 0,2000 мг до 0,2029 мг, считая на среднюю массу драже.

7. Количественное определение дубильных веществ в драже «Мумиёколл» перманганометрическим и спектрофометрическим методами.

1. Перманганометрический метод по ГФXI.

Точную навеску измельченных драже 0,5001 г переносили в коническую колбу объемом 500 мл и растворяли в 500мл подогретой очищенной воде, охлаждали и прибавляли 25 мл индигосульфокислоты, титровали 0,02 М раствором калия перманганата до золотисто-желтого цвета. Параллельно проводили контрольный опыт.

Содержание дубильных веществ в пересчете на танин в драже в процентах (Х), вычисляли по формуле:

$$X=\frac{(V_1-V_2)\cdot K\cdot 0{,}004157\cdot 100}{m}$$

Результаты анализа приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты определения количественного содержания дубильных веществ в драже «Мумиёколл» пермангонометрическим методом и их метрологические характеристики

№	Взятая навеска, в г	Содержание сухого экстракта герани холмовой в навеске, в г	Израсходованный объем 0,02М раствора калия перманганата, в мл	Найдено		Метрологические характеристики
				в г	в %	
1	0,5001	0,1	12,1	0,05029	50,29	$\overline{x}_{ср}$ =50,40 S^2=0,264250 S=0,514025265 ΔS=0,2298127 Δx=0,734500 $\Delta\overline{x}$=0,32854 E=1,45 % $E_{ср}$=0,65 %
2	0,5001	0,1	12,0	0,04988	49,88	
3	0,5001	0,1	12,2	0,05071	50,70	
4	0,5001	0,1	12,3	0,05112	51,12	
5	0,5001	0,1	12,0	0,0500	50,00	

2. Количественное изучение дубильных веществ в драже «Мумиёколл» спектрофотометрическим методом. [4]

Методика определения. 0,5040г (точная навеска) измельченного порошка драже растворяли в конической колбе в 100 мл очищенной воды, нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин. с последующим 30 минутным охлаждением при комнатной температуре, фильтровали в мерную колбу на 100 мл и доводили водой метки. 5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили до метки спиртом этиловым 70 %. 2,5 мл полученного разведения помещали в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки спиртом этиловым 70%.

Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотоколориметре марки «Agilent 8453» в кювете с толщиной слоя 10мм при длине волны от 274,5 до 277,5 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца танина.

Содержание дубильных веществ в пересчете на танин ($X_г$) определяли по формуле:

$$X=\frac{D_X\cdot M_{ст.}\cdot 100\cdot 50\cdot 25\cdot 2{,}5}{D_{ст.}\cdot M_X\cdot 5\cdot 2{,}5\cdot 50\cdot 2{,}5}=\frac{D_x\cdot M_{ст}\cdot 20}{D_{ст.}\cdot M_x};$$

где: $D_{x.}$ – оптическая плотность исследуемого раствора;

$D_{ст}$ – оптическая плотность РСО танина;

$M_{ст.}$ – масса танина, г;

M_x – масса навески.

Результаты анализа приведены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты определения количественного содержания дубильных веществ в драже «Мумиёколл» спектрофотометрическим методом и их метрологические характеристики

№	Взятая навеска, в г	D_x испытуемого раствора	$D_{ст}$ РСО-танина, среднее значение	Найдено в 0,1 г сухом экстракте		Метрологические характеристики
				в г	в %	
1	0,5040	0,13515	0,28110	0,04770	47,70	$\overline{x}_{ср}$ =49,31 S^2=1,195 S=1,0931 ΔS=0,4888 Δx=3,3221 $\Delta\overline{x}$=1,4857 E=6,73 % $E_{ср}$=2,95 %
2	0,5040	0,13901		0,04908	49,08	
3	0,5040	0,13900		0,04882	48,82	
4	0,5040	0,14270		0,05040	50,40	
5	0,5040	0,14259		0,05030	50,30	

Из таблиц видно, что погрешности пермангонометрического метода составила для «Драже Мумиёколл» от 0,65 % до 1,45 %, погрешность спектрофотометрического метода от 2,95 до 6,73 %. В дальнейшем для стандартизации «Драже Мумиёколл» рекомендуем методы пермангонометрии и спектрофотометрии как менее трудоёмкие и достаточно точные.

Результаты. В результате проведенных исследований, разработаны состав и технология драже с «Мумиё – очищенный», содержащий сухой экстракт герани холмовой: состава «Мумиё – очищенный» 0,2 г сухой экстракт герани холмовой 0,1 г вспомогательные вещества – драже весом 0,5г. Разработан метод стандартизации драже «Мумиёколл» по внешнему виду, подлинности, распадаемости средней массе и отклонение от средней массы, растворение, микробиологическая чистота (категория 3Б) и количественное определение гуминовой кислоты, мумиё и дубильных веществ в драже «Мумиёколл».

Распадаемость составила не более 12-15мин.

Средняя масса и отклонение от средней массы драже не превысило ±7,5%.

Микробиологическая чистота соответствует требованиям ГФXI, вып. 2, 193 и изменения №2 от 12·10·2005 (категория 3Б).

Спектрофотометрическим методом установили количество мумиё перешедшее в раствор через 45мин. должно быть не менее 75% и составило от 81,17% до 81,75 % – мумиё, а дубильные вещества перешедшие в раствор, составило 96% или – 0,004157 г.

Вывод

Разработана технология лекарственной формы драже «Мумиёколл» массой 0,5 г и стандартизован по ГФ XI.

ЛИТЕРАТУРА

1. Олимов Х.К., Шарипов Ш.Н., Таджиев М.Н. – Методы приготовления драже с изоглицирризидом и его анализ. – Кимё ва фармация. Ташкент, 2008, №2, с.40-42.

2. Курбанова М.М., Закирова Л.М., Аминов С.Н. –Совершенствование методики анализа «Мумиё – очищенного». – Кимё ва фармация. –Ташкент, 1997 №4, с.15-17.

3. ФСП 42 43-22175941 -0963- 2009 – «Мумиё асил» капсулы 150мг

4. Разаренова К.Н., Жохова Е.В. – Сравнительная оценка содержания дубильных веществ в некоторых видах рода Geranium L., флоры Северо-Запада. – Химия растительного сырья. – Санкт-Петербург. 2011, №4, с. 187-192.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF THE ORIGINAL ANTI-INFLAMMATORY PREPARATION – THE DRAGEE WITH DRY EXTRACT OF THE GERANIUM COLLINUM AND «MUMIYO»

Sharipova I.Sh., competitor

Tashkent Pharmaceutical institute;

100109, Tashkent, Almazar district, M.Golib 4-st. Ave., house-48

The technology of a dragee by weight on 0,5 g, containing «Mumiyo – the cleared» and dry extract of a Geranium Collinum is developed. Physical and chemical indicators of a dragee are studied: authenticity, disintegration, average weight and a deviation from it, solubility, microbiological purity, and also the qualitative and quantitative content of biologically active agents, in particular, defined the maintenance of Mumiyo with spektrofotometry method, tannins of dry extract of a Geranium Collinum determined by a permanganometry method.

Keywords: Mumiyo cleared, dry extract, a Geranium Collinum, a dragee, pelleting, a spektrofotometry method.

REFERENCES

1. Olimov H.K., Sharipov Sh. N., Tadzhiyev M. N. – Methods of preparation of a dragee with izoglitsirrizidy and its analysis. – Chemistry and pharmacy. Tashkent, 2008, No. 2, page 40-42.

2. Kurbanova M. M., Zakirov L.M., C.H. Amines – Improvement of a technique of the analysis «Mumiyo – cleared». – Chemistry and pharmacy. – Tashkent, 1997 No. 4, page 15-17.

3. FSP 42 43-22175941 – 0963 – 2009 – «Mumiyo asil» capsules 150mg

4. Razarenova K.N., Zhokhova E.V. – The Comparative assessment of the content of tannins in some types of the sort Geranium L., florae of the Northwest. – Chemistry of vegetable raw materials. – St. Petersburg. 2011, No. 4, page 187-192.

КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ИЗ ПОРИСТОЙ СТРУКТУРЫ КАЛЬЦИЙФОСФАТНОГО ПОКРЫТИЯ

Шелихова Е.А., студ. 5 курса

Руководитель: **Шейкин В.В.**, канд. фарм. наук, доцент

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

634050, Томская обл., Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация

***E-mail**:* elenashelikhova017@gmail.com

Доказана способность высвобождения ципрофлоксацина с поверхности титановых пластинок с кальцийфосфатным покрытием различного состава. Определены условия наиболее плавного и полного высвобождения препарата.

Ключевые слова: *титан-ниобиевые модельные пластинки, кальцийфосфатное покрытие, ципрофлоксацин, кинетика высвобождения.*

При размещении любого чужеродного тела в организме существует риск развития инфекционного осложнения, особенно в ранний период имплантации, это обусловлено способностью микроорганизмов образовывать биопленку на поверхности имплантата [1,4]. Известно, что обеспечить эффективные концентрации антибиотиков в очаге поражения проблематично из-за локального отека в тканях. Обозначенная проблема может быть решена путем создания имплантатов с иммобилизованной на его поверхности фармацевтической композицией лекарственного вещества антимикробного действия [4].

Ранее нами была показана возможность и целесообразность иммобилизации лекарственного вещества (ципрофлоксацина) на модифицированной поверхности имплантатов (модельных титановых пластинок, «П-образных» скобок) [4].

Целью настоящей работы являлось изучение кинетики высвобождения ципрофлоксацина из пористой структуры кальцийфосфатного покрытия различного состава, нанесенного на поверхность модельных пластинок.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись модельные титан-ниобиевые пластинки с кальцийфосфатным покрытием, нанесенным методом микродугового оксидирования, и иммобилизованным на нем ципрофлоксацином (таблица 1).

Таблица 1

Виды модельных титан-ниобиевых пластинок с кальцийфосфатным покрытием

№ пластинки	Материал подложки	Состав покрытия	Коэффициент покрытия (R_a)
1	Ti-Nb	Гидроксиапатит	2,9
2	Ti-Nb	Гидроксиапатит	5,0
3	Ti-Nb	Гидроксиапатит	6,0
4	Ti-Nb	Гидроксиапатит с цинка оксидом	3,3
5	Ti-Nb	Гидроксиапатит с цинка оксидом	4,6
6	Ti-Nb	Гидроксиапатит с меди оксидом	3,3
7	Ti-Nb	Гидроксиапатит с меди оксидом	5,5

Ранее опытным путём нами была подобрана оптимальная концентрация раствора ципрофлоксацина (2%) и разработана методика нанесения лекарственного вещества на поверхность модельных пластинок [3].

Для изучения процесса высвобождения лекарственного вещества из пористой структуры кальцийфосфатного покрытия после нанесения на поверхность модельных пластин использовали метод равновесного диализа. Для проведения анализа использовали диализную ячейку Франца и биологические мембраны [2]. Количественное определение высвободившегося ципрофлоксацина проводили методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области (при длине волны 275 Нм, в кюветах длиной 1 см на фоне воды очищенной) [3].

Используя полученные данные, с помощью программы Microsoft Excel рассчитывали значения степени высвобождения ципрофлоксацина. По результатам исследования составляли диаграммы кривых высвобождения.

На первом этапе исследования изучали кинетику высвобождения антибактериального вещества из гидроксиапатита в зависимости от коэффициента покрытия. Коэффициент покрытия (R_a) характеризует отношение толщины покрытия к толщине подложки. Соответственно, чем выше R_a, тем больше толщина покрытия. По полученным данным видно (рисунок 1), что наиболее равномерно и плавно ципрофлоксацин высвобождается из пластинки с высоким коэффициентом покрытия (6,0). Максимум высвобождения отмечали через 100 минут.

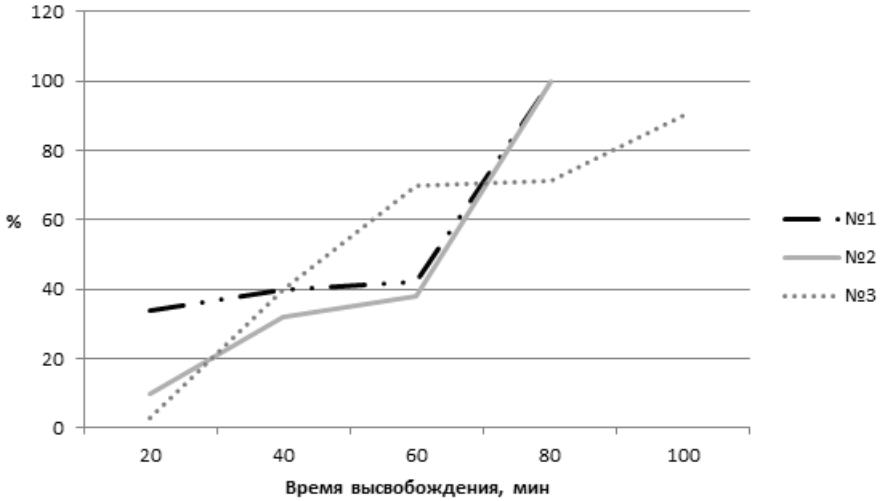


Рис. 1. Кинетика высвобождения ципрофлоксацина из гидроксиапатита в зависимости от коэффициента покрытия

Следующим этапом являлось исследование кинетики высвобождения лекарственного вещества в зависимости от введения в состав гидроксиапатита солей цинка оксида либо меди оксида (рисунок 2).

Согласно полученным данным, покрытия с добавлением цинка оксида, демонстрировали похожее высвобождение ципрофлоксацина в сравнении с чистым гидроксиапатитовым покрытием. А введение в состав гидроксиапатита меди оксида обеспечивало более медленное и плавное повышение концентрации лекарственного вещества в растворе. Также было отмечено влияние коэффициента покрытия на скорость высвобождения ципрофлоксацина из гидроксиапатита с цинка оксидом и меди оксидом.

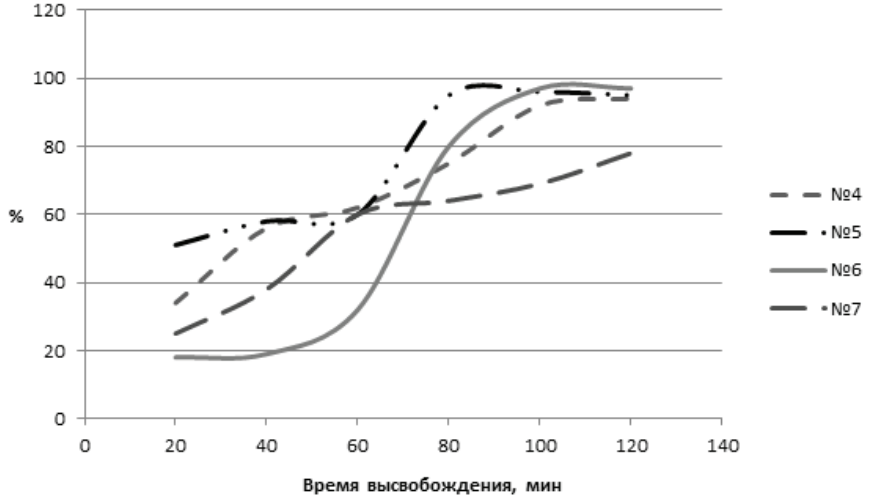


Рис. 2. Кинетика высвобождения ципрофлоксацина из пористой структуры кальцийфосфатного покрытия поверхности модельных пластин, содержащих цинка оксид (№ 4, 5) и меди оксид (№ 6, 7)

Вывод

Ципрофлоксацин полностью высвобождался с модельных титан-ниобиевых пластинок, имеющих чистое кальцийфосфатное покрытие за 100 минут. Добавление в состав покрытия цинка оксида не изменяло кинетику высвобождения, а ведение меди оксида замедляло высвобождение до 2 часов. Также на скорость высвобождения оказывал влияние коэффициент покрытия, с увеличением R_a замедляется скорость высвобождение лекарственного вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостев, В.В. Бактериальные биопленки и инфекции / В.В. Гостев, С.В. Сидоренко // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 4-15.

2. Лосенкова, С.О. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания трансдермальных лекарственных форм с антиоксидантами и антигипоксантами: дис. на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / С.О. Лосенкова. – М., 2013. – 343 с.

3. Модифицирование поверхности титановых медицинских скобок для сшивающих аппаратов методом микродугового оксидирования / Ю.П. Шаркеев, В.В. Шейкин, Е.А. Шелихова и др. // Перспективные материалы. – 2015. – №10 – С. 46-55.

4. Шейкин, В.В. Антимикробная активность «П-образных» скобок с иммобилизованным ципрофлоксацином/ В.В. Шейкин, Е.А. Шелихова // Современная медицина: актуальные вопросы – 2014. – № 9-10(35) – С.58-62.

SUMMARY

CIPROFLOXACIN RELEASE KINETICS FROM POROUS STRUCTURE OF CALCIUM PHOSPHATE COATING

Shelikhova E.A., 5th year student

State educational government-financed institution of higher professional education «Siberian State Medical University», of Ministry of Health of the Russian Federation;
Moskovsky tract, Tomsk, 634050, the Russian Federation

It is proved the ability of ciprofloxacin release from the surface of the different composition titanium plates with calcium phosphate coating. The conditions for the most sustained and complete release of the drug are defined.

Keywords: titanium-niobic model plates, calcium phosphate coating, ciprofloxacin, release kinetics.

REFFERENCES

1. Gostev, V.V. Bacterial biofilm formation and infections / V.V. Gostev, S.V. Sidorenko // Infectology journal. – 2010. – P. (part) 2, No. 3. – P. (pp.) 4-15

2. Losenkova, S.O. Theoretical and experimental grounds of the development of transdermal dosage forms with antioxidants and antihypoxants: inaugural dissertation of Doctor of Pharmacy (Pharm Dr.) / S.O. Losenkova. – M., 2013. – 343 p.

3. Modified surfaces of titanium medical brackets for suturing devices by microarc oxidation / Iu.P. Sharkeev, V.V. Sheikin, E.A. Shelikhova and others // Non-conventional materials. – 2015. – No. 10 – P. (pp.) 46-55.

4. Sheikin, V.V. Antimicrobial activity «П-shaped» brackets with immobilized ciprofloxacin / V.V. Sheikin, E.A. Shelikhova // Modern medicine: current issues – 2014. – No. 9-10 (35) P. (pp.) 58-62.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И АНТИФУНГАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ *IN VITRO*

Широхвостов А.Н., студ. 4 курса, Теслев А.А., соискатель
Руководитель: **Вайнштейн В.А,** д. фарм. н., профессор
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* shirohvostov94@mail.ru

Рассмотрена возможность повышения биологической доступности, в частности, растворимости, малорастворимых лекарственных веществ, обладающих антибактериальным и противогрибковым действием, с применением твёрдых дисперсных систем с различными полимерами.

Ключевые слова*: твёрдая дисперсия, растворимость, биодоступность, лекарственное средство, лекарственное вещество, биофармацевтические свойства, противогрибковые средства.*

Известно, что между скоростью растворения лекарственного вещества (ЛВ) в биологических жидкостях и его биодоступностью имеется прямая зависимость, поэтому повышение растворимости и скорости растворения малорастворимых в воде ЛВ будет способствовать, как высвобождению его из лекарственной формы (ЛФ), так и прохождению через биологические мембраны – всасыванию [1-4].

Одним из перспективных направлений улучшения биофармацевтических характеристик ЛП *in vitro* является получение твёрдых дисперсий (ТД). ТД представляют собой би- или многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ и носителя, представляющие высокодиспергированную твёрдую фазу ЛВ или твёрдые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с полимером-носителем [1-4].

Различие между твёрдым раствором и твёрдой дисперсией заключается в том, что в твёрдом растворе ЛВ находится в аморфной молекулярной форме, во втором же случае оно находится в виде кристаллов, которые должны иметь наименьший размер [5].

Важную роль играет выбор носителя: так, водорастворимый носитель, как правило, быстро высвобождает ЛВ из дисперсной системы, а малорастворимый – замедляет этот процесс [5].

Основными способами получения ТД являются:

1) растворение ЛВ и носителя в общем растворителе с последующей его отгонкой и последующей сушкой продукта (могут использоваться контактная, распылительная и сублимационная сушка. Последний вид сушки в некоторых случаях может приводить к образованию разветвлённой структуры вещества, тем самым увеличивая дисперсность системы). В качестве полимеров-носителей используются поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленоксид (ПЭО), эфиры ПЭО с кислотой стеариновой и др [5];

2) сплавление ЛВ с полимером-носителем с последующим охлаждением и экструзией («hot-melt» технология), при котором ЛВ растворяется или смешивается с носителем и фиксируется в нём в момент

остывания. В качестве носителей используются ПЭО (ПЭО 4000, ПЭО 6000), сополимер оксида этилена и оксида пропилена (полоксамер 188 – Лутрол® F68), имеющие низкую температуру плавления и обладающие высокой растворяющей и диспергирующей способностью [5];

3) комбинированный метод растворения и сплавления [5];

4) метод совместного измельчения (механохимический). В качестве полимеров-носителей чаще всего используются ПВП и β-циклодекстрин (β -ЦД). Этот способ основан на использовании энергий сжатия, сдвига и трения для перевода кристаллического ЛВ в аморфное состояние [5].

Проведённый аналитический обзор литературы выявил возможность применения ТД для улучшения биофармацевтических характеристик *in vitro* для следующих малорастворимых ЛВ, обладающих антибактериальным и антифунгальным действием:

- эритромицин, левомицетин, синтомицин, амоксициллина тригидрата, рифампицин – с ПВП 10000 и ПЭО 1500 методом растворения компонентов ТД в общем растворителе с его последующим удалением;

- ампициллина тригидрат – с ПВП и с ПЭО методом совместного измельчения ЛВ и полимера;

- эритромицин, левомицетин, синтомицин, амоксициллина тригидрат, ампициллина тригидрат, рифампицин – с β-ЦД методом совместного измельчения ЛВ и полимера.

- нистатин, гризеофульвин, леворин, итраконазол, метронидазол – с производными целлюлозы, ПВП и ПЭО методом растворения компонентов ТД в общем растворителе с его последующим удалением [5-7].

При этом получение ТД с ПЭО увеличивало растворимость и скорость растворения ЛВ в воде. При этом получение ТД с ПВП в большинстве случаев оказывало большее влияние на растворимость и скорость растворения ЛВ, чем ТД с другими полимерами. Растворимость указанных ЛВ из ТД с ПВП возросла в среднем в 2,5 – 3,0 раза. Значительное влияние получение ТД с ПВП оказывало и на повышение скорости растворения указанных ЛВ в воде (в среднем в 4,0 раза) [1-4].

При изучении возможных механизмов изменения растворимости и скорости растворения ЛВ из ТД установлено, что концентрация ЛВ в растворе ТД находится под влиянием различных факторов:

• природа ЛВ и полимера;

• состояние, в котором ЛВ находится в ТД (твердый раствор, аморфная форма, кристаллическая структура);

• влияние полимера (изменение кристаллической структуры ЛВ, солюбилизация, образование комплексов с ЛВ, получение коллоидных растворов при растворении ТД и т.д.);

• влияние растворителя в процессе приготовления ТД (получение растворов компонентов ТД, улучшение контакта молекул ЛВ и полимера, перекристаллизация ЛВ, изменение кристаллической структуры ЛВ) [1-4].

В общем случае роль растворителя при получении ТД, в первую очередь, сводится к растворению ЛВ и полимера. За счёт смешения и образования раствора достигается их максимально возможный контакт друг с другом. Создаются предпосылки для образования молекулярных комплексов ЛВ-полимер. Кроме того, при удалении растворителя в результате перекристаллизации возможна частичная аморфизация ЛВ или получение его других полиморфных форм в матрице полимера [1-4].

Роль полимера более разнообразна и включает сохранение гомогенной структуры, образующейся при удалении общего растворителя, изменение кристаллической структуры и/или аморфизацию ЛВ в ТД; образование молекулярных комплексов с ЛВ; солюбилизацию ЛВ при растворении ТД; образование коллоидных растворов ЛВ при растворении ТД [1-4].

При разработке составов и технологий ЛФ на основе ТД в каждом конкретном случае требуется детальное установление соотношений ЛВ-полимер, вводимых вспомогательных веществ и их количеств, а также подбор условий проведения технологического процесса [1, 5].

На кафедре органической химии ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России была синтезирована новая фармацевтическая субстанция, являющаяся производным 1,3,4-тиадиазола (хлорид 2-[(1Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия), обладающая выраженной противогрибковой активностью в отношении *C. albicans* и *Asp. niger*. Определено, что она обладает низкой растворимостью в воде и хорошо растворима в органических растворителях (спирт этиловый, метилен хлористый, смесь спирта этилового и метилена хлористого 1:1). В настоящее время проводятся исследования по разработке ТД для улучшения биофармацевтических свойств *in vitro* пероральных ЛС на основе данной субстанции.

Вывод

Применение ЛВ в виде твёрдых дисперсных систем с различными полимерами-носителями позволяет увеличить скорость их растворения и абсорбции, обеспечить стабильность ЛФ с неустойчивыми ЛВ, достичь равномерного распределения ЛВ в носителе [1, 5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснюк И.И. (мл.) Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твёрдых дисперсий : автореф. дисс. ... д. фарм. н. : 14.04.01, 14.04.02 / И.И. Краснюк. – М. – 2010. – С. 48.

2. Краснюк И.И. (мл.), Попков В.А., Решетняк В.Ю., Сковпень Ю.В. Влияние твердых дисперсий на растворимость лекарственных веществ // Фармация. – 2004. – N 1. – С. 17-21.

3. Краснюк И.И. (мл.), Попков В.А., Решетняк В.Ю., Сковпень Ю.В. Повышение биодоступности малорастворимых лекарственных веществ с использованием твердых дисперсий // Российский медицинский журнал. –2005. – N 6. – С. 34-37.

4. Краснюк И.И.(мл.) Влияние твердых дисперсий на растворимость антибиотиков // Химико-фармацевтический журнал. –2009. –Т. 43. – N 4. – С. 48-50.

5. Теслев, А.А. К вопросу применения твёрдых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств / А.А. Теслев // Фармацевтические технологии и упаковка. – №2. – 2014. – С. 32-35.

6. Повышение скорости растворения гризеофульвина путём механического диспергирования с одновременным включением в полимерную мембрану // Хим.-фарм. журнал. – 1988. – №9. – С. 1125-1129.

7. Ялкаев А. Г., Катаев В. А., Кильдияров Ф. Х. Лекарственные формы метронидазола с модифицируемым высвобождением // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – №2 – С. 32-35.

SUMMARY

IMPROVING BIOPHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS OF ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL DRUGS *IN VITRO* USING SOLID DISPERSIONS

Shirokhvostov A.N., 4th year student, Teslev A.A., applicant

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The possibility of increasing the bioavailability, in particular, the solubility, of low soluble pharmaceutical substances with antibacterial and antifungal activities using solid dispersions with different polymers has been discussed.

***Keywords*:** solid dispersion, solubility, bioavailability, medical drug, biopharmaceutical properties, antifungals.

REFERENCES

1. Krasnyuk I.I (jn.). Increasing the bioavailability of drugs using solid dispersions: Dissertation abstract : 14. 04.01, 14. 04.02 / I.I Krasnyuk. – M. 2010. – P.48.

2. Krasnyuk I.I (jn.), Popkov V.A, Reshetnyak V.U, Skovpen Y.V. The influence on the solubility of the solid dispersions of drug substances // Pharmacia. – 2004. – N 1. P. 17-21.

3. Krasnyuk I.I (jn.), Popkov V.A, Reshetnyak V.U, Skovpen Y.V. Increasing the bioavailability of low soluble drugs using solid dispersions // Russian Medical Journal. – 2005. – N 6. – P. 34-37.

4. Krasnyuk I.I. (jn.). The effect on the solubility of solid dispersions of antibiotics // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2009. – T. 43. – N 4. P. 48-50.

5. Teslev A.A. On the question of improving the biopharmaceutical characteristics of drugs using solid dispersions / A.A Teslev // Pharmaceutical Technologies and Packaging. – №2. – 2014 – P. 32-35.

6. Increasing dissolution rate of griseofulvin by mechanical dispersion with inclusion in polymer membrane // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1988. – №9. – P. 1125-1129.

7. Yalkaev A.G, Kataev V.A, Kildiyarov F.H. Metronidazole modified release dosage forms // Medical Journal of Bashkortostan. 2014. – №2 – P. 32-35.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ДЕТСКОГО НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК

Шодиева Н.Б., аспирант 1 года обучения, Ахмедова Д.Т., магистрант 2 курса
Руководитель: **Юнусова Х.М.** докт.фарм.наук,проф
Ташкентский фармацевтический институт,
100015,Ташкент, ул. Ойбека, 45, Республика Узбекистан

E-mail: nshadiyeva@mail.ru

Настоящие исследования посвящались к изучению физико-химических и технологических характеристик активной субстанции – циннаризин. Изучены технологические свойства субстанции циннаризина, рассмотрены и коротко сформулированы основные критерии подхода к разработке состава и технологии таблеток.

Ключевые слова*: фракционный состав, технологические свойства, насыпная плотность, сыпучесть, прессуемость, уплотняемость.*

Долгое время наука о лекарствах в первую очередь развивалась по пути создания обычных лекарств для взрослых больных. Порой врач испытывает большие затруднения при назначении лекарственной терапии детям. Долгие годы ему в помощь были представлены только варианты изменения доз лекарственных препаратов в зависимости от возраста ребенка. Но сейчас выделяют особую группу лекарственных средств, специально предназначенных для использования в детской практике. Основные требования, выдвигаемые к лекарственным препаратам для детей, – это их эффективность и безопасность. Известно, что реакции детского организма на прием лекарств значительно отличаются от реакций взрослого человека, что обусловлено особенностями детского организма[1,2].

В связи с этим проблема создания лекарств для детей является одной из самых актуальных и сложных, ее фармацевтические аспекты ограничиваются не только количественными характеристиками, но и качественными показателями, учитывающими все анатомо-физиологические особенности организма ребенка.

Экспериментальная часть

Целью данной работы явилось изучение физико-химических и технологических характеристик субстанции и вспомогательных веществ с целью подбора состава и разработки технологии детского лекарственного препарата на основе циннаризин в форме таблеток.

В качестве обьектов исследования использовали циннаризин. Циннаризин для грудных детей врач назначает для лечения неврологических заболеваний, для расширения сосудов, улучшения кровообращения мозга, при повышенном внутричерепном давлении у младенцев. Циннаризин, представляет собой белый или кремовый порошок.

В качестве вспомогательных веществ использовали лактозу М-80, лактозу М-200, сахарозу, глюкозу, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный, кальций стеарат.

Изучение формы и размера частиц действующего и вспомогательных веществ проводили с помощью микроскопа МБИ-15 при увеличении в 400 раз, что дает возможность охарактеризовать форму и поверхность частиц, а также средний линейный размер доминирующих фракций.

С целью выбора оптимального метода получения таблеток нами изучены физико-химические и технологические свойства субстанций и вспомогательных веществ.

В экспериментах изучали такие технологические показатели, как насыпная плотность, сыпучесть, коэффициенты прессуемости, уплотняемости и др. Изучение технологических свойств субстанции проводили общепринятыми методами, приведенными в ГФ XI, вып.2, с.154. [3], в литературах и соответствующей НТД. Для определения фракционного состава использовали специальный комплект из 5 сит, расположенных одно над другим, с диаметром отверстий 2; 1; 0,5; 0,25 мм. Точную навеску субстанции (100 г) помещали на верхнее сито с диметром отверстий 2 мм. Встряхивали на вибраторе в течение 5 мин. Затем сита поочередно снимали и взвешивали их содержимое, находя процентное содержание каждой фракции. Сыпучесть порошков определяли в соответствии с методикой приведенной в литературе. Для определения прессуемости навеску массой 0,3 г прессовали в таблетку диаметром 9 мм на гидравлическом прессе при

давлении 120 МПа и после этого определяли прочность полученной таблетки на приборе типа «Эрвека» (Германия) [3].

В результате проведенных исследований установлено, что изучаемый порошок представляет собой аморфный порошок белого или кремового цвета. Результаты фракционного состава свидетельствуют о том, что основная масса частиц имеет размер менее 250 мкм (33,45%), значения сыпучести неудовлетворительная ($0,711 \cdot 10^{-3}$ кг/с). Результаты изучения субстанций по форме частиц основной фракции, фракционному составу, сыпучести и прессуемости представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Физико-химические и технологические характеристики субстанций

Изучаемые показатели	Единица измерения	Значения показателя
Внешний вид		Кристаллический порошок белый или кремового цвета
Фракционный состав: +2000 -2000+1000 -1000+500 -500+250 -250	мкм, %	 0,14 15,55 21,19 29,67 33,45
Сыпучесть	10^{-3} кг/с	0,711
Прессуемость	Н	97

Полученные данные показывают, что субстанция циннаризина является полидисперсный кристаллический порошок с частицами анизодиаметрической формы. Было установлено, что все изученная субстанция является слаботекучим материалам, т.е. практически не можеть быть использован в технологии метод прямого прессования. Из полученных результатов можно сделать вывод, что изучаемая субстанция циннаризина обладает плохой сыпучестью и неудовлетворительной прессуемостью, уплотняемости и т.д.

Таким образом, полученные показатели исследованных технологических параметров показывали необходимость использования вспомогательных веществ.

По литературным данным известно, что можно улучшить технологические свойства субстанции с добавлением в состав вспомогательных веществ. Однако и это дает возможность создания таблеток методом прямого прессования. Поэтому следующий этап наших исследований посвящались подбору вспомогательных веществ, обладающих необходимыми структурно-механическими и технологическими характеристиками. Полученные результаты приведены в таб. 2.

Таблица 2.

Физико-химические и технологические свойства вспомогательных веществ

Наименование	Размер частиц, мкм	Сыпучесть, г/с	Прессуемость, Н
Лактоза М-80	10-200	8,3±	41,1±4,8
Лактоза М-200	10-100	9,0±	49,8±
Сахароза	5-100	9,4±0, 24	52,5±4,2
Глюкоза	5-150	7,8±0,15	56,6±1,8
МКЦ	100-250	4,9±	179,8±1,9
Крахмал картофельный	10-50	2,4±	118,9± 2,0

Результаты полученных данных показывают, что форма и размер частиц МКЦ имеет удлиненную форму частиц с размером фракции от 100 до 250 мкм, обладает нормальной сыпучестью и хорошей прессуемостью (179,8Н). Поэтому МКЦ была выбрана нами в качестве вспомогательного вещества при предварительном подборе состава, Технологические свойства лактозы М-80 и лактозы М-200 тоже позволяет

включить их в композицию рекомендуемой таблетки. Также в качестве наполнителя был рассмотрен крахмал картофельный как вспомогательное вещество, улучшающее смачиваемость и водопроницаемость лекарственной формы. Кроме этого, в качестве вспомогательных антифрикционных веществ использовали кальция стеарат.

Выводы

Таким образом, изучены технологические свойства субстанции циннаризина, которые будут использованы с целью дальнейшей разработки технологии таблетирования, рассмотрены и коротко сформулированы основные критерии подхода к разработке состава и технологии таблеток, выбор которых обусловлен характеристиками действующего вещества и вспомогательных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бузовский А.Н., Кислева Г.С., Соллогуб Л.В., Детские лекарственные формы. // Фармация, 2011, № 1. – С. 53-54.

2. Качество жизни: Осторожно Детские лекарственные средства // Фармацевтическое дело и технология лекарственных средств – 2012, №5 – С. 43-44.

3. Государственная фармакопея XI, вып. 1,2. – М.: Медицина, 1990. – 398 с.

SUMMARY

THE MAIN CRITERIA SELECTION TECHNOLOGY AND COMPOSITION NOOTROPICS FOR KIDS IN THE FORM OF TABLETS

Shodieva N.B., 1st course graduate student, Akhmedova D.T., 2nd course under graduate student

Tashkent pharmaceutical institute,

100015,Tashkent, str. Oybek 45, Republic of Uzbekistan

These researches were devoted to the study of the physico-chemical and technological characteristics of the active substance – cinnarizine. Studied technological properties of the substance cinnarizine, briefly considered and formulated the basic criteria approach to the development of composition and technology of tablets.

***Keywords*:** fractional composition, technological properties, bulk density, flowability, compressibility, compactibility.

REFERENCES

1.Buzovskiy A.N., Kisleva G.S., SollogubL.V., Children dosage forms. // Pharmacy, 2011y., № 1. P. 53-54.

2. Quality of Life: Caution Children medications // Pharmaceutical business and technology of medicines – 2012, №5 – P. 43-44.

3. State Pharmacopoeia XI issue.1,2. – M.: Medicine, 1990. – 398 P.

- **Оригинальные российские препараты**
- **Современное GMP производство**
- **Научно-исследовательский центр**

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ



**191144, Санкт-Петербург,
административно-деловой
квартал "Невская Ратуша",
Дегтярный переулок, 11Б, 10-й этаж**

www.geropharm.ru

**Тел./факс +7 (812) 703 79 75
inform@geropharm.ru**

СЕКЦИЯ 6. МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ, ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЫРЬЯ ДЕРЕЗЫ КИТАЙСКОЙ *LYCIUM CHINENSE* MILL.

Апенкина Т.В., студ. 2 курса; Азизова Л.М., студ. 2 курса;
Курдюков Е.Е., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Семенова Е.Ф.,** профессор кафедры «Общая и клиническая фармакология», к.б.н
ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет,
440026, Пенза, ул. Красная, д. 40

***E-mail**:* apenkina18@mail.ru

Описаны макро- и микроморфологические особенности листьев и плодов дерезы китайской, проведен их сравнительный морфометрический анализ. Выявлены диагностические признаки 2-х морфологических групп лекарственного растительного сырья *L. chinense* при выращивании на выщелоченных черноземах.

Ключевые слова: *листья, плоды, Lycium chinense, интродуцент Среднего Поволжья, фармакогностический анализ.*

В практической медицине используют сушеные плоды дерезы китайской *Lycium chinense* Mill. (сем. Solanaceae – пасленовые) как антиастматическое, антиревматическое, противолихорадочное, противотуберкулезное, тонизирующее средство. Ее листья также обладают общеукрепляющим и тонизирующим действием. В связи с этим представляет интерес интродукция этой культуры в Среднем Поволжье для получения лекарственного растительного сырья.

Экспериментальная часть

Материалом для фармакогностического изучения служили свежие и воздушно-сухие листья растений дерезы китайской, выращенных на выщелоченных черноземах (г. Пенза), а также зрелые ягоды (цельное и порошкованное сырье) 3 коммерческих образцов: № 1 – Глобалторг, № 2 – Gullin Tianhe Pharmacautical, № 3 – Ningxia Berry.

Методами экспериментальных исследований являлись макроскопический и микроскопический анализы как составные части фармакогностического анализа. Макроморфологию изучали визуально и при помощи стереоскопической лупы. Микроскопию нативных и неокрашенных тотальных препаратов осуществляли с использованием микроскопов МИКМЕД-1, БИОМЕД-6 (кратность увеличения 4, 10, 40). Фотографирование микро- и макрообъектов проводили цифровыми фотокамерами Nikon Coolpix 2500, Nikon Coolpix 6300, Panasonic DMC-FX100. Описания микропрепаратов составлены в соответствии с современной методической и справочной литературой.

I. Макроскопический анализ

Листья. В ходе исследования цельного сырья выявлено, что листья *L. chinense* короткочерешковые, форма черешка – цилиндрическая. Листовая пластинка – эллиптическая (ланцетная) с цельным краем. Форма верхушки листа – заостренная, основания листа – клиновидная. Жилкование – перистонервное. Расположение листьев очередное, иногда они сближенны в пучки. Листья без опушения, верняя поверхность темно-зеленого цвета, нижняя поверхность светлее.

У образца №1 листовые пластинки слабо поражены возбудителями фитомикозов, у образца №3 – повреждены листоедами. У образца №2 наблюдали как развитие грибных болезней, так и вредителей (рис.1).

Сравнительные прямые линейные измерения и гравиметрические определения листьев показали достоверную разницу между изучаемыми показателями образцов различного происхождения.

Максимальными значениями изучаемых признаков характеризовались листья коллекционного образца №3 из региона китайского Тибета, минимальными – образца №1 из средней полосы России. Масса воздушно-сухих – листьев 1 растения находилась в пределах 25,5-54,4 г, что составляет 408,0-870,4 г/м^2 или в пересчете

4,080-8,704 т/га. Урожай лекарственного растительного сырья (сбор листьев) дерезы китайской свидетельствует о целесообразности выращивания этой культуры на выщелоченных черноземах Среднего Поволжья.



Рис. 1. Листья интродуцированных в Среднем Поволжье растений дерезы китайской L. chinense в конце вегетации: А – образец № 1, Б – образец № 2, В – образец № 3

Плоды. В ходе исследования цельного лекарственного растительного сырья определено, что ягоды *L. chinense* сочные, красного цвета, сладкого вкуса. Форма продолговатая или округло-продолговатая (образец 2) с тонким кожистым внеплодником, сочным межплодником и твердым внутриплодником (рис. 2).

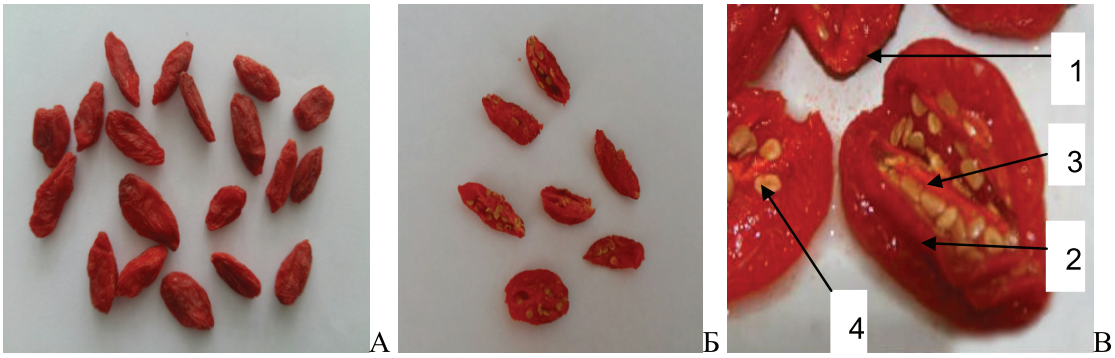


Рис. 2. Плоды дерезы китайской L. chinense. А – общий вид, Б – продольный разрез,
В – внутреннее строение (увеличение х4): 1 – экзокарпий; 2 – эндокарпий; 3 – мезокарпий; 4 – семя

Поверхность кожуры морщинистая, матовая. Количество семян от 20- 25 до 30-35 штук в плоде в зависимости от его размеров.

II. Микроскопический анализ

Листья. При рассмотрении листа с поверхности видны клетки эпидермиса: на верхней стороне – со слегка извилистыми стенками, на нижней – с более извилистыми (рис. 3). Устьица с обеих сторон листа окружены клетками, не отличающимися от остальных клеток эпидермы (аномоцитный тип). Они крупные, слабопогруженные с выраженной устьичной щелью. В клетках паренхимы видны в большом количестве тупоконечные друзы кальция оксалата (рис. 3В), не имеющие упорядоченного расположения.

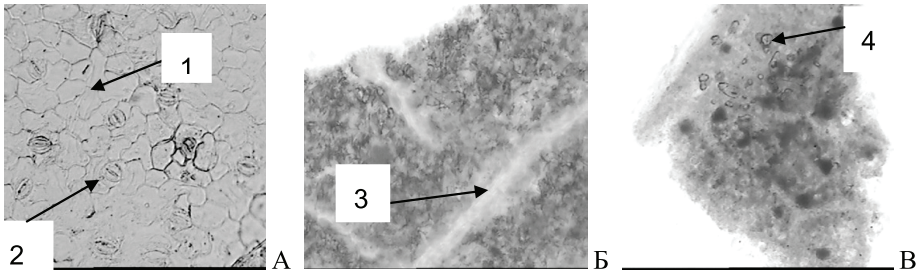


Рис. 3. Анатомическое строение листа дерезы китайской L. chinense (неокрашенный препарат).
А – поверхность цельного листа: абаксиальные эпидермальные клетки с извилистыми стенками – 1,
аномоцитный устьичный аппарат – 2 (увеличение х40);
Б, В – порошкованное сырье: 3 – проводящие пучки; 4 – друзы оксалата кальция (увеличение х10)

Плоды. При анализе микропрепаратов поверхности плодов дерезы китайской установлено, что эпидермис ягод состоит из довольно крупных многоугольных клеток с утолщенными стенками (рис. 4 А). Мякоть плода состоит из округлых клеток с обильным количеством оранжево-желтых хромопластов (рис. 4 Б). Размеры хромопластов стабильны.

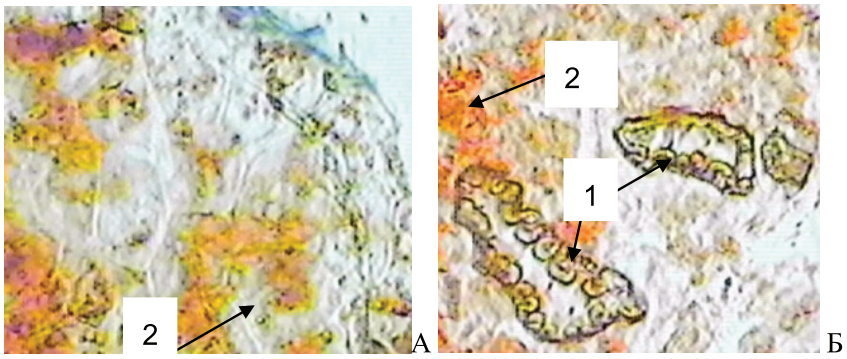


Рис. 4. Анатомическое строение плодов дерезы китайской L. chinense, неокрашенный препарат поперечного среза (увеличение х40): А – многоугольные клетки эпидермиса; Б – группы лубяных волокон с кристаллоносной обкладкой. 1 – призматические кристаллы, 2 – пигментсодержащие клетки

К характерным микроморфологическим признакам относятся группы лубяных волокон с обкладкой, содержащей призматические кристаллы оксалата кальция. Внутренние секреторные структуры представлены секреторными каналами.

Выводы

Установлены макро- и микроскопические диагностические признаки двух видов сырья дерезы: для листьев – аномоцитный тип устьичного аппарата и друзы кальция оксалата в мезофилле листа; для плодов – группы лубяных волокон с обкладкой, содержащей призматические кристаллы; секреторные каналы, паренхимные округлые клетки с большим количеством оранжево-желтых хромопластов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева Ю.Н. Ягоды Годжи. Плоды долголетия и суперздоровья – М.: Энтраст Трейдинг, 2015. – 128 с.

2. Государственная фармакопея РФ. XIII изд. Т.2. – Москва, 2015. – 1004 с.

3. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас. Т.2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 384 с.

4. Практикум по ботанике для студентов специальности «Фармация» / Е.Ф. Семенова, Н.А. Меженная, Т.М. Фадеева. – Пенза: Изд-во ПГУ, 2012. – 162 с.

5. Семенова Е.Ф., Апенкина Т.В., Шпичка А.И., Пурзикова Ю.А., Понкратова О.В. Культура in vitro дерезы китайской *Lycium chinense* Mill. – производящего растения ягод Годжи // Сборник статей V Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования». 4 – 5 июля 2015 г. Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. – С. 282-284.

SUMMARY

PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF RAW MATERIALS OF WOLFBERRY CHINENSE *LYCIUM CHINENSE* MILL

Apenkina T.V., 2nd year student
Penza State University;
40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russian Federation

We describe the macro and micromorphological characteristics of leaves and fruit of Chinese wolfberry collection samples, their comparative morphometric analysis . Diagnostic features revealed 2 morphological groups medicinal plants *L. chinense* when grown on leached chernozems.

***Keywords**:* leaves, fruit, *Lycium chinense*, introducent Middle Volga region, Pharmacognostic analysis.

REFERENCES

1. Nikolaeva Y.N. Goji Berries. Fruits of longevity and super health – M .: Entrast Trading, 2015. – 128 p.
2. State Pharmacopoeia of Russian Federation. XIII ed. V.2. – Moscow, 2015. – 1004 p.
3. Samylina I.A., Anosova O.G. Pharmacognosy. Atlas. V.2. – M .: GEOTAR Media, 2007. – 384 p.
4. Workshop on botany for the students of specialty "Pharmacy" / EF Semenova, NA Mezhennaya, TM Fadeyeva. – Penza Univ PSU, 2012. – 162 p.
5. Semenova E.F., Apenkina T.V., Shpichko A.I., Purzikova Y.A., Ponkratova O.V. In vitro culture of Chinese wolfberry Lycium chinense Mill. – Generating plants berries Goji // Collection of Articles V International scientific conference "Actual problems of medical science and education." 4 – 5 July 2015. Penza Univ PSU, 2015. – P. 282-284.

РАЗНЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ ЭНДОМЕТРИОЗА У КРЫС

Балашова Н.Н., лаб.-иссл., магистр; Полянских Л.С., науч. сотр.
Руководитель: **Петросян М.А.,** ст. н. сотр., канд. биол. наук
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, Российская Федерация

E-mail: nb-zok@bk.ru

В статье описан способ моделирования эндометриоза путем аутотрансплантации фрагментов гомологичного рога матки на брюшную стенку и брыжейку тонкой кишки у крыс.

Ключевые слова: *эндометриоз, хирургическая модель эндометриоза*.

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных заболеваний женской репродуктивной системы. Частота данного заболевания среди женщин фертильного возраста по данным разных авторов колеблется от 10% до 50% [1]. У пациенток с бесплодием эндометриоз диагностирут в 40-80% случаев [1, 2].

Эндометриоз характеризуется доброкачественным разрастанием ткани, структурно и функционально сходной с эндометрием, за пределами полости матки. К клиническим проявлениям болезни относятся следующие симптомы: тазовые боли, нарушения менструального цикла, диспареуния, бесплодие. Этиология заболевания до конца не выяснена. Наиболее широкое распространение среди теорий развития эндометриоза приобрела теория ретроградной менструации Сэмпсона. Многие авторы рассматривают эндометриоз, как мультифакторное заболевание, обусловленное, нарушениями гормонального гомеостаза, иммунной дисфункцией, генетическими нарушениями, нарушениями процессов апоптоза, неоангиогенеза и множеством других факторов, включающих неблагоприятную экологию [3].

Высокая частота встречаемости эндометриоидной болезни, не ясные механизмы возникновения и развития этого заболевания, а также отсутствие эффективной фармакотерапии требуют создания простой и легко воспроизводимой модели эндометриоза.

Существует несколько экспериментальных хирургических моделей эндометриоза, которые делят на два типа: гомологичные, в которых эндометрий получают из матки животного и трансплантируют или диспергируют в брюшную полость иммунокомпетентных животных, и гетерологичные, в которых эксплантаты эндометрия человека вводят внутрибрюшинно или подкожно животным с ослабленным иммунитетом [4].

Экспериментальная часть

Операции по моделированию эндометриоза проводились на половозрелых белых крысах-самках линии Вистар массой 230–270 г. Возраст животных составлял 3-4 месяца. Для эксперимента были отобраны животные с регулярным 4-5 дневным эстральным циклом. Цитологическую картину влагалищных мазков определяли в течение двух недель. Все операции проводили на стадии эструса.

Моделирование эндометриоза проводили путем аутотрансплантации эндометрия на брыжейку тонкой кишки.

Для общей анестезии использовали препарат Zoletil-50. После фиксации и обработки операционного поля делали вертикальный срединный разрез на коже около 2 см, а затем и на брюшине, через который из-

влекали правый рог матки. Перевязка рога осуществлялась в области маточно-трубного перехода и на 1 см выше маточно-цервикального перехода. Фрагмент рога матки между лигатурами, около 1,5-2 см, иссекали, вскрывали и разрезали на равные части размером 3х3 мм. Затем две части имплантировали на брыжейку тонкой кишки к месту бифуркации сосудов. Имплантируемые ткани в окружении брыжейки аккуратно помещали в брюшную полость. Кожный шов в послеоперационный период обрабатывали антисептиками. Антибактериальную терапию и обезболивающие препараты животные получали в день операции: внутримышечно лендацин по 0,2 мг и кетонал по 0,2 мг на животное.

Всего было выполнено 10 операций на 10 животных.

Также были выполнены операции по моделированию эндометриоза аналогичным образом, но с повышенным эстрогенным фоном. Разница в методике состояла в том, что проводилась имплантация трех фрагментов маточного рога вместо двух. Две части рога матки имплантировали на переднюю брюшную стенку, с правой и левой стороны от вертикального серединного разреза, одну часть имплантировали на брыжейку тонкой кишки к месту бифуркации сосудов.

В постоперационный период животным помимо антибактериальной терапии и обезболивающих препаратов, дважды в неделю в течение 1 месяца вводили этинилэстрадиол в дозе 50 мкг/кг для создания эстрогеннасыщенного гормонального фона и оценки его влияния на формирование эндометриоидных гетеротопий. Всего было выполнено 7 операций на 7 животных.

Через месяц после операции все экспериментальные животные были выведены их опыта. После вскрытия брюшной полости была проведена визуальная оценка формирования эндометриоидных гетеротопий в местах имплантации. Были проведены замеры длины и ширины имплантированных фрагментов и выполнено гистологическое исследование данной ткани.

Как показали результаты исследования, при естестественном гормональном фоне, развитие гетеротопий гистологически подтверждено у трех крыс из десяти животных. У одного животного была сформирована киста, с внутренней выстилкой из железистых клеток. Таким образом, патологический процесс был сформирован в 30% случаев. У остальных животных в местах трансплантации эндометрия формирование структур морфологически или гистологически сходных с эндометриоидными гетеротопиями не произошло. Очевидно, данная методика не может быть использована для моделирования эндометриоза у лабораторных животных.

В модели с повышенным эстрогенным фоном из 7 прооперированных животных эндометриодные гетеротопии сформировались у 5 крыс. Гистологический анализ показал наличие в исследуемых образцах желез в окружении стромальной ткани. Из них: в одном случае на месте трансплантированного фрагмента эндометрия сформировалась киста, в трех случаях сформировались разросшиеся опухолевидные образования, в остальных случаях было или незначительное увеличение фрагментов в размерах или размер оставался без изменений.

У 2 животных в местах трансплантации произошла резорбция ткани эндометрия. Гистологически показано образование фрагментов фиброзной, жировой и мышечной ткани.

Таким образом, формирование эндометриоидных образований подтверждено в 71% случаев. В 29% случаев в местах трансплантации эндометрия формирование структур морфологически или гистологически сходных с эндометриоидными гетеротопиями не произошло.

Эндометриоидная ткань после трансплантации вполне успешно развивалась как на брюшине, так и на брыжейке тонкой кишки. Формирование гетеротопий при трансплантации ткани эндометрия на брыжейку тонкой кишки было подтверждено в 57% случаев, на брюшную стенку – в 50% случаев. В связи с чем, нельзя говорить о каком-либо предпочтении в выборе места трансплантации при хирургическом моделировании эндометриоза. Оно может определяться удобством доступа, стремлением к наименьшей травматизации животного в результате операции.

Выводы

При хирургически индуцированном моделировании эндометриоза на фоне естественного эстрогенного статуса образование эндометриоидных гетеротопий произошло в 30% случаев. Образцы ткани морфологически и гистологически напоминали эндометриоидные разрастания у женщин: содержали железы в окружении стромальной ткани.

Лучшие результаты получены при использовании методики с повышенным уровнем эстрогена. Формирование эндометриоидных образований подтверждено в 71% случаев.

Было показано, что эндометриоидная ткань после трансплантации вполне успешно развивается как на брюшине, так и на брыжейке тонкого кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дощанова А.М., Тулетова А.С., Скакова Р.С. Медицинские аспекты генитального эндометриоза. Вестник КРСУ, 2012; 12(2):51-53.

2. Simoens S. Hummelshoj L.D. Endometriosis cost estimates and methodological perspective. Hum Reprod Update. 2007; 13(4): 395-404.

3. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельева Г.М. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – 1088 с.

4. Grummer R. Animal models in endometriosis research. Hum Reprod Update. 2006; 12(5): 641-649.

SUMMARY

DIFFERENT APPROACHES TO THE SURGICAL ENDOMETRIOSIS MODELING IN RATS

Balashova N.N., assistant researcher
D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology;
3, Mendeleyevskaya Line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation

The article describes the technique of surgically induced endometriosis by transplanting fragments of homologous uterine horn to the abdominal wall and the mesentery in rats.

Keywords: endometriosis, surgical model of endometriosis.

REFERENCES

1. Doschanova A.M., Tuletova A.S., Skakova R.S. Medical aspects of endometriosis. Vestnic KRSU, 2012; 12 (2):51-53 (in Russ.).

2. Simoens S. Hummelshoj L.D. Endometriosis cost estimates and methodological perspective. Hum Reprod Update. 2007; 13(4): 395-404.

3. Gynecology. National leadership. Edited by V.I. Kulakov, I.B. Manukhina, G.M. Savelyev. M.: GEOTAR Media, 2011. – 1088 p.

4. Grummer R. Animal models in endometriosis research. Hum Reprod Update. 2006; 12(5): 641-649.

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА ПОВЕДЕНИЕ СТРЕССИРОВАННЫХ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ

Белых М.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Болотова В.Ц**., к.фарм.н,
доцент каф. фармакологии и клинической фармакологии СПХФА
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: belych.mariya@pharminnotech.com

Изучена ноотропная активность нового производного диэтиламиноэтанола (ФДЭС) на методике «вынужденная гипокинезия». Ноотропный эффект ФДЭС (доза 75 мг/кг) в тесте «открытое поле» сопоставим с действием нооклерина (доза 50 мг/кг).

Ключевые слова: *иммобилизационный стресс, гипокинезия, поведенческие реакции, феназепам, нооклерин.*

Стресс признан неизбежным следствием современной жизни. Он оказывает разрушительное воздействие на психическое и физическое здоровье человека. Длительное пребывание в состоянии стресса приводит к развитию неврозов, психических расстройств [1]. Поэтому поиск и изучение средств, направленных на повышение адаптационных возможностей организма к воздействию острого стресса является актуальным.

Целью исследования явилось изучение влияния нового производного диэтиламиноэтанола на поведение стрессированных аутбредных мышей.

Экспериментальная часть

Работу проводили на 26 белых беспородных мышах самцах, 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.

Объектом исследования было выбрано соединение диэтиламиноэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС), синтезированное на кафедре органической химии СПХФА. Референсными препаратами были выбраны феназепам (Россия, Валента Фармацевтика ОАО) и нооклерин (Россия, Пик-Фарма ООО). ФДЭС (дозы 10 мг/кг и 75 мг/кг), феназепам (доза 25 мг/кг) и нооклерин (доза 50 мг/кг) вводили однократно, перорально за 1 час до начала эксперимента. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквиобъемных количествах.

Острый стресс моделировали с помощью метода «вынужденная гипокинезия». Лабораторных животных по очереди помещали в рестрейнеры (НПК Открытая Наука, Россия) на 12 часов [3]. По истечении указанного времени оценивали влияние стресса на поведение мышей в тесте «Открытое поле» (ОП) (НПК Открытая Наука, Москва, Россия).

В тесте «Открытое поле» каждое животное по одному помещалось в центр поля, после чего включали секундомер на три минуты. Фиксировалось количество пересечений, стойки, заглядывания в норки, дефекация, уринация, груминг. Затем рассчитывали общую двигательную активность (ОДА) как сумму горизонтальных перемещений, заглядываний, стоек и груминга, поисково-исследовательскую активность (ПИА) как сумму стоек и заглядываний, эмоциональную активность (ЭА) (сумма совершенных уринаций и дефекаций). Также по истечении 3 минут проверялась реакция на хлопок и захват, агрессивность (Аг) [4].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета Microsoft Excel с использованием однофакторного дисперсионного анализа.

В тесте «открытое поле» установлено, что в группе животных, которым вводили ФДЭС (доза 10 мг/кг) наблюдали снижение ЭА, ОДА, ПИА ($p<0,05$) и Аг ($p<0,05$) на 100%, 26,5%, 60% и 50% соответственно по сравнению с группой контрольных мышей.

В группе особей, которым перорально вводили ФДЭС (доза 75 мг/кг) достоверно снижаются ОДА ($p<0,05$), ПИА ($p<0,05$), ЭА и Аг на 37%, 80%, 33% и 35% соответственно по сравнению с животными контрольной группы. ФДЭС (доза 75 мг/кг) по эффективности был сопоставим с препаратом сравнения нооклерин (доза 50 мг/кг). Результаты исследований представлены в табл.1.

Таблица 1.

Влияние ФДЭС на поведение мышей в тесте «открытое поле»

Показатели		Препараты				
		Контроль + стресс	**Феназепам + стресс**	**Нооклерин + стресс**	**ФДЭС + стресс**	**ФДЭС + стресс**
Доза, мг/кг		10 мл/кг	25	50	10	75
Кол-во особей в группе		10	4	4	4	4
ОДА	M±m, у.е.	115,6±11,4	4,3±0,2[1]	57,3±6,4[1]	85,0±8,3	72,8±10,2[1]
	% к к-лю	100	3,7	49,6	73,5	63
ПИА	M±m, у.е.	13,8±1,5	1,0±0,2	2,3±0,2[1]	5,5±0,7[1]	2,8±0,3[1]
	% к к-лю	100	7,3	16,7	39,9	20,3
ЭА	M±m, у.е.	1,2±0,2	0	0,8±0,1	0	0,8±0,1
	% к к-лю	100	0	66,7	0	66,7
Аг	M±m, у.е.	2,0±0,2	0	1,5±0,1	1,0±0,3[1]	1,3±0,4
	% к к-лю	100	0	75	50	65

Примечание: [1] – достоверное отличие от контрольной группы ($p<0,05$).

В настоящем исследовании установлено, что у стрессированных животных на фоне острого стресса фармакологический профиль ФДЭС (доза 75 мг/кг) был сопоставим с препаратом сравнения нооклерин (доза 50 мг/кг). В организме деанола ацеглумат и ФДЭС расщепляются с образованием диметил- или диэтиламиноэтанола, которые участвуют в обмене ацетилхолина, глутаминовая кислота оказывает психостимулирующее действие. В последние годы установлено, что янтарная кислота реализует свои эффекты не только как интермедиант различных биохимических циклов, но и как лиганд специфических рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток и сопряженных с G-белками [2, 5].

На фоне острого стресса ФДЭС оказывает церебропротективное, антиастеническое действие на центральную нервную систему мышей.

Выводы

1. Установлена ноотропная доза ФДЭС, которая при однократном пероральном введении мышам составляет 75 мг/кг.

2. Ноотропный эффект ФДЭС (доза 75 мг/кг) в тесте «открытое поле» сопоставим с действием нооклерина (доза 50 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Наймушина А.Г. Психоэмоциональный стресс, Тюмень: Издательство ТюмГНГУ, 2009. – 144 с.

2. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фармацевтический журнал, 2015; 49(9): 24-28.

3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стеценко В.П. Влияние кортиколиберина и белков теплового шока 70 кДа, вводимых в раннем постнатальном периоде, на поведенческие эффекты ноопепта и дилепта у половозрелых крыс. Нейронауки, 2006; №5: 4-9.

4. Щербаков Д.Л. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов и антиокислительную активность при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста, Екатеринбург, 2015. – 168 с.

5. Hamel D., Sanchez M. , Duhamel F. et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2014; 34(2):285-293.

SUMMARY

**EFFECT OF NEW DERIVATIVE OF DIETHYLAMINOETHANOL
ON THE BEHAVIOR OF STRESSED OUTBRED MICE**

Belykh M.A., 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

It was studied nootropic activity of a new derivative of diethylaminoethanole (FDES) by method « forced hypokinesia». Nootropic effect of FDES (dose 75 mg/kg) compares with action of the nooklerine (dose 50 mg/kg) in the test «the open science».

Keywords: immobilization stress, hypokinesia, behavioural reactions, phenazepame, nooklerine.

REFERENCES

1. Naymushina AG. Psycho-emotional stress. TyumenTyumGNGUPublishing, 2009. – 144 p.

2. Okovityi S. V., Rad'ko S. V., and Shustov E. B. Succinate receptore (SUCNR1) as a promising target for pharmacotherapy. Pharmaceutical Chemistry Journal , 2015; 49(9): 24-28(in Russ.).

3. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Stetsenko V.P. Effects of corticoliberin and heat shock proteins 70 kDa administered in early ontogeny on behavioral effects of noopept and dilept in adult rats. Neuroscience, 2006; №5: 4-9 (in Russ.).

4. Tscherbakov D.L. Effect of neurotransmitters on the lipide peroxidation and antioxidant activity during immobilization stress exposure in rats of different ages, Yekaterinburg, 2015. – 168 p.

5. Hamel D., Sanchez M. , Duhamel F. et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2014; 34(2):285-293.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА ПОВЕДЕНИЕ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ

Бергалиев А.М., студ. 3 курса
Руководитель: **Болотова В.Ц**., канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
Фармацевтический техникум,
197198, Санкт-Петербург, Татарский переулок, дом 12-14, Российская Федерация

E-mail: arman-bergaliev@yandex.ru

Изучена ноотропная активность нового производного диэтиламиноэтанола (ФДЭФ) в тесте «открытое поле». Ноотропный эффект ФДЭФ (доза 75 мг/кг) сопоставим с действием холина альфосцерат (300 мг/кг).

Ключевые слова: *открытое поле, производное диэтиламиноэтанола, пирацетам, деанола ацеглумат, цитиколин, холина альфосцерат*.

Одной из важных групп современных лекарственных препаратов для лечения нарушений памяти являются ноотропные средства. Отличительной чертой данных препаратов является их модулирующий эффект на нейромедиаторные процессы в головном мозге [1-3].

Целью настоящего исследования является изучение влияния производного диэтиламиноэтанола на поведение беспородных мышей.

Экспериментальная часть

Работа выполнена на 60 белых беспородных мышах самцах массой тела 22-27 г. 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.

Объектом исследования было выбрано соединение диэтиламиноэтанола с двумя молекулами фумаровой кислоты (ФДЭФ), синтезированное на кафедре органической химии СПХФА. Референсные препараты – деанола ацеглумат (Нооклерин, Пик-Фарма ООО, Россия), пирацетам (Органика, Россия), цитиколин (Феррер Интернасьональ, С.А., Испания), холина альфосцерат (ООО «Артлайф», Россия). ФДЭФ (75 мг/кг), пирацетам (200 мг/кг), цитиколин (500 мг/кг), холина альфосцерат (300 мг/кг) и деанола ацеглумат (50 мг/кг) вводили однократно, перорально за 1 час до начала эксперимента. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквиобъемных количествах.

Оценку фармакологических эффектов препаратов проводили в тесте «Открытое поле» (НПК Открытая Наука, Москва, Россия) [4,5] .

В тесте «Открытое поле» животные по одному помещались в центр поля, после чего включали секундомер на три минуты. Фиксировалось количество пересечений, стойки, заглядывания в норки, дефекация, уринация, груминг. Рассчитывали общую двигательную активность (ОДА) как сумму горизонтальных перемещений, заглядываний в норки, стоек и груминга, поисково-исследовательскую активность (ПИА) как сумму стоек и заглядываний, эмоциональную активность (ЭА) (сумма совершенных уринаций и дефекаций) и агрессивность (А) (сумма баллов реакции на хлопок и захват).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета Microsoft Excel с использованием однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Влияние ноотропных препаратов на поведение мышей в тесте «Открытое поле»

№ п\п	Препараты	Показатели, у.е.			
		ОДА	ПИА	ЭА	Аг
1.	Контроль	80,5±14,5	9,1±1,8	2,7±0,5	0,6±0,2
2.	Деанола ацеглумат	148,6±24,4[1]	13,4±2,8	0,6±0,6[1]	1,8±0,9
3.	Пирацетам	99,0±23,3	9,4±3,6	1,2±0,4	0,2±0,2

№ п\п	Препараты	Показатели, у.е.			
		ОДА	ПИА	ЭА	Аг
4.	Холина альфосцерат	88,8±14,8	8,8±1,6	1,0±0,3[1]	0,8±0,2
5.	Цитиколин	141,8±17,5[1]	10,2±2,5	0,8±0,4[1]	0,2±0,2
6.	ФДЭФ	105,2±12,3	8,0±3,4	2,4±0,7	1,0±0,4

Примечание: [1] – различия достоверны по сравнению с группой контроля, $p<0,05$; [2] – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей холина альфосцерат, $p<0,05$.

У животных, получавших ФДЭФ, наблюдали увеличение ОДА и Аг на 31% и 66% соответственно, снижение ПИА и ЭА на 12% и 11% соответственно по сравнению с животными контрольной группы.

Учитывая сходство в эффектах с холина альфосцератом можно предположить, что фармакологический эффект ФДЭФ опосредуется через усиление синтеза ацетилхолина в ЦНС, прекурсором которого является диэтиламиноэтанол. Фумаровая кислота, может выступать как в качестве интермедиата цикла трикарбоновых кислот, так и в качестве агониста специфических рецепторов [1].

Вывод

Ноотропный эффект ФДЭФ (доза 75 мг/кг) при однократном пероральном введении мышам сопоставим с действием холина альфосцерат (300 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко В.Н., Уйба Б.В. Очерки спортивной фармакологии. Т.4. Векторы фармакопротекции / Под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба – СПб.: Изд-во Айсинг, 2014. – 296 с.

2. Путилина М.В. Современные представления о ноотропных препаратах. Лечащий врач: журнал для практикующего врача, 2006; № 5:10-14.

3. Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию. РМЖ, 2007; №24: 1846.

4. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice. Characterization Using Behavioral Tests (Neuromethods). Vol. II/ Ed. T.D. Gould – NY: Humana Press, 2009. – 336 p.

5. Sestakova N., Puzserova A., Kluknavsky M., Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. Interdisciplinary Toxicology, 2013; 6(3): 126-135.

SUMMARY

**THE EFFECT OF DERIVATIVE DIETILAMINOETANOL
ON THE BEHAVIOR OF OUTBRED MICE**

Bergaliev A.M. 3th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy; Pharmaceutical College
12-14, Tatarsky lane, St. Petersburg, 197198, Russian Federation

Nootropic activity was studied of new derivative of dietilaminoetanol (FDEP) in the test “Open field”. Nootropic effect FDEF (dose 75 mg/kg) was comparable to the effect of choline alfoscerate (300 mg/kg).

***Keywords**:* open field, derived dietilaminoetanola, piracetam, nooclerin, citicoline, choline alfoscerate.

REFERENCES

1. Karkishchenko.V.N., Uiba B.V. Essays sports pharmacology. Vol. 4. Vectors of Pharmacopoeia /Ed. N. N. Karkishchenko, V. V. Uiba. – SPb.: Publishing house of Icing, 2014. – 296 p.

2. Putilina M. V. Modern representations about a nootropic drugs.Doctor: the Magazine for practitioners, 2006; №5: 10-14 (in Russ.).

3. Titova N. In. The modern view of nootropic therapy. Russian Medical J. 2007; №24:1846 (in Russ.).

4. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice. Characterization Using Behavioral Tests (Neuromethods). Vol. II/ Ed. T.D. Gould – NY: Humana Press, 2009. – 336 p.

5. Sestakova N., Puzserova A., Kluknavsky M., Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. Interdisciplinary Toxicology, 2013; 6(3): 126-135.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ

Бердюкова О.Д., студ. 3 курса
Руководитель: **Болотова В.Ц**., канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Изучено влияние на физическую работоспособность производного диэтиламиноэтанола (СДЭС) в тесте «вынужденное плавание». Актопротекторная активность СДЭС (10 мг/кг) превышает действие адамантилбромфениламина (доза 50 мг/кг).

Ключевые слова: *производное диэтиламиноэтанола, этилтиобензимидазола гидробромид, адамантилбромфениламин, актопротекторная активность.*

Для повышения физической работоспособности в общемедицинской практике, военной медицине, медицине экстремальных состояний, широко применяются фармакологические средства. Наибольший интерес представляют адаптогены различного происхождения, общетонизирующие средства и антигипоксанты (в том числе интермедиаты цикла трикарбоновых кислот). Конечным результатом механизма действия их является нормализация энергетического баланса клетки, снижение интенсивности окислительных процессов в тканях и организме в целом, за счет этого происходит экономия резерва кислорода и АТФ, позволяющая повышать работоспособность в условиях избыточных физических нагрузок [2,3,5]. Одним из широко используемых антигипоксантов является янтарная кислота, которая реализует свои эффекты не только как интермедиат различных биохимических циклов, но и как лиганд специфических рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток и сопряженных с G-белками [4].

Целью исследования стало изучение влияния сукцинатсодержащего производного диэтиламиноэтанола на физическую работоспособность мышей.

Экспериментальная часть

Работа выполнена на 40 белых беспородных мышах самцах массой 22-27 г. 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.

Объектом исследования было выбрано соединение диэтиламиноэтанола с двумя молекулами янтарной кислоты (СДЭС), синтезированное на кафедре органической химии СПХФА, а референсными препаратами – этилтиобензимидазола гидробромид (Метапрот, АнвиЛаб, Россия) и адамантилбромфениламин (Ладастен, ЗАО Фармацевтическая фирма ЛЕККО, Россия). СДЭС (10, 75 и 600 мг/кг), этилтиобензимидазола гидробромид (50 мг/кг) и адамантилбромфениламин (50 мг/кг) вводили однократно перорально за 1 час до начала эксперимента. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквиобъемных количествах.

Для оценки физической работоспособности животных использовали стандартный тест «вынужденное плавание» с нагрузкой (ОП) [6]. Для его проведения лабораторным животным в области крестца к шкуре прикрепляли груз 7,5% от массы тела животного, что позволяет изучить смешанный (аэробно-анаэробный) порог физической работоспособности.

Исследование проводили в стандартных условиях (утренние часы, обычный уровень освещения). Животные накануне исследования на ночь оставлялись без корма при свободном доступе к воде.

Температуру воды измеряли за 30 минут до начала исследования; на момент исследования она составляла 15^0С. Высота уровня воды в бассейне была 35-40 см, расстояние от кромки бассейна до уровня воды

не меньше 10 см во избежание выпрыгивания животного.

После взвешивания животным зондом перорально вводили расчетную дозу раствора исследуемого препарата. За 15-20 минут до начала тестирования работоспособности (для сглаживания возможной стресс-реакции) фиксировали подобранный груз.

При начале исследования мышей без резких движений погружали в воду бассейна, секундомер включали при первых плавательных движениях. Критерием прекращения плавания (остановки секундомера) являлись погружение животного на дно бассейна без плавательных движений более чем на 1 минуту, а также появление пузырьков вытесняемого из легких воздуха.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Microsoft Excel (модули «Описательная статистика», «Однофакторный дисперсионный анализ»).

В тесте «вынужденное плавание» установлено, что в группе мышей, которым вводили СДЭС в дозах 10 и 75 мг/кг наблюдали увеличение продолжительности плавания на 71% и 87% соответственно, но в дозе 600 мг/кг СДЭС происходило снижение работоспособности на 14% по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1.

Продолжительность плавания мышей в тесте «Вынужденное плавание»

№ п\п	Препараты	Доза, мг/кг	Продолжительность плавания, мин
1.	Контроль	-	217,5±24,2
2.	Этилтиобензимидазола гидробромид	50	214,4±15,2
3.	Адамантилбромфениламин	50	293,6±40,4
4.	СДЭС	10	373±30,9[2]
5.	СДЭС	75	405,8±62,5[1]
6.	СДЭС	600	186,4 ±23,0[1]

Примечание: [1] – достоверные различия ($p<0,05$) по сравнению с группой этилтиобензимидазола гидробромида; [2] – достоверные различия ($p<0,005$) по сравнению с группой адамантилбромфениламина.

По сравнению с этилтиобензимидазола гидробромидом и адамантилбромфениламином эффект СДЭС был более выражен, особенно при введении его в дозе 75 мг/кг. Возможно, этот эффект обусловлен в определенной мере янтарной кислотой, входящая в состав препарата, которая является одним из ключевых субстратов цикла Кребса.

Выводы

1. Установлены эффективные актопротекторные дозы СДЭС при однократном введении, которые находятся в диапазоне доз 10-75 мг/кг.

2. При однократном введении актопротекторная эффективность СДЭС превосходит таковую у этилтиобензимидазола гидробромида и адамантилбромфениламина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Оковитый С.В. Очерки спортивной фармакологии. Т.2. Векторы фармакопротекции. – СПб.: Изд-во Айсинг, 2014. – 448 с.

2. Лызиков А. Н., Питкевич Э. С., Мельник С. Н.. Перспективы клинического применения антигипоксанта «Бемитил». Проблемы здоровья и экологии, 201; №1(27):7-14.

3. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фармацевтический журнал, 2015; 49(9): 24-28.

4. Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. Фармакология спорта. – Киев: Олимпийская литература, 2009. – 640 с.

5. Hamel D., Sanchez M. , Duhamel F. et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2014; 34(2): 285-293.

6. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. European Journal of Pharmacology, 1978; 47: 379-391.

SUMMARY

**THE EFFECT OF DERIVATIVE DIETILAMINOETANOL
ON PHYSICAL PERFORMANCE OUTBRED MICE**

Burdyukova.O.D., 3d year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

In this article were shown the influence derivative dietilaminoetanola (SDES) on physical performance in the test "forced swimming". Actoprotective activity SDES (10 mg/kg) was exceeded the effect of of ladasten (dose 50 mg/kg).

Keywords: forced swimming, a derivative dietilaminoetanol, metaplot, ladasten, actoprotective activity.

REFERENCES

1. Karkishchenko N.N., Uiba V. V., KarkishchenkoV.N., Shystov E.B., Kotenko K.V., Okovity S.V. Essays sports pharmacology. Vol. 2. Vectors of Pharmacopoeia – SPb.: Publishing house of Icing, 2014. – 448 p.

2. Lyzikov A. N., Pitkevich E. S., Melnik S. N. Prospects clinical use of antihypoxant «Bemithyl». Probles of health and ecology, 2011; №1(27): 7-14 (in Russ.).

3. Okovity S.V., Radko S.V., Shustov E.B. Succinate receptors (SUCNR1) as a promising target of pharmacotherapy. Chemical pharmaceutical journal, 2015; 49(9): 24-28 (in Russ.).

4. Gorchakova N.A., Gudivok I.S., Gunina L.M. Pharmacology of sport. – Kiev: Olympic literature, 2009. – 640 p.

5. Hamel, D., Sanchez M. , Duhamel, F., et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key factors in postcerebral neonatal hypoxia-ischemia recovery. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2014; 34(2): 285-293.

6. Porsolt R. D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: new model sensitive to antidepressant treatment. European Journal of Pharmacology, 1978; 47: 379-391.

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ГИДРОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И НАСТОЕК ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ МАТРИЧНЫХ ПОДСНЕЖНИКА ВОРОНОВА (*GALANTHUS WORONOWII* LOSINSK.) И БЕЛОСНЕЖНОГО (*GALANTHUS NIVALIS* L.)

Боков Д.О.[1,2], асп. 2 года обучения

Руководитель: **Самылина И.А.[1]**, докт. фарм. наук, член-корр. РАН, проф.

1 – Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

2 – ФГБНУ «НИИ питания», 109240, г. Москва, Устьинский проезд, дом 2/14, Российская Федерация

E-mail: fmmsu@mail.ru

В настоящей статье представлены результаты исследования по определению гидрофильных биологически активных соединений в двух видах подснежника – подснежника Воронова (*Galanthus woronowii* Losinsk.) и белоснежного (*Galanthus nivalis* L.).

Ключевые слова: *Galanthus woronowii*, *Galanthus nivalis*, *гидрофильные БАС.*

В гомеопатической фармации нашли применение два вида подснежников – подснежник Воронова (*Galanthus woronowii* Losinsk.) [1] и подснежник белоснежный (*Galanthus nivalis* L.) [2]. Гомеопатическое лекарственное растительное сырьё (ГомЛРС) подснежников служит для изготовления настоек гомеопатических матричных (НГМ), которые используются для изготовления препаратов для лечения заболеваний нервной системы [3].

НГМ подснежников представляют собой жидкие водно-спиртовые вытяжки из ГомЛРС, которые получают способом мацерации по методу 3 ОФС «Настойки гомеопатические матричные». Содержание спирта в настойке составляет около 43 % (м/м) [4].

В цели настоящего исследования входило изучение гидрофильного комплекса БАС, характерных для ГомЛРС двух видов подснежника.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись образцы ГомЛРС, собранные весной 2015 г. в Ботаническом саду Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, и НГМ, приготовленные на их основе.

Для проведения качественных реакций готовили водные извлечения из ГомЛРС подснежника Воронова и белоснежного: 10 г измельчённого сырья, растёртого в ступке до кашицеобразного состояния, помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, заливали 50 мл воды очищенной. Колбу помещали в ультразвуковую ванну на 15 мин. Извлечение фильтровали через складчатый бумажный фильтр. С полученными извлечениями проводили качественные реакции на основные группы БАС, включенные в ГФ XIII изд. [5], а также применяемые в фармакогностической практике.

Для определения солей алкалоидов к НГМ и извлечениям из ГомЛРС прибавляли несколько капель 1 % раствора кремневольфрамовой кислоты, появлялась муть, переходящая в хлопьевидный осадок (алкалоиды).

Для подтверждения наличия в анализируемых объектах свободных углеводов использовалась качественная реакция на восстанавливающие сахара по Бертрану с реактивом Фелинга, выпадал оранжево-красный осадок закиси меди (свободные сахара).

После прибавления избытка спирта 96 % к НГМ и извлечению из ГомЛРС появлялись хлопьевидные сгустки, выпадающие в осадок при стоянии (полисахариды). Объём осадка с пробами НГМ был значительно меньше, чем с пробами водных извлечений из ГомЛРС подснежников.

Присутствие флавоноидов в НГМ и ГомЛРС было подтверждено с раствором алюминия хлорида и цианидиновой реакцией.

При добавлении к НГМ и водному извлечению из ГомЛРС 1% раствора нингидрина и последующем нагревании появлялось сине-фиолетового окрашивание (аминокислоты).

Реакция пенообразования была положительна для НГМ и извлечения из ГомЛРС двух видов подснежника (сапонины).

Для определения дубильных веществ использовали специфическую реакцию осаждения желатином (1 % раствор желатина на 10 % растворе натрия хлорида). Появления хлопьевидного осадка или мути, исчезающих при добавлении избытка желатина не наблюдалось (отсутствие дубильных веществ). Также отрицательный результат реакции наблюдался при добавлении раствора квасцов железоаммониевых (ЖАК). Результаты фитохимического анализа гидрофильных БАС представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Гидрофильные БАС ГомЛРС, НГМ двух видов подснежника

Группа гидрофильных БАС		Используемый реактив	Гом ЛРС подснежника		НГМ подснежника	
			Воронова	белоснежного	Воронова	белоснежного
			Наблюдаемый эффект реакции			
Соли алкалоидов		1 % р-р кремневольфрамовой кислоты	+	+	+	+
			муть, переходящая в хлопьевидный осадок			
Углеводы	моносахариды	Реактив Фелинга	+	+	+	+
			оранжево-красный осадок			
	полисахариды	95% спирт этиловый	++	++	+	+
			хлопьевидный осадок			
Аминокислоты		Нингидриновый реактив	+	+	+	+
			сине-фиолетовое окрашивание			

Группа гидрофильных БАС	Используемый реактив	Гом ЛРС подснежника		НГМ подснежника	
		Воронова	белоснежного	Воронова	белоснежного
		Наблюдаемый эффект реакции			
Гликозиды флавоноидов	95 % спирт, Mg, HCl;	+	+	+	+
		красное окрашивание			
	Спиртовой 1% р-р $AlCl_3$	+	+	+	+
		жёлто-зелёное окрашивание			
Сапонины	Реакция пенообразования	+	+	+	+
		формирование стойкой пены			
Дубильные вещества	Осаждение желатином	–	–	–	–
		муть не появляется			
	ЖАК	–	–	–	–
		отсутствие окрашивания			

Выводы

Гомеопатическое лекарственное растительное сырье и настойки гомеопатические матричные двух видов подснежника содержат богатый комплекс гидрофильных биологически активных веществ, в числе которых присутствуют соли алкалоидов, углеводы (моносахариды, полисахариды), аминокислоты, сапонины и гликозиды флавоноидов. Указанные соединения обуславливают весь спектр фармакологических эффектов, который характерен для гомеопатических препаратов на основе подснежников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перечень простых (однокомпонентных) гомеопатических лекарственных средств, разрешенных к применению в соответствии с приказом Минздравмедпрома РФ от 29.11.1995 г. № 335 (Приложение № 2).

2. Homoepathic Pharmacopoeia of the United States. – Revision Service. – T. 1: December 1988 – December 1990; T. 2: December 1989 – June 1990.

3. Боков Д.О., Самылина И.А. Химический состав и применение в медицине подснежника. Материалы III науч.-практ. конф. «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения. Сеченовский вестник, 2015; №1 (19).: 78-79.

4. ОФС «Настойки гомеопатические матричные»

5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII. Фармакопея. Федеральная электронная медицинская библиотека Министерство здравоохранения Российской Федерации [Офиц. сайт]. URL: http://femb.ru/feml (Дата обращения: 25.01.15).

SUMMARY

HYDROPHILIC FRACTION COMPOSITION IN HOMEOPATHIC MEDICINAL PLANTS AND HOMOEOPATHIC MOTHER TINCTURES OF VORONOV'S SNOWDROP (*GALANTHUS WORONOWII* LOSINSK.) AND COMMON SNOWDROP (*GALANTHUS NIVALIS* L.)

Bokov D.O., 2nd year postgraduate student

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

8, street Trubetskaya St., Moscow 119991

This article presents research data concerning hydrophilic biologically active compounds in two types of snowdrop species – Voronov's snowdrop (*Galanthus woronowii* Losinsk.) and common snowdrop (*Galanthus nivalis* L.).

Keywords: *Galanthus woronowii*, *Galanthus nivalis*, hydrophilic biologically active compounds.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII. Pharmacopeia. Federal electronic medical library of the Ministry of Health of the Russian Federation [official. site]. URL: http://femb.ru/feml (Date of access: 01.25.15).

2. A list of simple (one-component) homeopathic medicines authorized for use in accordance with the order № 335 of the Health Ministry of the Russian Federation in 29.11.1995 (Appendix number 2).

3. Homoepathic Pharmacopoeia of the United States. – Revision Service. – T. 1: December 1988 – December 1990; T. 2: December 1989 – June 1990.

4. General pharmacopoeial monograph "Homeopathic mother tinctures".

5. Bokov D.O., Samylina I.A. Chemical composition of snowdrop and it's use in medicine. Materials of III scientific-practical. Conf. «Modern aspects of the use of plant raw materials and raw materials of natural origin. Sechenovskiy vestnik. – 2015. – №1 (19).

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ТИМЬЯНА МУГОДЖАРСКОГО

Болатов А.К., студ. 2 курса; Касымбаев А.А., интерн;
Кудайберген М., студ. 5 курса; Нургалиев Ж., студ. 2 курса
Руководитель: **Сейтембетова А.Ж.**, докт. хим. наук, проф.
АО «Медицинский университет Астана»
010000, Астана, ул. Бейбитшилик, 49, Казахстан

E-mail: kazbekova_mua@mail.ru

Проведено сравнительное изучение гепатопротекторной активности *in vivo* экстракта тимьяна мугоджарского (*Thymus×mugodzharicus* Klokov& Des.-Shost.) в группе животных при интоксикации тетрахлорметаном.

Ключевые слова: *гепатопротекторная активность, тимьян мугоджарский, in vivo, биохимические показатели, Thymus×mugodzharicus.*

Одним из определяющих факторов патологии организма является состояние антиоксидантной системы, которая зависит от уровня эндогенных антиоксидантов [1]. Интерес представляет вопрос сравнительного анализа между данными изучения гепатопротекторного и антиоксидантного свойства растительного объекта *in vivo* и *in vitro*, поэтому в наших опытах изучены данные при интоксикации тетрахлорметаном с результатами экспериментов оценки антиоксидантной активности *in vitro.*

Целью работы явилось экспериментальное исследование возможности применения экстракта тимьяна мугоджарского в качестве фитопрепарата с гепатопротекторной активностью. Экстракт тимьяна мугоджарского разработан АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда) под руководством академика НАН РК, д.х.н., профессора Адекенова С.М. Работа выполнена при поддержке образовательного проекта «Академическая программа SANTO».

Экспериментальная часть

Гепатопротекторная активность изучалась в экспериментах на крысах in vivo. Токсический гепатит (ТГ) моделировали внутрибрюшинным введением 50% масляного раствора CCl_4 в дозе 4 мл/кг однократно. Далее животным в опытных группах ежедневно в течение 7 дней через зонд в желудок вводили субстанцию изучаемого объекта. В качестве референтного препарата применяли карсил. Для первичной оценки гепатопротекторной активности выполнен скрининг на выживаемость крыс, изменение массы тела и коэффициента массы печени. В работе выполнены биохимические анализы ткани печени и крови крыс с ТГ (АЛТ, АСТ, ЩФ) с помощью набора реактивов фирмы «Витал Диагностикс СПб» (Санкт-Петербург). Уровень перекисных процессов исследовали биохимическим методом по определению концентрации веществ, реагирующих с 2-ТБК [2]. Все эксперименты проводили в трехкратной повторности. Антиоксидантная активность (АОА) экстракта тимьяна мугоджарского определена методом изучения же-

лезо-восстанавливающего потенциала FRAP-методом (Ferric Reducing Antioxidant Power assay). Определение антирадикальной активности (АРА) выполнено ингибированием реакции 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикала анализируемым экстрактом тимьяна мугоджарского.

Для сравнительной оценки эффективности гепатозащитного действия флавоноида пиностробина, экстракта тимьяна мугоджарского и карсила были рассчитаны средние значения коэффициентов гепатопротекции с учетом всех биохимических показателей. Исходя из среднего процента гепатозащитной активности следует, что наибольшей эффективностью в условиях $CC1_4$-интоксикации обладают карсил и природный флавоноид пиностробин.

Так, согласно полученным данным, группа животных после интоксикации отличается от интактной группы по всем биохимическим показателям. Достоверное отличие АлАт, АсАт, коэффициента де Ритиса отражает картину цитолиза гепатоцитов, а разница в активности ЩФ показывает степень холестаза, в свою очередь увеличение количества малонового диальдегида (МДА) указывает на усиление перекисных процессов в организме. В ответ на увеличение процессов ПОЛ реагирует система антиоксидантной защиты, что следует из факта увеличения активности каталазы. Указанные отличия группы крыс с токсическим гепатитом (ТГ) от интактных (И) доказывают острое токсическое поражение печени крыс в эксперименте. Скрининговые показатели первичной оценки гепатозащитного действия экзогенных веществ были соизмеримы с литературными данными [2]. Количество погибших животных в группе с токсическим гепатитом составило 10 %.

Таблица 1.

Биохимические показатели при тетрахлорметановом гепатите

Группа	АлАт	АсАт	ЩФ	МДА	Каталаза	Коэф. де Ритиса
	мкмоль/л*ч		нмоль/(л*с)	мкмоль/л	мкат/л	АСТ/АЛТ
И	1,17±0,01	1,09±0,11	1313,6±10,12	1,94±0,02	0,23±0,01	0,95±0,01
Т	3,13±0,02	1,48±0,15	2489,4±22,17	3,23±0,01	0,32±0,03	0,48±0,01
П	1,29±0,01	1,00±0,09	1997,9±10,21	2,37±0,03	0,28±0,02	0,77±0,02
К	1,26±0,01	0,90±0,07	1593,6±11,12	2,21±0,01	0,31±0,03	0,73±0,01

После введения флавоноида достоверное отличие АлАт, АсАт, коэффициента де Ритиса, ЩФ в группах пиностробина (П) и карсила (К) в сравнении с ТГ, а АсАт и ЩФ достоверно отличаются. Таким образом, данное сравнение показывает эффективность действия флавоноида П и гепатопротектора карсила. В частности, выявлено достоверное снижение количества МДА сыворотки, гомогенатов мозга и печени в случае применения П и К в соответствующих группах по сравнению с группой ТГ, что указывает на антиоксидантный механизм действия гепатопротекторов. Активность каталазы во всех группах достоверно отличается от группы животных, перенесших интоксикацию тетрахлорметаном. Биохимические показатели при применении флавоноида по всем показателям достоверно отличались от карсила, а по активности АлАт, количеству МДА и коэффициента де Ритиса данные практически сравнимы с параметрами на фоне гепатопротектора К.

На основании анализа данных по оценке АОА следует, что экстракт тимьяна мугоджарского обладает АОА, но при этом уступает эффекту аскорбиновой кислоты. Содержание полифенольных соединений в данном экстракте выполнено по методике с применением реактива Фолин-Чокальтеу. Впервые FRAP-методикой выявлена АОА экстракта тимьяна мугоджарского, для которого наблюдается зависимость АОА от концентрации, что указывает на механизм ингибирования перекисных процессов in vitro. Также с применением 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикала была определена АРА экстракта тимьяна мугоджарского, в качестве вещества-сравнения применен бутилгидроксианизол (ВНА). Установлена зависимость антирадикального эффекта экстракта в условиях эксперимента от концентрации исследуемого объекта.

Вывод

Определена антиоксидантная активность экстракта тимьяна мугоджарского, обусловленная содержанием полифенолов в исследованном объекте растительного происхождения. Выраженная гепатопротекторная активность флавоноида пиностробина открывает возможность исследования гепатопротекторного свойства тимьяна мугоджарского in vivo.

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотопуп Н.С., Кожокарь О.В., Саркисян Л.С., Телякова Е.И. Выбор адекватных моделей при исследовании антиоксидантной активности веществ: Успехи современного естествознания. 2014; 8: 32.

2. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф., Мазко О.Н., Золовкина А.Г., Смирнов Т.И., Волобой Н.Л., Щербаков Ю.Н. Сравнительная оценка гепатопротекторной и антиоксидантной активности экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого и его смесей с энтеросорбентами: Фундаментальные исследования. 2012; 10(2):393-396.

3. Клебанов Г.И. Антиоксидантная активность, методы исследования: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колороктологии. 2001; 11(4):109.

4. Deepshikha Gupta. Methods for Determination of Antioxidant Capacity: A Review: International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2015; 6(2): 546-566.

5. Есауленко А.А. Гепатопротекторные свойства и метаболические эффекты липофильных продуктов растительного происхождения в эксперименте. Дисс. на соискание … докт. биол. наук, Краснодар, 2014, 277 с.

SUMMARY

**STUDYING OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITIE
OF EXTRACTS OF THYMUS MUGODZHARICUS**

**Bolatov A., 2th year student; Kasimbaev A., intern;
Kudaibergen M., 5th year student; Nurgaliev Zh., 2th year student**
Astana medical university;
49, Beybitshilic str. Astana, Kazakhstan, 010000

Determined the antioxidant activity of the extract of thymus Mugodzharicus due to the content of polyphenols in the studied object of vegetable origin. Severe hepatoprotective activity pinostrobina opens the possibility of studying the properties of thymus Mugodzharicus hepatoprotective *in vivo*.

Keywords: antioxidant and hepatoprotective activity, thymus mugodzharicus.

REFERENCES

1. Zolotopup N.S., Kozhokar O.V., Sarkisyan L.S., Telyakova E.I. Selection of appropriate models in the study of the antioxidant activity of substances: Advances in Current Natural Sciences. 2014; 8: 32.

2. Dvornikova L.G., Turetskova V.F., Mazko O.N., Zolovkina A.G., Smirnov I.V., Voloboi N.L., Shcherbacov Y.N. Comparative Analysis of Hepatoprotective Activity of Corn Silk Extract and its Mixtures wits Sorbents: Fundamental Research. 2012; 10(2): 393-396.

3. Klebanov G.I. Antioxidant activity, methods of research: Antioxidant activity, methods of research: Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2001; 11(4):109.

4. Deepshikha Gupta. Methods for Determination of Antioxidant Capacity: A Review: International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2015; 6(2): 546-566.

5. Esaulenko A.A. Hepatoprotective properties and metabolic effects of the lipophilic products of vegetable origin in the experiment. Diss. on competition ... Doctor. biol. sciences, Krasnodar,2014, 277 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ ТОРФОВ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

**Братишко К.А., студ. 3 курса; Бочарова К.А., студ. 2 курса;
Слезко И.П., студ. 2 курса; Курманов А.Д., студ. 4 курса**
Руководитель: **Зыкова М.В.**, канд. фарм. наук, доцент кафедры химии
Сибирский государственный медицинский университет,
634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, Российская Федерация

***E-mail**:* Kr-1295@mail.ru

Исследованы оптические свойства гуминовых кислот (ГК) из четырех различных верховых видов торфа Томской области, полученных двумя способами, методом флуоресцентной спектроскопии. Показана целесообразность использования флуоресцентного анализа при разработке показателей идентификации ГК торфа с целью рекомендации их в качестве природного источника получения фармакологических препаратов.

***Ключевые слова**: гуминовые кислоты, торф, флуориметрия.*

Гуминовыми кислотами называют смесь органических веществ – продуктов биохимической трансформации отмерших частей растений, извлекаемых из каустобиолитов растворами щелочных металлов, и представляющих собой группу аморфных конденсированных гетерофункциональных поликарбоновых кислот с относительно высокой молекулярной массой. По данным литературы, ГК обладают широким профилем биологической активности: противовоспалительной, антиоксидантной, гепатопротектокторной, иммуномодулирующей и др. [1]. Но не смотря на это, ценнейший по биологической активности природный источник, не применяется в медицине. Причиной тому является то, что на сегодняшний день не существует определенных критериев оценки подлинности и качества ГК торфа ввиду сложности их химического строения. Поэтому, разработка диагностических показателей ГК, позволяющих уверенно идентифицировать изучаемые вещества – актуальная проблема современного химико-фармакологического исследования ГК торфов [2]. По литературным данным [3, 4], ГК способны обладать способностью к флуоресценции, к тому же флуоресцентный анализ является достаточно экспрессным и чувствительным методом. Таким образом, целью работы является исследование флуоресцентных свойств ГК торфа Томской области различного генеза, и оценка возможности использования данного метода как одного из показателей для идентификации ГК торфа.

Экспериментальная часть

Для исследования ГК отобрано четыре (табл. 1) репрезентативных для Томской области вида верхового торфа с болотного массива юго-восточных отрогов Васюганского болота. Извлечение ГК из торфа проводили раствором пирофосфата натрия (пирофосфатные – **ГК*п***) или раствором гидроксида натрия (щелочные – **ГК*щ***). Содержание ГК в торфе определяли гравиметрически. Для флуоресцентной спектроскопии образцы растворяли в фосфатном буфере с pH=6,86. Регистрацию спектров возбуждения флуоресценции 0,0004%-ых растворов проводили на флуориметре ФЛЮОРАТ-02 ПАНОРАМА в стандартных кюветах для флуориметрии, с шагом 1 нм при $\lambda_{возб}$=270,310 и 355 нм. Спектры возбуждения фиксировали при $\lambda_{рег}$=450 нм. [4]. Определяли положение максимума флуоресценции.

Таблица 1.

Общая характеристика видов торфа Томской области

Вид торфа, шифр	Степень разложения, %	Зольность, %	Содержание ГК на органическую массу, %
Верховой сфагново-мочажинный, **ГК-1**	5-10	2,8	ГК*щ*-1 = 6,5 **ГК*п*-1** = 3,1
Верховой сосново-сфагново-пушицевый, **ГК-2**	30-35	7,2	ГК*щ*-2 = 31,4 **ГК*п*-2** = 13,2
Верховой магелланикум, **ГК-3**	10-15	2,7	ГК*щ*-3 = 16,9 **ГК*п*-3** = 4,2
Верховой фускум торф, **ГК-4**	5-10	2,6	ГК*щ*-4 = 13,3 **ГК*п*-4** = 3,9

Типичный спектр испускания флуоресценции исследуемых ГК представляет собой широкую полосу от 270 до 700 нм с максимумом в районе 340-360 нм. Положение максимума (табл. 2) флуоресценции зависит от длины волны возбуждающего света (λ_{ex}), что свидетельствует о наличии нескольких флуорофорных

групп в составе ГК торфа [3, 4]. В целом, флуоресцентные спектры всех образцов ГК имеют одинаковую форму кривой светопоглощения, что может свидетельствовать о наличии общего принципа их построения. Для исследуемых ГК наблюдается так называемый «синий сдвиг» максимума флуоресценции [3, 4], что может быть обусловлено возбуждением на 310 нм дополнительных групп флуорофоров и хромофоров. Это означает, что максимум флуоресценции сдвигается в более коротковолновую область спектра при увеличении длины волны возбуждения в определенном интервале.

Таблица 2.

**Величина «синего сдвига» спектров испускания ГК
и знаения сдвигов положения максимума флюоресценции**

Образцы	«Синий сдвиг»		Положение максимума флуоресценции λmax, нм		
	Δ1, нм	Δ2, нм	λ_{ex} 270нм	λ_{ex} 310 нм	λ_{ex} 355 нм
ГК-1щ	14	102	361	347	449
ГК-1*п*	0	90	360	360	450
ГК-2*щ*	14	57	361	347	404
ГК-2*п*	13	58	360	347	405
ГК-3щ	49	58	298	347	405
ГК-3*п*	49	58	298	347	405
ГК-4щ	13	107	360	347	454
ГК-4*п*	13	58	360	347	405

«Синий сдвиг» можно охарактеризовать двумя параметрами Δ1 и Δ2, обозначающими сдвиг максимума флуоресценции λmax при возбуждении на 310 нм относительно максимума флуоресценции при возбуждении на 270 и 355 нм соответственно: $\Delta1=\lambda_{max}(270)-\lambda_{max}(310)$ и $\Delta2=\lambda_{max}(355)-\lambda_{max}(310)$. Из табл. 2 видно, что величина «синего сдвига» спектров испускания ГК находится в диапазоне типичных значений величины «синего сдвига» для ГК природного происхождения [3, 4]. Также отмечено, что для пирофосфатных ГК наблюдается сдвиг максимума флуоресценции в более длинноволновую область спектра, относительно максимума флуоресценции щелочных ГК, это может быть связано с увеличением степени ароматичности и поликонденсации макромолекул ГК, полученных пирофосфатной экстракцией [5].

Вывод

Таким образом, исследуемые ГК торфа обладают сходным характером спектров испускания флуоресценции, в результате чего можно заключить, что спектры поглощения ГК могут быть характеристическим показателем для их идентификации (максимум флуоресценции 340-360 нм при возбуждении на 310 нм). Гуминовые кислоты торфа также имеют характеристические величины «синего сдвига» спектров испускания, и значения сдвигов положения максимума флуоресценции при возбуждении при различных длинах волн. Полученные результаты позволяют рекомендовать флуоресцентный анализ как один из показателей для идентификации ГК торфа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н. Анализ фармакологических свойств, механизмов действия и персепктив применения гуминовых веществ в медицине. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2010; 73 (9): 43-48.

2. Зыкова М.В. Белоусов М.В., Гурьев А.М., Юсубов М.С. Стандартизация гуминовых кислот низинного древесно-травяного вида торфа Томской области. Химико-фармацевтический журнал, 2013; 47(12.): 53-56.

3. Горшкова О.М., Пацаева С.В., Федосеева Е.В., Шубина Д.М. Флуоресценция растворенного органического вещества природной воды. Вода: химия и экология, 2009; № 11: 31-37.

4. Милюков, А.С., Пацаева С.В., Южаков В.И., Горшкова О.М., Пращикина Е.М. Флуоресценция наночастиц растворенного органического вещества в природной воде. Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия, 2007; № 6: 34-38.

5. Zhong T.S., Yin Z.F., Long L.P., Huang S.S. Spectroscopic characteristics of two typical soil humic acids in China. Journal of Environmental Science and Engineering, 2007; 1 (1): 29-38.

SUMMARY

**STUDY FLUORESCENT PROPERTIES OF HUMIC ACIDS
FROM TOMSK REGIONS PEAT BOGS OF VARIOUS GENESIS**

**Bratishko K.A., 3th year student; Bocharova K.A., 2nd year student;
Slezko I.P., 2nd year student; Kurmanov A.D., 4th year student**
Siberian State Medical University;
2, Moskovsky trakt St., Tomsk, 634050, Russian Federation

The optical properties of humic acids (HAs) obtained by two ways from four different species of upland peat in the Tomsk region were studied by the method of fluorescence spectroscopy. The expediency of fluorescence analysis using was demonstrated in the case of elaboration of peat HAs identifying indicators with a view to recommend them as a natural source of pharmacological agents.

***Keywords**:* gumic acid, peat, fluorimetry.

REFERENCES

1. Buzlama A.V., Chernov U.N. Analysis of pharmaceutical properties, mechanisms of action and application perspectives of the humic substances in medicine. Experimental and Clinical Pharmacology, 2010; 73(9): 43-48.

2. Zykova M.V., Belousov M.V., Guriyev A.M., Yusubov M.S.. Standardization of the humic acids from lowland species of trees and grass peat of the Tomsk region. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2013; 47(12): 53-56.

3. Gorshkov O.M., Patsaeva S.V., Fedoseeva E.V., Shubin D.M. The fluorescence of dissolved organic matter of natural water. Water: chemistry and ecology, 2009; 11:31-37.

4. Milyukov A.S., Patsaeva S.V., Yuzhakov V.I., Gorshkov O.M. Fluorescence of Nanoparticles of dissolved organic matter in natural water. Bulletin of Moscow University. Series 3. Physics. Astronomy, 2007; 6:34-38.

5. Zhong T.S., Yin Z.F, Long L.P., Huang S.S. Spectroscopic characteristics of two typical soil humic acids in China. Journal of Environmental Science and Engineering, 2007; 1(1): 29-38.

АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ, ИМЕЮЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ ЭКРАНИРОВАННЫЙ ФЕНОЛ

Гайдукова К.А., интерн, Сиротенко В.С., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Кучерявенко А.Ф.,** д. мед. наук, доцент.
Волгоградский Государственный Медицинский Университет,
400131, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д.1, Российская Федерация

E-mail: ksenijagajjdukva@rambler.ru

Изучение антиагрегантного действия новых производных бензимидазолов, имеющих в своей структуре экранированный фенол в тестах *in vitro* и *ex vivo*.

Ключевые слова: антиагрегантное действие, экранированные фенолы, производные бензимидазола.

В развитии и прогрессировании многих сердечно-сосудистых заболеваний основным является процесс тромбообразования [3]. Главными структурами, запускающими процесс образования тромба, являются

тромбоциты. К их свойствам, связанным с гемостазом, относят способность к адгезии, агрегации, реакции высвобождения, транспорту некоторых компонентов плазмы, участвующих в свертывании, способность высвобождать факторы плазмокоагуляции [4].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили 27 производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенол. Их антиагрегантную активность изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации по методу Born G. (1962) в модификации Габбасова З.А. и др. [1] Наиболее активными оказались 3 производных бензимидазола под шифром РУ-1144, РУ-1261, РУ-1263.

Кровь для исследования активности соединений *in vitro* забирали из ушной вены кролика, а для изучения *ex vivo* – из брюшной аорты крыс. Эксперименты выполняли на богатой тромбоцитами плазме, которую получали по методу Люсова В.А. и Белоусова Ю.Б. [2]. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ («Sigma», США) в конечной концентрации 20 мкМ. В качестве препарата сравнения использовали кислоту ацетилсалициловую («Sigma», США). Исследуемые вещества в диапазоне концентраций $1x10^{-4}$ – $1x10^{-6}$ М добавляли в кювету агрегометра после внесения индуктора. Опыты по изучению антиагрегантной активности *ex vivo* проводили на крысах, наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг внутрибрюшинно). Влияние соединений на агрегацию кровяных пластинок оценивали через 2 часа после перорального введения веществ. Кислота ацетилсалициловая была изучена в дозах 38, 28, 19, 22, 11, 5,5 мг/кг, а наиболее активное в данных опытах соединение РУ-1144, в дозах – 48, 24, 18, 12 мг/кг. Статистическая обработка результатов проводилась в Excel 2003 с использованием критерия Манна-Уитни и пакета прикладных программ программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

При исследовании влияния соединений на агрегацию тромбоцитов *in vitro* все изученные вещества проявили активность в отношении ингибирования агрегации тромбоцитов (табл. 1).

Таблица 1.

Антиагрегатная активность некоторых экранированных фенолов в тестах *in vitro*

№ П/п	шифр соединения	% ингибирования агрегации тромбоцитов (по трем опытам) в концентрациях :			EC_{50}, М для антиагрегантной активности
		10-4 М	10-5 М	10-6М	
	РУ-871	82,0±7,96*	49,5±8,16*	25,5±1,16	$8,3x10^{-6}$
	РУ-873	91,9±4,25*	31,0±1,33*	18,6±0,96*	$1,2x10^{-5}$
	РУ-903	69,9±11,91*	36,0±3,09*	29,5±0,74*	$1,7x10^{-5}$
	РУ-1020	6,8±3,13	-	-	-
	РУ-1144	91,0±3,43*	52,8±7,41*	29,9±4,89*	$5,5x10^{-6}$
	РУ-1180	67,7±6,62*	34,7±4,16*	26,4±4,37*	$2,3x10^{-5}$
	РУ-1249	77,7±6,46*	28,5±9,13*	15,4±3,23*	$2,0x10^{-5}$
	РУ-1250	36,4±5,71*	-	-	-
	РУ-1251	13,7±5,71	-	-	-
	РУ-1265	27,9±6,03*	-	-	-
	РУ-1261	80,0±9,0*	53,5±6,91*	32,8±3,84*	$5,9x10^{-6}$
	РУ-1263	86,5±6,52*	45,4±9,78*	38,3±10,02*	$5,3x10^{-6}$
	РУП-2	27,3±5,7	-	-	-
	РУП-2б	35,0±1,25*	-	-	-
	РУП-3б	45,3±1,95	-	-	-
	РУП-4б	86,1±3,34	38,0±2,35	19,2±1,41	$1,2x10^{-5}$
	РУП-5б	65,9±6,56	40,7±0,91	18,7±0,93	$2,2x10^{-5}$

№ П/п	шифр соединения	% ингибирования агрегации тромбоцитов (по трем опытам) в концентрациях :			EC_{50}, М для антиагрегантной активности
		10-4 М	10-5 М	10-6М	
	РУП-6б	69,8±7,59*	44,0±7,89*	22,7±3,30*	$1,6x10^{-5}$
	РУП-7б	84,4±7,27*	49,9±8,63*	15,1±5,40*	$1,0x10^{-5}$
	РУС-190	34,1±4,7	-	-	-
	РУС-191	40,5±4,6	-	-	-
	РУС-192	91,6±2,08	37,6±3,55	10,1±2,93	$1,2x10^{-5}$
	РУС-193	84,3±4,30	28,9±3,66	5,9±2,67	$1,8x10^{-5}$
	РУС-197	16,7±8,25	-	-	-
	РУС-198	9,1±3,53	-	-	-
	РУЧ-2	3,7±0,4	-	-	-
	РУЧ-6	26,0±2,1	-	-	-
	Кислота ацетилсалициловая	52,06±4,2*	20,8±3,5*	4,6±1,7	$1,04x10^{-4}$

Примечание: * – ($p \leq 0,05$) изменения статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни

Соединения под шифрами РУ-1144, РУ-1261, РУ-1263 в изученных концентрациях достоверно снижали амплитуду АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с контролем, и превосходили по IC_{50} препарат сравнения в 18,9, 17,6 и 19,6 раз соответственно (табл.2). В исследованиях *ex vivo* наибольшую активность проявило соединение под шифром РУ-1144, которое по показателю ED_{50} превосходило препарат сравнения в 1,5 раза (табл. 3).

Таблица 2.

Влияние соединений РУ-1144, РУ-1261, РУ-1263 и кислоты ацетилсалициловой на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов *in vitro*

N	Шифр соединения	Δ% ингибирования агрегации тромбоцитов (по трем опытам) в концентрациях:			$EC_{50,}$ М
		10^{-4} М	10^{-5} М	10^{-6} М	
1.	РУ-1144	91,0±3,43*	52,8 ± 7,41*	29,9 ± 4,89*	$5,5 \times 10^{-6}$
2.	РУ-1261	80,0 ± 9,0*	53,5 ±6,91*	32,8 ± 3,84*	$5,9 \times 10^{-6}$
3.	РУ-1263	86,5 ± 6,52*	45,4 ± 9,78*	38,3 ± 10,02*	$5,3 \times 10^{-6}$
4.	Ацетил-салициловая кислота	52,06 ± 4,2*	20,8 ± 3,5*	4,6 ± 1,7	$1,04 \times 10^{-4}$

Примечание: *-($p \leq 0,05$) изменения статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни

Таблица 3.

Антиагрегатная активность соединений РУ-1261, РУ-1263, РУ-1144 и препаратов сравнения на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *ex vivo*

N	Название соединения	Доза, мг/кг	Δ% ингибирования агрегации тромбоцитов	$ED_{50,}$ мг/кг
1.	РУ-1144	48	90,4±4,96*	18,8
		24	81,8±4,30***	
		18	36,0±4,95**	
		12	19,2±0,76****	

2.	РУ-1261	53	70,7±4,03****	40,1
		40	55,0±8,28***	
		26	35,6±5,56****	
3.	РУ-1263	53	74,9±5,56**	37,9
		40	58,6±7,28*	
		26	26,5±6,43*	
4.	АСК	38	65,0±3,4***	28,5
		28	54,8±2,11***	
		19	28,7±5,32***	
		22	81,6±1,23***	
		11	58,4±2,88***	
		5,5	40,5±7,62***	

Примечание: *данные достоверны по отношению к контролю (критерий Манна-Уитни p<0,02); **данные достоверны по отношению к контролю (критерий Манна-Уитни p<0,002); ***данные достоверны по отношению к контролю (критерий Манна-Уитни p<0,005); ****данные достоверны по отношению к контролю (критерий Манна-Уитни p<0,008)

Выводы

1. Все производные бензимидазола проявили различную по выраженности антиагрегантную активность в методе *in vitro*.

2. Соединения РУ-1144, РУ-1261 и РУ-1263 по влиянию на АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов *in vitro* в наибольшей степени и превосходили препарат сравнения кислоту ацетилсалициловую.

3. При исследовании веществ в методе *ex vivo*, было показано, что соединение РУ-1144 превосходит препарат сравнения в 1,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилова И.Ю., Позин Е.Я., Маркосян Р.А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. Лабораторное дело, 1989; 10:15-18.

2. Люсов В.А. К методу определения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Лабораторное дело, 1975; 8: 463-468.

3. Broos K., Feys H.B., De Meyer S.F. Platelets at work in primary hemostasis. Blood Rev., 2011; 25(4): 155-67.

4. Valgimigli M., Minarelli M. Antiplatelet and antithrombotic treatment after primary percutaneous coronary intervention: balancing safety and efficacy. Am. Heart J., 2010; 160 (6 Suppl): 36-41.

SUMMARY

ANTIPLATELET EFFECT OF NEW BENZIMIDAZOLES HAVING IN ITS STRUCTURE A SHIELDED PHENOL

Gajjdukva K.A. intern, Sirotenko V.S.,1st year postgraduate student
Volgograd State Medical University;
1, Pavshikch Bortcov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

Case stuidy of benzimidazole derivates having in its structure shielded phenol that are producing antiplatelet effect *in vitro* and *ex vivo* tests.

Keywords : antiplatelet effect, shielded phenol, benzimidazole derivates.

REFERENCES

1. Gabbasov Z.A., Popov E.G., Gavrilova I.Yu., Pozin E.I., Markosyan R.A. New highly sensitive method of analysis of platelet aggregation. Laboratory case, 1989; 10 (15-18).

2. Lusov V. A. To a method of determining the aggregation of platelets and red blood cells. Lab. Case, 1975; 8 (463-468).

3. Broos K., Feys H.B., De Meyer S.F. Platelets at work in primary hemostasis. Blood Rev., 2011; 25(4): 155-67.

4. Broos K., Feys H.B., De Meyer S.F. Platelets at work in primary hemostasis. Blood Rev., 2011; 25(4): 155-67.

ДИССОЦИАЦИЯ БИЛИРУБИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Галеева Ж.В., студ. 3 курса

Руководитель: **Родионова Е.Ю.**, канд. хим. наук, ассистент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail**:* zhanna.galeyeva@gmail.com

Из адсорбционных данных, полученных методом потенциометрического титрования, рассчитаны средние поверхностные константы диссоциации кислотных и основных функциональных групп билирубина: pK_{a1} = 4,3 – для кислотных групп, pK_{a2} =5,1 – для основных.

Ключевые слова: *константа диссоциации, константа ионизации, билирубин, точка нулевого заряда, потенциометрическое титрование, адсорбция.*

Константы диссоциации являются важнейшей характеристикой слабых кислот или оснований, определяет их способность к диссоциации в водных растворах. Для сложных органических соединений (белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды) значения констант диссоциации их функциональных групп также определяют их поведение в водных растворах. Для таких соединений затруднительно определить константу диссоциации отдельной функциональной группы, особенно если таких групп десятки. Однако вполне реально определить усредненные константы диссоциации для групп, которые находятся на поверхности этих соединений по величине адсорбции протонов и гидроксид-ионов, полученной из результатов потенциометрического титрования. Особенно актуален такой метод для плохо растворимых в воде соединений, у которых не все функциональные группы находятся на поверхности.

Целью данного исследования является определение средних констант диссоциации поверхностных групп билирубина – одного из желчных пигментов, играющего важную роль в организме человека. Структурная формула молекулы билирубина представлена на рис. 1. Одними из заместителей двух центральных пиррольных колец (всего их четыре) являются остатки пропионовой кислоты.

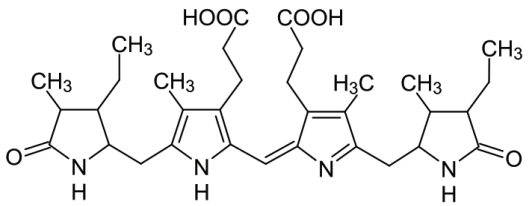


Рис. 1. Структурная формула билирубина

Молекула билирубина в кристалле стабилизирована шестью внутримолекулярными водородными связями [1]. В результате того, что донорные и акцепторные группы билирубина задействованы на образование внутримолекулярных водородных связей, соединение имеет крайне низкую растворимость в воде. В щелочных водных растворах растворимость билирубина повышается за счет образования дианиона, что сопровождается разрывом двух из шести внутримолекулярных водородных связей. Значения констант диссоциации билирубина, полученных спектрометрическим и потенциометрическим титрованием, сильно отличаются в различных литературных источниках: лежат в диапазоне 6,2-6,6 [2], 4,2 и 4,9 соответственно; в других источниках встречаются даже слабощелочные значения [3]. Такой разброс полученных значений может быть объяснен несколькими факторами: наличием внутримолекулярных водородных свя-

зей и агрегацией билирубина в водной среде, его нестойкостью на свету и отсутствием информации об основных группах билирубина.

Экспериментальная часть

Исследовав количество адсорбированных протонов и гидроксид-ионов на молекуле билирубина по методу двойной экстраполяции, предложенному Дэвисом, Джеймсом и Лекки [4] для определения констант ионизации полимерных соединений, можно получить средние поверхностные константы диссоциации кислотных и основных функциональных групп билирубина. Определения сорбции ионов H^+ и OH^- на билирубине проводились методом непрерывного потенциометрического титрования в атмосфере азота, для исключения влияния углекислого газа. Вначале титровался исходный раствор без билирубина, затем с билирубином (0,04г/20мл).

Для исследуемых вещества характерна одновременная сорбция H^+ и OH^- ионов. В кислой области при $pH < pH_{тиз}$ преобладает сорбция H^+ ионов, в щелочной при $pH > pH_{тиз}$ десорбция H^+ ионов (сорбция OH^- ионов), поэтому рассчитывался избыток сорбированных ионов $\Gamma(H^+ - OH^-)$, моль/г как функция pH по формуле:

$$\Gamma(H^+ - OH^-) = \frac{c(V_1 - V_0)}{m}, \quad (1)$$

где V_1 – объем КОН (HCl), пошедший на титрование раствора в присутствии сорбента, мл; V_0 – объем КОН (HCl), пошедший на титрование раствора без сорбента, мл; m – масса навески сорбента; c – концентрация щелочи или кислоты, моль/мл.

Для определения максимального количества адсорбированных протонов или гидроксид-ионов (Γ_{∞}, соответствует количеству функциональных групп, доступных для адсорбции) использовали уравнение Ленгмюра:

$$\Gamma = \Gamma_{\infty} \frac{K_n \cdot c}{1 + K_n \cdot c}, \quad (2)$$

где с – концентрация ионов (H^+ или OH^-), K_n, моль$^{-1}$ – константа адсорбционного равновесия, моль/л.

Для экспериментального определения констант уравнение переписывают в виде $\frac{1}{\Gamma} = \frac{1}{\Gamma_{\infty}} + \frac{1}{K_n \Gamma_{\infty}} \cdot \frac{1}{c}$, которое в координатах 1/Г от 1/c представляет собой уравнение прямой линии. Тангенс угла наклона прямой равен $\frac{1}{K_n \Gamma_{\infty}}$, а отрезок, отсекаемый на оси ординат, равен $\frac{1}{\Gamma_{\infty}}$.

Для каждого значения pH и концентрации фонового электролита рассчитывалась степень диссоциации, например, для основных групп:

$$\alpha_+ = \frac{\Gamma\left(H^+ - OH^-\right)}{\Gamma(\text{bas})_{\infty}} \quad (3)$$

Далее для каждой точки вычисляли константы диссоциации функциональных групп гемоглобина по уравнениям:

- для основных групп концентрационные константы диссоциации

$$pK_{a1} = pH + \lg\frac{\alpha_+}{1 - \alpha_+} = pQ_1 \quad (5)$$

- для кислотных групп

$$pK_{a2} = pH - \lg\frac{\alpha_-}{1 - \alpha_-} = pQ_2 \quad (6)$$

Строили зависимости pQ_1, pQ_2 от $\alpha + c^{1/2}$, где с – концентрация хлорида калия. Методом двойной экстраполяции определяли pK_{a1}, pK_{a2}: для каждой полученной зависимости (для каждой концентрации хлорида калия) проводили экстраполяцию на $\alpha = 0$; через полученные точки проводили прямую до пересечения с осью ординат (экстраполяция к нулевой концентрации соли $c \to 0$) [5].

Вывод

Полученные значения – pK_{a1} = 4,3, pK_{a2} =5,1. Полусумма полученных основных и кислотных констант диссоциации равна точке нулевого заряда билирубина ($pH_{ТНЗ}$=4,7). Такие значения поверхностных констант диссоциации билирубина и значение его точки нулевого заряда являются причиной уменьшения размеров агрегатов билирубина и увеличения его растворимости в щелочной среде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антина Е.В., Румянцев Е.В. Химия билирубина и его аналогов. – М.: КРАСАНД, 2009. – 352 с.

2. Roy-Chowdhury J., Roy-Chowdhury N., Jansen P.M. Zakim and Boyer's Hepatology. Chapter 74. Bilirubin Metabolism and Its Disorders. – Canada: Elsevier Inc., 2006: 1449-1474.

3. Mukerjee P., Ostrow J. D. Review: Bilirubin pKa studies; new models and theories indicate high pKa values in water, dimethylformamide and DMSO. – BMC Biochemistry, 2010. – 12 p.

4. Davis J.A., James R.O., Leckie J.O. Surface ionization complexation at the oxide-water interface. J. of Colloid and Interface Science., 1978; 63(3):480-499.

5. Дмитриева И.Б., Кергенцев А.А., Чухно А.С. Определение констант диссоциации карбоксильных и аминогрупп на альбумине методом потенциометрического титрования. Бутлеровские сообщения, 2015; 41(3):141-146.

SUMMARY

DISSOCIATION OF BILIRUBIN IN AQUEOUS SOLUTIONS

Galeeva Zh.V., 3rd year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation

The surface average dissociation constants for acidic and basic functional groups bilirubin have been calculated from the adsorption data obtained by potentiometric titration: pK_{a1} = 4.3 – for the acidic groups, pK_{a2} = 5,1 – for the basic.

Keywords: dissociation constant, ionization constant, bilirubin, point of zero charge, potentiometric titration, adsorption.

REFERENCES

1. Antina E.V., Rumyantsev E.V. Chemistry of bilirubin and its analogues. – M.: KRASAND, 2009. – 352 p.

2. Roy-Chowdhury J., Roy-Chowdhury N., Jansen P.M. Zakim and Boyer's Hepatology. Chapter 74. Bilirubin Metabolism and Its Disorders. – Canada: Elsevier Inc., 2006: 1449-1474.

3. Mukerjee P., Ostrow J. D. Review: Bilirubin pKa studies; new models and theories indicate high pKa values in water, dimethylformamide and DMSO. – BMC Biochemistry, 2010. – 12 p.

4. Davis J.A., James R.O., Leckie J.O. Surface ionization complexation at the oxide-water interface. J. of Colloid and Interface Science., 1978; 63(3):480-499.

5. Dmitrieva I.B., Chukhno A.S., Kergentsev A.A. The determination of dissociation constants of the carboxyl and amine groups on the albumin by potentiometric titration. Butlerov Communications, 2015; 41(3): 141-146.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОТЫ АСКОРБИНОВОЙ В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВКАХ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЗОННОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Генералова Ю.Э., студ. 5 курса

Руководители: **Алексеева Г.М.,** канд. хим. наук, доцент; **Криштанова Н.А.,** канд.фарм.наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14

E-mail: yulya@anchem.pro

В ходе эксперимента разработан способ стабилизации кислоты аскорбиновой, условия пробоподготовки для биологически активных добавок, подобраны условия количественного определения аскорбиновой кислоты методом капиллярного зонного электрофореза, с использованием градуировочного графика.

Ключевые слова: *капиллярный электрофорез, капиллярный зонный электрофорез, аскорбиновая кислота, биологически активные добавки, БАД.*

Рынок биологически активных добавок (БАД) является сейчас достаточно обширным и быстро развивающимся, он представлен 4000 наименований и 700 производителями.

Стандартизация и оценка качества БАД в виде готовых форм представляет собой сложную задачу. Многие производители БАД при создании технических условий (ТУ) в разделе «Методы контроля качества продукции» приводят ссылки на ГОСТы, фармакопейные статьи, методические руководства и, как правило, простая экстраполяция методики не дает возможности получения достоверных результатов при аналитических испытаниях конкретной готовой формы БАД. Это связано с тем, что в методике не отработаны способы пробоподготовки, не учтено влияние на испытание других компонентов, что приводит не только к существенным погрешностям при качественном и количественном определении биологически активных веществ (БАВ), но и к низкой воспроизводимости методик в целом.

Целью работы являлось разработка унифицированной методики определения аскорбиновой кислоты (АК) в биологически активных добавках методом капиллярного электрофореза.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись биологически активные добавки «Doppel herz activ Кальций+D_3», «Антоциан форте», 2 разновидности таблеток «Алфавит классик», в форме – таблетки, покрытые оболочкой. Работа проводилась на приборе «Капель-103РТ» ООО НПФ «Люмэкс».

Подбор условий количественного определения АК проводили с использованием рабочего стандартного образца (РСО). Результаты эксперимента по выбору условий анализа АК следующие: ввод пробы осуществляли наложением избыточного давления 150 мбар×с, анализ проводили в среде боратного буферного раствора с концентрацией 10 ммоль/л, при температуре 20°С, напряжении +20 кВ, давлении 25 мбар.

Для стабилизации растворов АК в смесь вводили этилендиаминтетраацетат натрия (ЭДТА), его применение особенно оправдано при анализе поливитаминных препаратов, содержащих ионы металлов (так как они катализируют процесс окисления АК).

Для проверки линейной зависимости площади пика раствора АК от концентрации раствора и последующего количественного анализа готовили стандартный раствор АК с концентрацией 1 мг/мл с добавлением ЭДТА в концентрации 0,1 мг/мл [2]. После чего были взяты аликвотные части полученного раствора 10, 20, 30, 40, 50 мл и разведены в мерной колбе на 100 мл. Полученная зависимость приведена на рис.1.

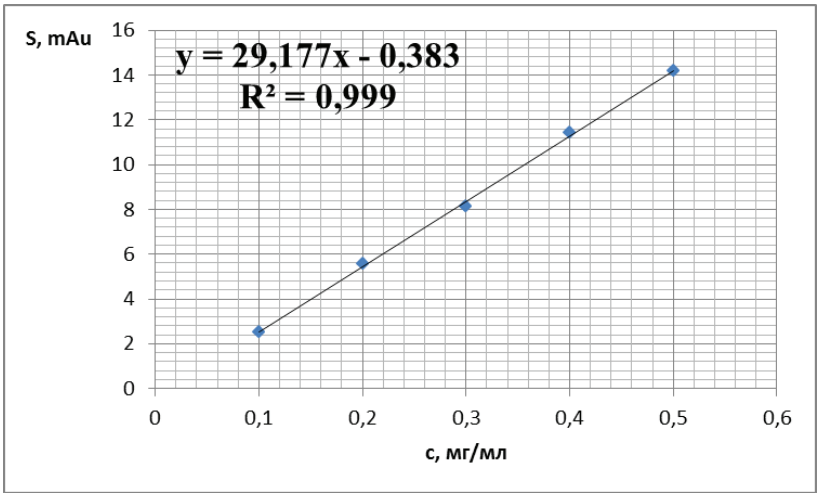


Рис. 1. Калибровочный график растворов АК

Из рис. 1 видно, что линейная зависимость площади пика от концентрации сохраняется в диапазоне 0,1-0,5 мг/мл.

Методика пробоподготовки. Взвешивали 20 таблеток, растирали в ступке до получения однородной массы. Из полученной массы на аналитических весах взвешивали навески БАД: для «Doppel herz activ Кальций+D_3» около 3,0 г, «Алфавит классик» голубые таблетки – 1,5 г, «Алфавит классик» розовые таблетки – 3,5 г, «Антоциан форте» – 0,8 г (необходимые массы навески БАД рассчитывали таким образом, чтобы концентрация АК в полученном растворе составляла 0,2 – 0,4 мг/мл, то есть попадала в диапазон линейности) и количественно переносили в мерную колбу на 100 мл. Туда же добавляли навеску ЭДТА из расчёта, что концентрация в полученном растворе должна составлять 0,1 мг/мл. После заполнения мерной колбы водой очищенной примерно на 2/3 общего объема (около 80 мл воды), колбу помещали в ультразвуковую баню на 15 минут для разрушения слипшихся конгломератов навески и достижения более полного перехода АК в водную фазу из полученной суспензии. По завершении обработки ультразвуком, в колбу добавляли 1 мл ацетона (маркер электроосмотического потока), раствор в колбе доводили до метки водой очищенной, зарывали пробкой и тщательно перемешивали.

Для уменьшения вероятности засорения капилляра прибора, анализируемый раствор фильтровали через фильтровальную бумагу Millipore (размер пор 0,2 мкм) и центрифугировали 10 минут при скорости 1500 оборотов/мин.

Оценку правильности электрофоретического анализа проводили в сравнении с результатами титриметрического анализа (йодатометрия, индикатор – крахмал). Явным ограничением применения титриметрического метода является невозможность анализа мутных, окрашенных растворов, к которым относится раствор «Антоциан форте». В таблице 1 представлены результаты количественного определения кислоты аскорбиновой по разработанной методике в ряде биологически активных добавках.

Таблица 1

Результаты количественного определния кислоты аскорбиновой в БАД

№	Название БАД	Содержание АК	Результаты титрования	Результаты КЗЭ
1	«Doppel herz active Ca+D_3»	37 – 43 мг*	39,7± 0,2 мг	41 ± 2 мг
2	«Алфавит классик» розовые таблетки	32,4 – 37,6 мг*	36,4 ± 0,5 мг	35 ± 2 мг
3	«Алфавит классик» голубые таблетки	32,4 – 37,6 мг*	34,8 ± 0,6 мг	34 ± 2 мг
4	«Антоциан форте»	47,5 – 52,5 мг*	---	49 ± 2 мг

*допустимые пределы количественного содержания аскорбиновой кислоты в БАД приведены в соответствии с нормативной документацией.

Выводы

Разработана методика количественного определения кислоты аскорбиновой в БАД методом капиллярного зонного электрофореза, подобранны условия стабилизации растворов и пробоподготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комарова Н.В., Каменцев Я.С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «Капель» – СПб.: ООО «Веда», 2008. – 212 с.

2. Генералова Ю.Э. Выбор условий анализа аскорбиновой кислоты методом капиллярного зонного электрофореза. Сборник материалов V Юбилейной Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», СПб, 20-21 апреля 2015 года. – СПб, Изд-во СПХФА, 2015 – 656 с.

3. Родинков О.В., Бокач А.Н., Булатов А.В. Основы метрологии физико-химических измерений и химического анализа. – СПб.: ВВМ, 2010. – 133 с.

4. Robert Weinberger. Practical capillary electrophoresis – Academic Press., 2000. – 462 p.

5. Pharmaceutical and Biomedical Applications of Capillary Electrophoresis / edited by Susan M.Lunte and Donna M.Radzic. Vol.2. – Pergamon, 1996 – 523 p.

SUMMARY

DEVELOPMENT METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF ASCORBIC ACID IN NUTRACEUTICALS BY CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS

Generalova Y.E., 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 19737

In the experiment, developed a method of stabilizing ascorbic acid, sample preparation, conditions for dietary supplements matched the conditions of qualitative and quantitative analysis of the ascorbic acid by capillary zone electrophoresis using a calibration curve.

Keywords: capillary electrophoresis, capillary zone electrophoresis, ascorbic acid, nutraceuticals.

REFERENCES

1. Komarova N.V. Kamencev Y.S. Practical guidance on the use of capillary electrophoresis systems "Kapel" – SPb.: OOO "Veda", 2008 – 212 p.

2. Generalova Y.E The choice of assay conditions ascorbic acid by capillary zone electrophoresis. Proceedings of the conference « Young Pharmacy – potential of the future», Saint-Petersberg, 20-21 April, 2015 – SPb, SPCPA, 2015 – 656 p.

3. Rodnikov O.V., Bokach A.N., Bulatova A.V. Fundamentals of metrology physical and chemical measurements and chemical analysis. – SPb.: VVM, 2010 – 133 p.

4. Robert Weinberger. Practical capillary electrophoresis – Academic Press. – 2000. – 462 p.

5. Pharmaceutical and Biomedical Applications of Capillary Electrophoresis / edited by Susan M.Lunte and Donna M.Radzic. Vol.2. – Pergamon, 1996 – 523 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ ДВУОКИСИ МАРГАНЦА ПО ОТНОШЕНИЮ К СУЛЬФАНИЛАМИДАМ И ГИДРОКСИЛ ИОНАМ

Гришина А.В., асп. 3 года обучения

Руководитель: **Беляев А.П**., докт. техн. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: annavlgrishina@mail.ru

Проведены исследования адсорбции сульфаниламидных препаратов на различных образцах двуокиси марганца. Подобраны условия концентрирования сульфаниламидных препаратов на «активной двуокиси марганца» из отходов их производства и модельных сточных вод. Рассматриваются возможности снятия с сорбента препарата щелочными растворами и выделения в твердом виде.

Ключевые слова: *адсорбция, двуокись марганца, сорбент, сточные воды.*

В настоящее время отходы, содержащие медицинские препараты и их метаболиты поступают на городские очистные сооружения, которые рассчитаны на очистку в основном бытовых сточных вод. Сульфаниламидные препараты достаточно устойчивы к метаболизму и выделяются из организма в основном в неизменном виде. Устойчивость к метаболизму в организме часто коррелирует с устойчивостью при очистке активным илом. Накапливание препаратов в водоемах негативно сказывается на микрофлоре и может привести к появлению устойчивых штаммов бактерий.

Очистка сточных вод на производствах проводится в основном методом термической деструкции, который достаточно дорогой и требует серьезных технологически затрат.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили сульфаниламидные препараты – стрептоцид, сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфапиридазин. Образцами двуокиси марганца служили пирролюзит, ЭДМ (Электрохимическая двуокись марганца) и АДМ(активная двуокись марганца) [1]. Модельные системы создавали на

основе сульфаниламидных препаратов, нейтральных хлоридов металлов первой и второй группы и полисахаридов. Адсорбцию проводили в статистическом режиме в стакане с добавлением адсорбента10-20: 1, а для сравнения в динамическом режиме при пропускании через колонку с адсорбентом при том же соотношении, с высотой сорбционного столба 10 см. Контроль проскока препарата определяли на силуфоле по под УФ лучами и характерной реакцией с нингидрином.

Проведенные исследования показали высокую адсорбцмю сульфаниламидов на ЭДМ и АДМ. Наибольшей сорбционной ёмкостью обладала АДМ. По технологии приготовления АДМ образует частицы 2-5мк в активной γ модификации. Такую же модификацию имеет и ЭДМ, однако ее частицы на два порядка больше, и она обладает меньшей удельной поверхностью. ЭДМ производится одним предприятием в г. Электростале и используется для производства гопкалита, потребности которого не может удовлетворить. АДМ производится ООО «ДИОМА» Санкт-Петербург.

Определено, что адсорбции сульфаниламидов на АДМ мешают сульфат ионы, которые обладают высоким сродством к двуокиси марганца. Адсорбция хорошо протекает при пониженных температурах 3-10°C. При данных температурах не идут окислительные реакции двуокиси марганца с органическими примесями в растворе, и поверхность сорбента остается доступной.

Снятие сульфаниламидов с сорбента проводили растворами едкого натрия. Сульфаниламид вытеснялся гидроксил ионом и переходил в раствор в воде натриевой соли. При подкислении можно выделить сульфаниламид в осадок и отфильтровать.

Выводы

Исследованы сорбционные свойства АДМ. Показана возможность очистки сточных вод от сульфаниламидов, их концентрирования и возможности возврата их в производство на стадию заключительной очистки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марков А.С., Марков С.С., Способ получения окислов марганца. Патент РФ 2225842.

SUMMARY

**STUDY OF SORPTION PROPERTIES
OF MANGANESE DIOXIDE TOWARDS SULFONAMIDES AND HYDROXYL IONS**

Grishina A.V. , 3rd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Investigations of the adsorption of sulfa drugs in the different samples of manganese dioxide. The conditions for the concentration of sulfonamides “active manganese dioxide” waste their manufacture and model wastewater. Possibilities of removing the sorbent preparation with alkaline solutions and isolation as a solid.

Keywords: adsorption, manganese dioxide sorbent wastewater.

REFERENCES

1. Markov A.S., Markov S.S., Method of producing oxides of manganese. // The patent of the Russian Federation 2225842.

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА ИЗУЧЕНИЯ
NHE-1-ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ *IN VITRO***

**Барахтенко И.В., студ. 3 курса; Юсова А.С., студ. 3 курса;
Гурова В.В., врач-ординатор; Желудков Е.В., врач-интерн**
Руководитель: **Гурова Н.А.**, к.м.н., ст. преподаватель кафедры фармакологии
Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: lerushkin92@mail.ru

Подтверждена валидность метода изучения влияния соединений на активность NHE-1 *in vitro* на тромбоцитах кролика.

Ключевые слова: *Na^+/H^+ обменник 1 изоформы (NHE-1), валидация.*

Na^+/H^+ обменник 1 изоформы (NHE-1) в настоящее время рассматривается в качестве привлекательной мишени для поиска новых цитопротекторных соединений [1]. Для исследования влияния соединений на активность NHE-1 *in vitro* используют метод, предложенный Rosskopf (1991) и Kusumoto (2002), модифицированный [2]; он основан на оценке степени светопропускания при изменении формы тромбоцитов.

Целью настоящего исследования явилось проведение валидации метода по показателям воспроизводимости и точности.

Экспериментальная часть

Согласно поставленной цели были выполнены:

1. исследования *in vitro* влияния известного ингибитора NHE-1 амилорида на активность Na^+/H^+ обменника;
2. контроль воспроизводимости методики по результатам эксперимента.

На первом этапе исследования были проведены на 5 кроликах-самцах (ветеринарное свидетельство 250 № 0380791 от 14.01.2013 г, ФГБУ НЦБМТ РАМН) породы «Шиншилла» весом 2,5-3,5 кг, которых содержали в условиях вивария (ГОСТ Р 50258-92). Исследования одобрены Этическим комитетом ВолгГМУ (протокол № 126-2011 от 02 февраля 2011 года).

Образцы крови забирали из краевой вены уха кролика в пробирки, содержащие 3,8% натрия цитрат, в соотношении 1:10. Для получения плазмы богатой тромбоцитами (ПБогТ) кровь центрифугировали на центрифуге Multi centrifuge CM 6M (Латвия) при скорости вращения 1000 оборотов в минуту в течение 12 минут. В контрольной серии экспериментов к 200 мкл ПБогТ для активации NHE-1 (снижения внутриклеточного pH) добавляли 600 мкл раствора пропионата натрия (в ммоль/л: Na пропионат – 135, HEPES – 20, $CaCI_2$ – 1, $MgCI_2$ – 1, глюкоза – 10; pH 6,7; t=37^{0}C). При этом наблюдали увеличение светопропускания с помощью лазерного агрегометра «БИОЛА-220LA НПФ», Россия. Для контроля изменения светопропускания в условиях нормальной pH использовали раствор Кребса (600 мкл, в ммоль/л: NaCl – 120, KCl – 4,8, KH_2PO_4 – 1,2, $MgSO_4$ – 2,5, $NaHCO_3$ – 25, $CaCl_2$ – 2,6, глюкоза – 5,4; pH 7,4; t=37^{0}C). Амилорид в концентрации $1*10^{-6}$M в объеме 10 мкл добавляли в кювету с ПБогТ (200 мкл), инкубировали 3-5 минут при температуре 37^{0}C и постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки (1000 оборотов в минуту), затем добавляли раствор пропионата натрия.

На втором этапе произведена валидация метода по показателям воспроизводимости и точности. Воспроизводимость оценивали путем определения коэффициента вариации (CV)) [3]: CV=SD/M, где где M – среднее значение выборки, SD – стандартное отклонение выборки. Точность методики (Δ) [Вентцель, 1999]: Δ=M±3SD, где M – среднее значение выборки, SD – стандартное отклонение выборки. При CV<33% можно говорить об однородной выборке, что будет обозначать сходимость результатов.

В контрольной серии экспериментов при добавлении 600 мкл раствора Кребса к 200 мкл плазмы, богатой тромбоцитами (ПБогТ), светопропускание было больше в среднем на 30-40% от начального уровня калибровки. При добавлении 600 мкл раствора натрия пропионата, pH крови изменялось, что вело к изменению проницаемости клеточной стенки тромбоцитов, в результате чего тромбоциты сферулировались, что приводило к увеличению светопропускания до 65-70%. При добавлении натрия пропионата к ПБогТ, предварительно инкубированной с ингибитором NHE-1 амилоридом в течение 5 минут, происходило снижение уровня светопропускания по отношению к опытам, где использовался только с буферный раствор натрия пропионата. Это свидетельствует о том, что амилорид ингибирует NHE-1 и уменьшает количество случаев сферуляции тромбоцитов.

При проведении контроля воспроизводимости методики по изменению светопропускания плазмы крови, богатой тромбоцитами, предварительно инкубированной с амилоридом, был получен коэффициент вариации равный 25%, что свидетельствует об однородности экспериментальных данных.

При оценке точности метода разброс данных (среднее±3SD) по полученным данным составил 50,96%±3*12,73%=89,15%-12,77%, то есть 100% полученных значений находятся в пределах среднего ± 3SD.

Вывод

Было показано, что по показателям воспроизводимости и точности метод изучения влияния соединений на активность NHE-1 *in vitro* на тромбоцитах кролика валиден.

ЛИТЕРАТУРА

1. Orlowski J., Grinstein S. Na^+/H^+ exchangers. Compr Physiol., 2011; 1(4): 2083-2100.

2. Гурова Н.А., Спасов А.А., Питерсен А.С. Метод изучения влияния новых соединений на активность натрий/водородного обменника. Вестник ВолгГМУ, 2011; 2: 70-72.

3. http://www.usablestats.com/

SUMMARY

VALIDATION OF METHODS OF STUDYING THE EFFECT OF NEW COMPOUNDS ON THE ACTIVITY OF THE SODIUM/HYDROGEN EXCHANGER *IN VITRO*

**Barakhtenko I.V., 3rd year student; Iusova A.S., 3rd year student;
Gurova V.V., intern; Zheludkov E.V. intern**

Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

It was confirmed the validity of the method of studying the effect of compounds on the activity of NHE-1 *in vitro* in rabbit platelets.

***Keywords*:** Na^+/H^+ exchanger isoform 1 (NHE-1), validation.

REFERENCES

1. Orlowski J., Grinstein S. Na^+/H^+ exchangers. Compr Physiol., 2011; 1(4): 2083-2100.

2. Gurova N.A., Spasov A.A., Pitersen A.S. Method of studying the effect of new compounds on the activity of the sodium/hydrogen exchanger. Journal of VolgSMU, 2011; 2: 70-72 (in Russ.).

3. http://www.usablestats.com/

СПОСОБЫ ОБНАРУЖЕНИЯ ФЛУОКСЕТИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Жалилов Ф.С., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Таджиев М.А.**, докт. фарм. наук, проф.

Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбек, 45, Республика Узбекистан

***E-mail**:* fazliddin.sj@mail.ru

Разработаны методы идентификации флуоксетина ТСХ, ВЭЖХ и термодесорбционой поверхностно-ионизационой спектроскопией. Методы рекомендованы для использования в анализе лекарственных форм и биологических жидкостей (кровь, моча) на наличие флуоксетина.

***Ключевые слова:** флуоксетин, ТСХ, ВЭЖХ, термодесорбционой поверхностно-ионизационой спектроскопия, химико-токсикологические исследования.*

Флуоксетин (Fluoxetine), известный также как Депрес, Прозак, Фонтекс, Ладосе, Сарафем, Солакс – лекарственное средство, антидепрессант. Белый или почти белый кристаллический порошок [1]. Несмотря на то, что в последнее время на фармакологическом рынке появилось много новых антидепрессантов, флуоксетин и в настоящее время занимает лидирующую позицию. Флуоксетин – антидепрессант, принадлежащий к селективным или избирательным ингибиторам обратного захвата серотонина нервными окончаниями, мало влияющий на захват норадреналина и дофамина [2,3]. Слабо действует на холинергические и Н1-гистаминовые рецепторы. Применяют при разных видах депрессии (особенно при депрессиях, сопровождающихся страхом). При передозировке и неправильном использовании вызывает побочные

эффекты. Отмечены случаи острых отравлений [4]. Цель данной работы – разработать специфичные, чувствительные экспресс-методы качественного обнаружения флуоксетина методами ТСХ, ВЭЖХ и термодесорбционой поверхностно-ионизационой спектроскопии, пригодного для целей химико-токсикологических и биофармацевтических исследований.

Экспериментальная часть

Серии экспериментов по исследованию искусственных смесей крови и мочи проводили следующим образом: каждая серия включала в себя 5 опытов: по 2 мл крови и по 5 мл мочи, содержащие известные количества исследуемых препаратов, и контрольный опыт (кровь и моча без добавления препарата). Изолирование флуоксетина из модельных смесей проводили следующим методом: кровь(моча) подщелачивалась 10% раствором аммиака до pH=9-10 по универсальному индикатору и извлекалась хлороформом по 5 мл. Хлороформные извлечения (щелочных вытяжек) выпаривали досуха и подвергали очистке методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Обнаружение флуоксетина проводили методами: ТСХ, ВЭЖХ и термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопией (ТДПИС).

В качестве очистки флуоксетина от соэкстрактивных веществ использовали хроматографию в тонком слое сорбента. Хроматографирование проводили в системе растворителей – этанол-хлороформ-бензол (2:1:2) на пластинках «Сорбфил» («Силуфол»). В качестве раствора «свидетеля» использовали 0,01 % раствор флуоксетина в метаноле. Идентификацию исследуемых препаратов проводили по величинам R_f, приведенным в таблице.

Таблица 1.

Значение R_F флуоксетина в зависимости от использования различных пластинок в системе этанол-хлороформ- бензол (2:1:2)

Название препарата	Хроматографические пластинки	
	Силуфол	Сорбфил
Флуоксетин	0,56-0,60	0,58-0,62

Пластинки детектировали реактивом Бушарда. Другие химические реактивы, которые можно использовать для идентификации флуоксетина, приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Реактивы, используемые для обнаружения зон локализаци флуоксетина методом ТСХ

Название реактива	Окрашивание ПСМ	
Пары йода	Коричневое	Коричневое
Реактив Бушарда	Коричневое	Коричневое
Реактив Драгендорфа, модифицированного по Мунье	Оранжевое	Оранжевое

Растворителем для элюирования служил этанол. Элюаты, полученные после очистки остатков извлечений из щелочной среды, использовали для дальнейших исследований.

Разработку ВЭЖХ методики идентификации и количественного определения флуоксетина осуществляли с помощью хроматографа Agilent Technologies (моделm Agilent 1100 Series), снабженного УФ детектором, а также инжектором типа Rheodyne с петлей на 20 мкл. Детектирование проводили при длине волны 239 нм. Хроматографическая колонка размером 3,0x50 мм, заполненная сорбентом ZorbaxEclipseL-1, размером частиц 3,5 мкм, той же фирмы. Мобильная фаза представляет собой 0.03М гептансулфонат натрия в смеси из равных объемов воды и ацетонитрила, доведенный до pH 4,5 с помощью ледяной уксусной кислоты; скорость потока элюента 1,0 мл/мин. Температура колонки 30ºС. По 20 мкл растворов испытуемого и стандартного образцов флуоксетина попеременно хроматографировали. Идентификацию флуок-

сетина проводят, сравнивая время удерживания стандартного и испытуемого образца препарата, которое составляет 1,65 мин. Предел обнаружения составил 0,05 мкг/мкл.

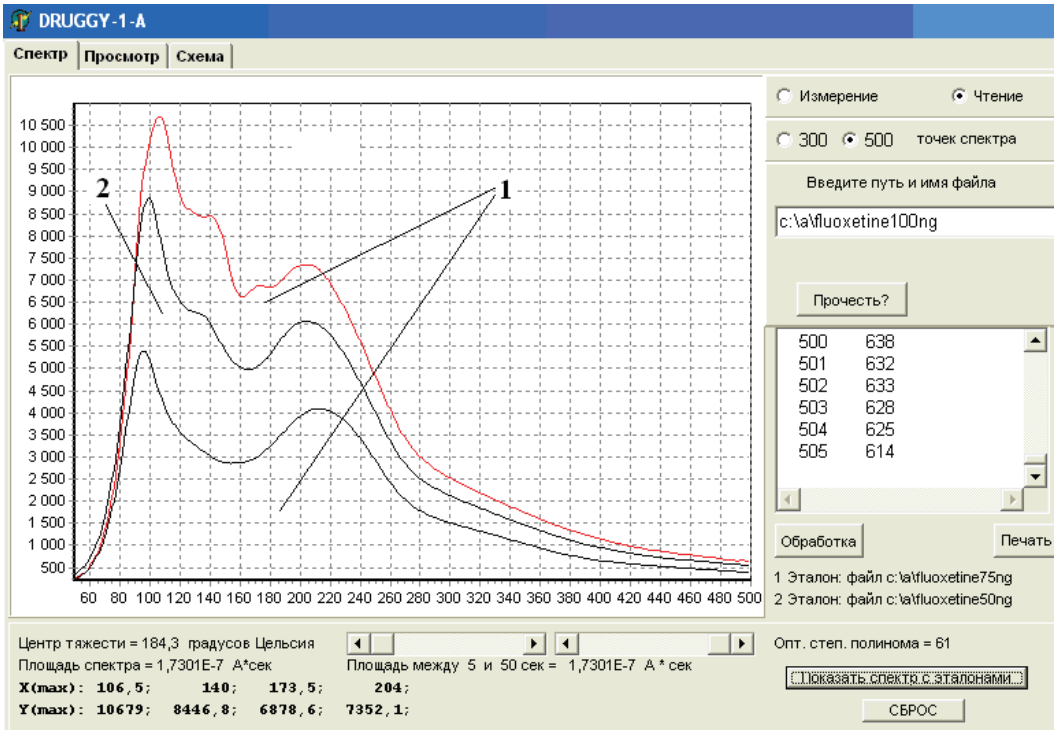


Рис. 1. ТДПИ-спектры флуоксетина: 1 – 1 мкг (стандарт), 2 – изолированного из мочи

Исследование по обнаружению флуоксетина методом термодесорбционой поверхностно-ионизационной спектроскопии (ТДПИС) проводили на поверхностно-ионизационном индикаторе ПИН-Н-С «Искович» (Узбекистан) при следующих условиях: температура эмиттера 390-420ºС, напряжение на эмиттере 400 В, температура испарителя сканируется от комнатной до 310ºС, запись спектров осуществляется на мониторе; величина тока изменяется в диапазоне 10^{-11}-10^{-7}А. Для проведения исследования был приготовлен стандартный раствор флуоксетина. Для этого взвешивается точная навеска флуоксетина (0,01г), растворяется в 95%-ном этиловом спирте в колбе объемом 10 мл. Раствор доводили до метки 96% этиловым спиртом. Из этого раствора готовили рабочий стандартный раствор (100 мкг/мл), из которого брали микрошприцом 1 мкл раствора и вводили в цилиндрическую полость парообразующей ленты аппарата ПИИ-Н-С «Искович-1», и получали термодесорбционные поверхностно-ионизационные спектры. При температуре 96±15^{0}Си ~212±15^{0}С наблюдается появление пиков, характерных для флуоксетина. Предел обнаружения флуоксетина методом ТДПИС составил 1 нг в пробе.

Выводы

Разработана методика тонкослойного хроматографического обнаружения флуоксетина, которая позволяет обнаруживать и очистить препарат от балластных веществ, выделенных из биологических объектов. Разработаны методы идентификации флуоксетина ВЭЖХ и термодесорбционой поверхностно-ионизационой спектроскопией. Методы рекомендованы для использования в анализе лекарственных форм и биологических жидкостей (кровь, моча) на наличие флуоксетина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
2. Ciraulo D.A., Shader R. I. Fluoxetine drug-drug interactions. Part 1. J. Clin. Psychopharm., 1990; 10: 48-50.
3. Clark S. Isolation and Identification of Drugs. – London: The Pharmaceutical Press, 2004. – P. 922-923.
4. Randall C., Baselt F. Disposition of Toxic Drug and Chemicals in Mon. – 2004. – P.476-478.

SUMMARY

IDENTIFICATION METHODS OF FLUOXETINE FROM BIOLOGICAL FLUIDS

Jalilov F.S., 2nd year postgraduate student
Tashkent Pharmaceutical Institute
45, Oybekst., Tashkent, 100015, Uzbekistan

The identification methods of fluoxetine by TLC, HPLC and thermodesorption surface-ionization spectroscopy has been worked out. The methods are recommended for using in the analysis of medicinal forms and biological fluids (urine and blood) identification of fluoxetine.

Keywords: Fluoxetine, TLC, HPLC, thermodesorption surface ionization spectroscopy, chemical-toxicological studies.

REFERENCES

1. Mashkovskiy M.D. Medicinal products. 16th edition. – M.: Novaya volna, 2012. – 1216 p.
2. Ciraulo D.A., Shader R. I. Fluoxetine drug-drug interactions. Part 1. J. Clin. Psychopharm., 1990; 10: 48-50.
3. Clark S. Isolation and Identification of Drugs. – London: The Pharmaceutical Press, 2004. – P. 922-923.
4. Randall C., Baselt F. Disposition of Toxic Drug and Chemicals in Mon. – 2004. – P.476-478.

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИ-4-ПИВАЛОИЛ-2,5-ДИГИДРО-2-ПИРРОЛОНОВ НА МОДЕЛЯХ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ И ГЕМИЧЕКОЙ ГИПОКСИИ

Забоева А.Н.[1], студ. 4 курса; Хафизова Г.Ф.[1], студ. 4 курса
Руководители: **Булатов И.П.**[1], младший научный сотрудник,
Зыкова С.С.[2], канд. фарм. наук.
[1] ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия,
[2] ФКОУ ВПО Пермский институт ФСИН России,
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2., Российская Федерация

E-mail: a_zaboeva@mail.ru

Проведено исследование антигипоксической активности синтезированных веществ – производных 3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролона на модели нормобарической и гемической гипоксии. Оценку антигипоксического действия проводили по времени увеличения продолжительности жизни. В ряду исследуемых веществ найдено перспективное соединение, которое оказывает умеренную антигипоксическую активность.

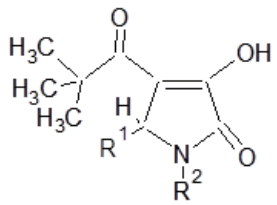
Ключевые слова: *антигипоксическая активность, нормобарическая гипоксия, гемическая гипоксия, пирролоны.*

Любой воспалительный процесс характеризуется первичным поражением биомембран клеток, связанным с процессами окисления липидов. Основным элементом, активирующим перекисное окисление липидов, является рост количества свободных радикалов в клетке. При их избыточном накоплении в клетках снижается активность собственной антиоксидантной системы и возникает состояние оксидативного стресса, ведущее к преждевременному старению кожи, воспалительным заболеваниям и канцерогенезу. Основу оксидативного стресса составляет перекисное окисление липидов, или свободнорадикальное окисление жирных кислот.

Экспериментальная часть.

Для исследования были взяты соединения под лабораторным шифром 35-ИШ, 14-ИШ, 24-ИШ, 30-ИШ, 31-ИШ и 17-ИШ, являющимися производными 3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролона [1, 2, 3]. В качестве препаратов сравнения были взяты лекарственные препараты, принимаемые в качестве антигипоксантов: «Мексидол», «Пирацетам» и «Янтарная кислота». Их дозы были рассчитаны в соответ-

ствии с коэффициентом межвидового переноса доз, в пересчете на действующее вещество и составили, соответственно: 100 мг/кг, 100 мг/кг и 35 мг/кг.



3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролон

Антигипоксическую активность оценивали на моделях острой нормобарической и гемической гипоксии в соответствии с [5] на мышах-самцах массой 25 – 30 г по 6 особей в экспериментальных группах, и 12 – в контрольной группе. Гемическая гипоксия (основана на снижении кислородной емкости крови в связи со снижением содержания гемоглобина или гемолиза эритроцитов) создавалась подкожным введением нитрита натрия в дозе 150 мг/кг. Нормобарическая («баночная») гипоксия – состояние, возникающее при дыхании газовыми смесями с пониженным содержанием кислорода; моделировалась помещением животных по одному в герметически закрываемые банки объемом 200 см^3 [4].

Исследуемые соединения вводились внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг за 30 минут до начала теста. Об активности исследуемых веществ судили по среднему времени жизни животных. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета StatSoft Statistica 8.0.

Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение под лабораторным шифром 31-ИШ (табл. 1), имеющее в своем составе метокси- и метильный фрагмент, обладает наибольшей антигипоксической активностью относительно группы контроля и эталонных препаратов мексидол и пирацетам на обеих моделях гипоксии. Выживаемость лабораторных животных относительно группы контроля составила 49,5 % и 45,5 %, соответственно. Полученные результаты наглядно представлены на рисунке 1. Соединения под шифрами 35-ИШ, 14-ИШ, 24-ИШ, 30-ИШ и 17-ИШ на выбранных моделях гипоксических состояний оказались не эффективными и не влияли на продолжительность жизни животных.

Таблица 1.

Антигипоксическая активность поизводных 3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролона

Вещество	R^1	R^2	Баночная гипоксия		Гемическая гипоксия	
			Ср. время жизни, мин	Отл-е от контроля, %	Ср. время жизни, мин	Отл-е от контроля, %
35-ИШ	4-$CH_3C_6H_4$	-C_6H_5	20,8±1,4	2,5	12,5±2,0	-4,3
14-ИШ	4-$NO_2C_6H_4$	4-$NO_2C_6H_4$	19,7±2,4	-3,1	16,8±1,4	28,9
24-ИШ	4-$NO_2C_6H_4$	4-$CH_3C_6H_4$	21,3±1,6	5,2	12,0±2,9	-8,1
30-ИШ	4-$CH_3OC_6H_4$	4-$NO_2C_6H_4$	26,5±5,1	30,6	8,8±1,4	-32,4
31-ИШ	-O-CH_3	-CH_3	30,3±1,8*	49,5	19,0±1,2*	45,5
17-ИШ	4-$CH_3OC_6H_4$	4-$CH_3C_6H_4$	21,0±2,3	3,5	9,7±1,3	-26,0
Контроль			20,3±0,9	-	13,1±1,5	-
Мексидол 100 мг/кг			21,2±1,6	4,4	12,4±0,5	-5,4
Пирацетам 100 мг/кг			24,0±1,8	18,3	8,5±0,9*	-34,9
Янтарная кислота 35 мг/кг			34,2±2,5*	68,4	11,8±1,6	-9,4

* – изменение достоверное относительно группы контроля (тест Манна-Уитни для непараметрических данных, $p \leq 0,05$)

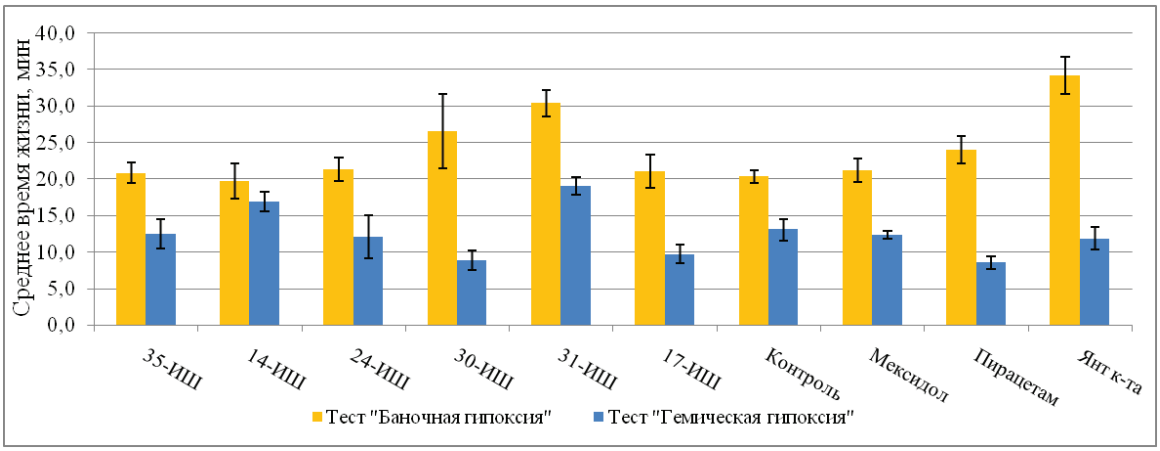


Рис. 1. Антигипоксическая активность производных 3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролона

Вывод

В ходе исследования показано, что производное 3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролона, имеющий метокси- и метильный фрагмент оказывает выраженное антигипоксическое действие на модели нормобарической и гемической гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зыкова С.С., Одегова Т.Ф., Галембикова А.Р., Бойчук С.В. Синтез и фармако-токсикологические характеристики 3-замещенных-3-гидрокси-6-фенил-3,4-дигидро-2Н-1,3-оксазинов. Хим.-фарм. журн.,2014; 48(11):10-14.

2. Зыкова С.С., Одегова Т.Ф., Любосеев В.Н., Галембикова А.Р., Синтез и биологическая активность некоторых 3-гидрокси-1,5-диарил-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролонов. Бутлеровские сообщения, 2014; 38(6):153-158.

3. Лапин А.А., Зыкова С.С., Любосеев В.Н., Сравнительная оценка тестов определения антиоксидантной активности на примере биологически активных 3-замещенных-3-гидрокси-6-фенил-3,4-дигидро-2Н-1,3-оксазинов. Бутлеровские сообщения. 2014; 39(10): 127-134.

4. Разсолов Н.А., Чижов А.Я., Потиевский Б.Г., Потиевская В.И. Нормобарическая гипокситерапия. Методические рекомендации для авиационных врачей. – М., 2002. – 19 с.

5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

SUMMARY

ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF 3-HYDROXY-4-PIVALOYL-2,5-DIHYDRO-2-PYRROLONE ON MODEL OFNORMOBARIC AND HEMATIC HYPOXIA

Zaboeva A.N., 4th year student; Khafizova G.F.; 4th year student
Perm State Pharmaceutical Academy;
2, Polevaya St., Perm, 614990, Russian Federation

The aim of this work is to compare the activity of the synthesized compounds using antihypoxic model of normobaric and hematic hypoxia. The objects of research were derivatives of 3-hydroxy-4-pivaloyl-2,5-dihydro-2-pyrrolone. As the reference drugs were used “Mexidol”, “Piracetam” and “Succinic acid”. The antihypoxic effect was evaluated by duration of the time life. In a series of tested substances was found promising compound which have a middle antihypoxic activity.

Keywords: antihypoxic activity, normobaric hypoxia, hematic hypoxia, pyrrolone.

REFERENCES

1. Zykova S.S., Odegova T.F., Galembikova A.R., Boychuk S.V . Synthesis and pharmaco-toxicological characteristics of 3-substituted-3-hydroxy-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazines. Chemical-Pharmaceutical Journal, 2014; 48(11):10-14 (in Russ.).

2. Zykova S.S., Odegova T.F., Lyuboseev V.N., Galembikova A.R. Synthesis and biological activity of some 3-hydroxy-1,5-diaryl-4-pivaloyl-2,5-dihydro-2-pyrrolone. Butlerov Communications, 2014; 38(6):153-158 (in Russ.).

3. Lapin A.A., Zykova S.S., Lyuboseev V.N. Comparative evaluation test of antioxidant activity in Example biologically active 3-substituted-3-hydroxy-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazines. Butlerov Communications, 2014; 39(10): 127-134 (in Russ.).

4. Razsolov N.A., Chizhov A.Y., Potievsky B.G., Potievskaya V.I. Normabaric hypoxythrapy. Metodical recommendation for aircraft doctors. – Moscow, 2002. – 19p.

5. Mironov A.N. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. – Moscow, Grif and K, 2012. – 944 p.

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО НЕНАРКОТИЧЕСКОГО АНАЛЬГЕТИКА (Г-104), ПРОИЗВОДНОГО ИЗОХИНОЛИНА И АМИНОГЕКСАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Зенкова Е.А., асп. 2 года обучения; Бурлуцкая А.А., мл. науч. сотрудник
Руководитель: **Вдовина Г.П.,** докт. фарм. наук, проф.
Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера
614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

E-mail: EAZenkova@mail.ru

Показана антиноцицептивная активность нового отечественного обезболивающего под лабораторным шифром Г-104, производного изохинолина и аминогексановой кислоты, на моделях «tail-flick», «формалиновый тест», «уксусные корчи», в ряде тестов превосходящая анальгетики Кеторолак и Трамадол.

Ключевые слова: *Изохинолины, соединение Г-104, антиноцицептивная активность, «tail-flick», «уксусные корчи», «формалиновый тест».*

Общеизвестно, что все имеющиеся на сегодняшний день анальгетики, не лишены ряда недостатков, ограничивающих их применение [2]. Целью данного исследования – изучение антиноцицептивного действия Г-104 на крысах при пероральном введении на экспериментальных моделях боли «tail-flick», «формалиновый тест», «уксусные корчи».

Экспериментальная часть

Все эксперименты были проведены с соблюдением правил Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Исследования проводили на нелинейных крысах 200-250 грамм обоего пола (n=72). Соединение Г-104 вводили перорально за 30 минут до начала эксперимента в дозе $ЕД_{50}$ – 30 мг/кг. В качестве препаратов сравнения были использованы Кеторолак 0,85 мг/кг (субстанция, ЗАО «Активный компонент») и Трамадол (ООО «Озон») 4,29 мг/кг. Дозы препаратов сравнения были рассчитаны с использованием рекомендованных таблиц пересчета [4].

Исследование анальгетической активности соединения Г-104 проводили на модели термической боли «tail-flick», висцеральной боли «уксусные корчи» и «формалиновый тест», характеризующих различные уровни болевой чувствительности и болевого воздействия [3,5].

При исследовании антиноцицептивной активности на модели «tail-flick» болевое раздражение в виде сфокусированного пучка света наносили на хвост локально, с использованием оборудования «tail-flick» (IITC, Inc., США). Регистрировали время отдергивания хвоста. Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции.

Анальгетическую активность на модели «уксусные корчи» Г-104 изучали путем введения перорально за 30 минут до внутрибрюшинного введения 0,75% раствора уксусной кислоты (0,5 мл на крысу). Регистрировали число двигательных реакций («корчей») на протяжении 20 мин после введения уксусной кислоты.

Воспалительную реакцию в «формалиновом тесте» вызывали субплантарным введением 5% формалина (50 мкл на крысу). Регистрировали число болевых реакций (встряхивание и груминг) в течение пер-

вых 5-10 минут – I фаза и с 30 по 50 минуты – II фаза. Критерием анальгетического эффекта считали достоверное уменьшение числа болевых реакций.

Контрольной группе животных вводили перорально воду очищенную в эквиобъемных количествах.

Для всех количественных данных было вычислено групповое среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (m), которое представлено в итоговых таблицах.

Результаты изучения антиноцицептивного действия соединения Г-104 на модели «tail-flick» представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Анальгетическая активность Г-104 на модели «tail-flick»

Исследуемое соединение/ Доза	Время, с	% по отношению к контрольной группе
Г-104 30 мг/кг	19,67±3,43*	105,5%*
Кеторолак 0,85 мг/кг	15,38±3,18*	60,6%*
Трамадол 4,29 мг/кг	10,00±2,04	4,5%
Контроль	9,57±1,47	0

*p≤0,05 по отношению к данным контрольной группы.

Соединение Г-104 на модели «tail-flick» показало высокую анальгетическую активность, увеличив латентный период отдергивания хвоста на 105,5% в сравнении с данными контрольной группы животных.

Экспериментальная модель «уксусные корчи» позволяет воспроизводить у лабораторных животных висцеральную боль, проявляющуюся характерными двигательными реакциями («корчами»). Результаты изучения анальгетического действия Г-104 в тесте «уксусные корчи» представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Изучение соединения Г-104 в тесте «уксусных корчей»

Соединение/ Доза	Число корчей за 20 мин	% по отношению к контролю
Контроль	33,4±3,4	
Кеторолак, 0,85 мг/кг	26,5±3,8*	20,7%
Г-104, 30 мг/кг	12,0±1,7*	64,1%
Трамадол, 4,29 мг/кг	15,0±6,7*	55,1%

*p≤0,05 по отношению к данным контрольной группы.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о наличии выраженного анальгетического эффекта у соединения Г-104 в дозе 30 мг/кг на модели «уксусных корчей», что проявилось в достоверном уменьшении числа корчей за 20 минут наблюдения (12,0±1,7) в сравнении со значениями контрольной группы (33,4±3,4).

Формалиновый отек воспроизводит в эксперименте периферическую соматическую боль. Первая фаза реакции развивается сразу и характеризуется воздействием на первичные афференты боли, вторая фаза отставлена во времени и является болью, вызванной воспалительной реакцией [3].

Соединение Г-104 уменьшало восприятие острой боли, снижая количество сокращений/встряхиваний в фазу I на 60,2%, что сопоставимо с препаратами сравнения (таблица 3).

В фазу II (тонической воспалительной боли) соединение Г-104 снижало проявление болевых реакций (груминг) на 50%, значительно превосходя Кеторолак (14,2%) и Трамадол (32,6%). Количество сокращений/встряхиваний в Фазу II, соединение Г-104 уменьшало на 73,5%, что сопоставимо с Кеторолаком и Трамадолом (76,8% и 68,5% соответственно) (таблица 4).

Таблица 3.

Изучение соединения Г-104 в «формалиновом тесте» (фаза I)

Препарат	Груминг	% уменьшения актов в сравнении с контролем	Сокращения	% уменьшения актов в сравнении с контролем
Г-104	11,0±2,0	-	26,3±3,1*	60,2%

Препарат	Груминг	% уменьшения актов в сравнении с контролем	Сокращения	% уменьшения актов в сравнении с контролем
Кеторолак	17,0±3,6	+54%	19,3±3,6*	70,8%
Трамадол	11,5±1,2	+4,5%	21,3±4,4*	67,7%
Контроль	11,0±1,2	-	66,0±2,8	-

*p≤0,05 по отношению к данным контрольной группы.

Таблица 4.

Изучение соединения Г-104 в «формалиновом тесте» (фаза II)

Препарат	Груминг	% уменьшения актов в сравнении с контролем	Сокращения	% уменьшения актов в сравнении с контролем
Г-104	9,5±3,1*	50,0%	40,3±20,0*	73,5 %
Кеторолак	16,3±6,5	14,2%	35,5±11,2*	76,8%
Трамадол	12,8±7,5*	32,6%	47,5±19,0*	68,5%
Контроль	19,0±3,5	-	151,0±29,0	-

*p≤0,05 по отношению к данным контрольной группы.

Выводы

Таким образом, новое соединение – производное изохинолина и аминогексановой кислоты, под лабораторным шифром Г-104 проявило значительную анальгетическую активность в «формалиновом тесте».

Высокая анальгетическая активность соединения Г-104 на спинальном уровне в тесте «tail-flick» достоверно превышала анальгетическую активность зарегистрированных анальгетиков Кеторолак и Трамадол.

На периферическом уровне соединение Г-104 значительно снижало количество болевых реакций («корчей») на 64,1%, превосходя по обезболивающей активности Кеторолак (20,7%) и Трамадол (55,1%),

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенкова Е.А., Вдовина Г.П., Данилова В.К., Бурлуцкая А.А. и др. Исследование анальгетической активности и оценка вовлеченности опиоидной системы в реализацию антиноцицептивного эффекта производного изохинолина и гексановой кислоты соединения Г-104 в сравнении с наркотическим анальгетиком. News of science: Proceedings of materials the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Russia, Moscow, 30-31 [Electronic resource].

2. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. – М.: ИМА-Пресс, 2011.

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с. ;

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ./Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

5. Спасов А.А. Анальгетические свойства производного морфолиноэтилимидазобензимидазола. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2013; 76(10): 15-18.

SUMMARY

ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF A NEW NON-NARCOTIC ANALGESIC COMPOUNDS G-104, A DERIVATIVE OF ISOQUINOLINE AND AMINOHEXANOIC ACID

Zenkova E. A., 2nd year postgraduate student; Burlutskaya A. A., laboratory assistent
Perm State Medical University named after E.A. Wagner
26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russian Federation

Shows antinociceptive activity of a new analgesic G-104, a derivative of isoquinoline and aminohexanoic acid on the “tail-flick”, “formalin test”, “acetic cramps” in some tests, superior analgesics Ketorolac, and Tramadol.

Keywords: Isoquinoline, compound G-104, antinociceptive activity, “tail-flick”, “acetic cramps”, “formalin test”.

REFERENCES

1. Zenkova E.A., Vdovina G.P., Danilova V.K., Burlutskaya A.A. Study of the analgesic activity and to assess the involvement of opioid system in the realization of the antinociceptive effect of the isoquinoline derivative and hexanoic acid compound G-104 in comparison with analgesic drugs. News of science: proceedings of the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy vary – Moscow, Russia, 30-31 [Electronic resource].

2. Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V. Pain syndrome: pathogenesis, clinic, treatment. – Moscow: IMA-Press, 2011.

3. A guide to preclinical testing of medicines. Part the first /Under the editorship of A. N. Mironov. – Moscow: Grif & co, 2012. – 944 p. ;

4. Guidance on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances /Under the editorship of R. U. Habriev. – M, JSC “Publishing house “Medicine”, 2005. – 832 p.

5. Spasov A.A. Analgesic properties derivative of morpholinoethylimidazobenzimidazole. Experimental and clinical pharmacology, 2013; 76(10): 15-18.

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ В ПИЩЕ: ИСТОЧНИКИ И ОПАСНОСТИ

Ивашко В.В., студ. 1 курса

Руководитель: **Кабанов А.В**., доцент к.б.н.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

194100, Санкт- Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

***E-mail**:* vikysia_alika@rambler.ru

На основании литературных данных изучено влияние полициклических ароматических углеводородов (далее: ПАУ) на здоровье человека; выявлены основные источники ПАУ в быту и пути попадания ПАУ в пищу; рассмотрен механизм воздействия бенз-альфа-пирена, как самого опасного представителя ПАУ, на ДНК; изучены способы выявления ПАУ в пище для снижения их концентрации и нивелирования рисков их воздействия на организм человека.

Ключевые слова: *ПАУ, бенз-альфа-пирен, мутагенные, канцерогенные и тератогенные свойства ПАУ, биотрансформация и взаимодействие с ДНК.*

Группа полициклических ароматических углеводородов – ПАУ – объединяет вещества, для которых характерно наличие в химической структуре двух и более конденсированных бензольных колец.

ПАУ – типичные экотоксины. Образуются в процессах сгорания нефтепродуктов, угля, дерева, мусора, пищи, табака, и чем ниже температура в устройстве для сжигания, тем больше образуется ПАУ. Среди множества токсичных веществ, образующихся при производстве энергии сжиганием ископаемых видов топлива, производствах химической, нефтехимической, металлургической, целлюлозно-бумажной промышленности, наиболее опасными являются именно вещества группы ПАУ. В атмосфере довольно устойчивы. Их постепенная трансформация в иные продукты происходит при взаимодействии с озоном и диоксидом азота Сложность защиты окружающей среды от них связана с их низкими концентрациями. ПДК бенз-альфа-пирена в воздухе составляет 0,001 мкг/м^3, в воде – 0,005 мкг/л, в почве – 0,2 мкг/кг.

ПАУ могут контаминировать продукты питания в процессе копчения и нагревания или высушивания, когда продукты горения вступают в непосредственный контакт с продуктами питания. Условия термической обработки пищевых продуктов оказывают большое влияние на накопление бенз-альфа-пирена. В подгоревшей корке хлеба обнаружено до 0,5 мкг/кг бенз-альфа-пирена, в подгоревшем бисквите – до 0,75 мкг/кг, а

в продуктах домашнего копчения – свыше 50 мкг/кг. Контаминацию рыбы и рыбопродуктов, может также вызвать загрязнение окружающей среды.

В рамках Директивы 93/5/ЕЕС в 2004 году выполнена специальная задача SCOOP «Сбор данных о случаях выявления ПАУ в продуктах питания». Высокие уровни были выявлены в сухофруктах, жмыховом масле, копченой рыбе, виноградном масле, корченых мясопродуктах, свежих моллюсках, специях/соусах и приправах. В свежих говядине и свинине бенз-альфа-пирен отсутствует, содержание бенз-альфа-пирена в вареной колбасе составляет 0,2-0,5 мкг/кг, колбасе сырокопченой – 0-2, колбасе полукопченой – 0-7, рыбе – 0-2, рыбе копченой – 0,1-12,0, масле подсолнечном – 1-30, масле подсолнечном рафинированном – отсутствует, кокосовом масле – 15-45, овощах – 1-25, сухофруктах – 1-35 мкг/кг.

Дополнительным источником ПАУ в пищевых продуктах может служить упаковка, особенно если пищевой продукт предрасполагает к миграции в него ПАУ.

Токсичное влияние ПАУ на организм человека обусловлено их мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами. У детей ПАУ могут вызывать задержку в развитии, провоцировать развитие астмы.

Наиболее известным представителем ПАУ является бенз-альфа-пирен, который обладает ярко выраженными канцерогенными, мутагенными и тератогенными свойствами.

При попадании через желудочно-кишечный тракт бенз-альфа-пирен проходит тот же цикл, что и другие вещества, которые человек получает с пищей. Как и другие липофильные ксенобиотики, бенз-альфа-пирен попадает в печень. Там в результате метаболизма из него образуется дигидроксиэпоксид – опасный канцероген. Молекулы этого эпоксида могут вступить в химическую связь с ДНК. Образуя прочные молекулярные системы с ДНК и внедряясь в её комплекс, они вызывают расширение двойнуй спирали, постепенно нарушая взаимосвязи молекул ДНК. Следовательно, спираль раскручивается и появляется новая – «испорченная». Итогом этого процесса становятся мутантные гены, которые передают искажённую информацию. Если этот ген будет активирован в клетках организма, может возникнуть раковая опухоль. Гены, подверженные мутации, передаются потомству, что может вызвать самые непредсказуемые последствия – различные врожденные патологии и уродства при рождении. Особую тревожность вызывает факт биоаккумуляции бенз-альфа-пирена: вероятность развития мутаций у ближайших поколений потомства возрастает из-за биоаккумуляции во много раз.

Канцерогенность ПАУ на 70-80 % обусловлена бенз-альфа-пиреном. В связи с этим из всех ПАУ в пищевых продуктах контролируют только бенз-альфа-пирен, по нему же и оценивают загрязненность пищевых продуктов ПАУ.

Наиболее эффективными путями снижения содержания ПАУ в пищевых продуктах являются совершенствование способов технологической и кулинарной обработки продуктов, удаление ПАУ путем рафинирования растительных масел, применение для производства копченых мясных продуктов коптильных жидкостей, стандартизованных по содержанию ПАУ.

Как правило, содержание ПАУ контролируют в тех продуктах, где вероятность превышения норматива очень велика, а именно во всех продуктах, полученных с использованием процесса копчения.

Регламент Комиссии (ЕС) № 1881/2006 от 19 декабря 2006 гласит: согласно мнению Научного комитета по продуктам питания бензопирен можно использовать в качестве маркера присутствия и воздействия ПАУ в продуктах питания, включая также бенз(а)нтрацен, бензо(b)флуорен, бензо(j)флурантен, бензо(k) флуорантен, бензо(g,h,i)пирен, хризен, циклопента(c,d)пирен, дибенз(a,h)антрацен, дибензо(a,e)пирен, дибензо(a,h)пирен, дибенозо(a,i)пирен, дибензо(a,l)пирен, идено(1,2,3-cd)пирен и 5-метилхризен.

В отношении ПАУ, Регламент Комиссии (ЕС) № 1881/2006 от 19 декабря 2006, раннее устанавливающий максимальные концентрации для некоторых загрязняющих веществ в пищевых продуктах, был заменен Постановлением Комиссии (ЕС) № 835/2011 от 19 августа 2011 года.

Законодательный акт также ужесточил требования к максимально допустимым концентрациям ПАУ в копченом мясе и других копченых продуктах, а также в копченой рыбе и копченых рыбных продуктах.

Выводы

1. Наиболее опасным для человека ПАУ является бенз-альфа-пирен, который обладает ярко выраженными канцерогенными, мутагенными и тератогенными свойствами.

2. В пищевые продукты ПАУ может попадать из окружающей среды и\или упаковки продукта, также возможно образование ПАУ в процессе приготовления пищи при высоких температурах.

3. Для снижения концентрации ПАУ в пище и нивелирования рисков их воздействия на организм человека, необходимо соблюдение технологических регламентов и санитарно-гигиенических требований при производстве пищевых продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пурмаль А.П. Антропогенная токсикация планеты. Часть 1. Соросовский образовательный журнал, 1998; 9: 45.

2. РЕГЛАМЕНТ КОМИССИИ (ЕС) № 1881/2006 от 19 декабря 2006 года, устанавливающий максимальные уровни некоторых контаминантов в пищевых продуктах.

3. Росивал Л., Энгет Р., Соколай А. Посторонние вещества и пищевые добавки в продуктах. – М.: Легкая и пищевая промышленность, 1982. – 265 с.

4. Габович Р.Д., Припутин В.С. Гигиенические основы охраны продуктов питания от вредных химических веществ.–К.: Здоровье, 1987-248 с.

Hamilton Poland inspection and laboratory testing. http://www.hamilton.com.pl/ru/

SUMMARY

POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS IN FOOD: SOURCES AND RISK

Ivashko V.V., 1st year student
St. Petersburg State Pediatric Medical University;
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russian Federation

Based on the literature studied the effect of polycyclic aromatic hydrocarbons (hereinafter: PAHs) on human health. It identified the main sources of PAHs in the home and the pathways of PAH in food. The mechanism of the effects of benzo-alpha-pyrene as the most dangerous representative of the PAHs in the DNA; explored ways to detect PAHs in food in order to reduce concentration risk and the leveling of their impact on the human body.

Keywords: *PAH, benzo-a-pyrene, mutagenic, carcinogenic and teratogenic properties of PAH biotransformation and interaction with DNA.*

REFERENCES

1. Purmal A.P. Anthropogenic toxication planet. Part 1. Soros Educational Journal, 1998; 9: 45.

2. Commission Regulation (EC) № 1881/2006 of 19 December 2006 laying down maximum levels for certain contaminants in foodstuffs

3. Rosival L. Enget R. Szokolay A. Foreign material and food additives in foods. – M .: Light and food industries, 1982. – 265 p.

4. Gabovich R.D., Priputina L.S. Hygienic basis for the protection of food from vrednyhhimicheskih substances. – K .: Health, 1987. – 248 p.

5. Hamilton Poland inspection and laboratory testing http://www.hamilton.com.pl/ru

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА СУХОГО ЭКСТРАКТА «ДИАКАР»

Икрамова М.Ш., ассистент
Руководитель: **Комилов Х.М**., докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбека, 45, Узбекистан

***E-mail*:** pharmi@pharmi.uz

Изучен аминокислотный состав сухого экстракта «Диакар». Установлено, что специфический набор аминокислот изучаемого экстракта включает 16 компонентов, 9 из которых относятся к незаменимым. В количественном выражении суммы аминокислот преобладают глютаминовая и аспарагиновые кислоты, а также глицин, аланин и лейцин. Содержание незаменимых аминокислот составило 41,81% от суммы аминокислот.

Ключевые слова: *карелиния каспийская, аминокислоты, хроматографический анализ.*

В растениях в свободном или связанном состоянии содержатся аминокислоты, обладающие высокой биологической активностью и влияющие на эффективность действия растительного сырья и полученных из него препаратов, поэтому изучение качественного и количественного содержания аминокислот в лекарственном растительном сырье и полученных из него препаратах представляет определенный научный интерес [1,3].

Карелиния каспийская (*Karelinia caspia* (Pall.)Less.) – многолетнее травянистое растение из семейства астровых (*Asteraceae)*, широко распространенное на территории Узбекистана [2]. Нами разработана технология получения сухого экстракта, условно названного нами «Диакар», на основе растительной композиции, включающей надземную часть карелинии каспийской, створки плодов фасоли обыкновенной, клубни топинамбура и корни одуванчика.

Настоящее исследование посвящено качественному и количественному определению аминокислот в сухом экстракте «Диакар».

Экспериментальная часть

Качественное обнаружение аминокислот проводили в водных растворах с помощью нингидриновой реакции и хроматографически [1,3]. 5,0 сухого экстракта заливали 50 мл очищенной воды и нагревали с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Извлечение фильтровали и использовали для проведения качественных реакций и хроматографического анализа.

При качественном анализе смешивали равные объемы исследуемого извлечения и свежеприготовленного 0,1% раствора нингидрина и осторожно нагревали. После охлаждения полученный раствор приобретал красно-фиолетовый цвет, что указывало на присутствие аминокислот в исследуемом сухом экстракте.

Хроматографический анализ проводили в тонком слое сорбента. 0,03-0,05 мл водного извлечения хроматографировали на пластинках «Силуфол» в системе растворителей этанол – концентрированный аммиак (16:4,5) параллельно с достоверными образцами аминокислот. Хроматограммы высушивали на воздухе, обрабатывали 0,2% спиртовым раствором нингидрина и нагревали в сушильном шкафу при температуре 100-105°C в течение нескольких минут. Аминокислоты в видимом свете проявлялись в виде розово-фиолетовых пятен.

Поскольку обнаруженные в водном извлечении аминокислоты идентифицировать ТСХ не удалось, для этой цели использовали аминокислотный анализатор. Определение проводили по методике [1,3].

Около 1 г (точная навеска) сухого экстракта помещали в круглодонную колбу со шлифом, прибавляли 20 мл воды очищенной и нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч затем охлаждали до комнатной температуры. Полученное извлечение фильтровали через ватный тампон, вложенный в стеклянную воронку диаметром 3 см. Первые 10 мл фильтрата отбрасывали. Из последующей порции фильтрата брали аликвоту 50 мкл и упаривали ее досуха. Далее для проведения гидролиза сухой остаток помещали в стеклянную ампулу, прибавляли 5 мл 6 моль/л хлористоводородной кислоты, ампулу запаивали и выдерживали в термостате при температуре 110°C в течение 24 ч.

Аминокислотный состав водорастворимых фракций после гидролиза определяли на аминокислотном анализаторе Т-339 (Чехословакия) с программным управлением. Аналитическая колонка «OstionLGANB» (3,7х45 см). Для разделения использовали буферный раствор с pH 2,2.

После обсчета и интерпретации полученных хроматограмм с помощью интегратора, которым снабжён аминокислотный анализатор, установлено, что специфический набор свободных и связанных аминокислот сухого экстракта «Диакар» включает 16 компонентов, из которых 9 являются незаменимыми аминокислотами.

Таблица 1.

Содержание аминокислот в сухом экстракте «Диакар»

Аминокислоты	**Химическое название**	**Содержание свободных и связанных аминокислот после гидролиза**	
		наномоль	**% от общей суммы аминокислот**
Моноаминокарбоновые			
Аланин	α-аминопропионовая	7,93	8,81
Валин*	α-аминоизовалериановая	5,55	6,17

Аминокислоты	Химическое название	Содержание свободных и связанных аминокислот после гидролиза	
		наномоль	% от общей суммы аминокислот
Глицин	α-аминоуксусная	9,21	10,24
Изолейцин*	α-амино-β-этил-β-метилпропионовая	2,79	3,10
Лейцин*	α-аминоизокапроновая	8,55	9,51
Метионин*	α-амино-γ-метатион-н-масляная	1,47	1,63
Серин	α-амино-β-оксипропионовая	5,23	5,81
Тирозин	α-амино-β-оксифенилпропионовая	2,95	3,28
Треонин*	α-амино-β-оксимасляная	4,82	5,36
Фенилаланин*	α-амино-β-фенилпропионовая	3,63	4,03
Моноаминодикарбоновые			
Аспарагиновая	α-аминоянтарная	7,70	8,56
Глютаминовая	α-аминоглутаровая	13,34	14,83
Диаминомонокарбоновые			
Аргинин*	α-амино-σ-гуанидин-н-валериановая	5,23	5,81
Лизин*	α,ε-диаминокапроновая	2,93	3,26
Гетероциклические			
Гистидин*	α-амино-β-имидазолилпропионовая	2,62	2,91
Пролин	пирролидин-α-капроновая	5,92	6,58

Примечание: *незаменимые аминокислоты

Содержание аминокислот определяли параллельно их идентификации. Количество каждой идентифицированной аминокислоты определяли в наномолях, после чего рассчитывали содержание в процентах от общей суммы аминокислот (табл. 1). Как видно из данных, приведенных в таблице, содержание незаменимых аминокислот (41,81% от общей суммы) свидетельствует о биологической ценности сухого экстракта.

Выводы

Впервые определен аминокислотный состав сухого экстракта «Диакар», включающий 16 компонентов, в т.ч. 9 незаменимых аминокислот. Среди обнаруженных аминокислот в количественном отношении преобладают глютаминовая и аспарагиновые кислоты, а также глицин, аланин и лейцин. Показано достаточно высокое содержание незаменимых аминокислот (41,81%), что указывает на биологическую ценность исследуемого сухого экстракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Изучение аминокислотного состава травы карелинии каспийской. Фармацевтический вестник Узбекистана, 2012; 1: 29-31.

2. Флора Узбекистана. Т. 6. – Ташкент: Уз АН, 1962. – 632 с.

3. Дроздова И.Л. Аминокислотный и минеральный состав листьев лопуха. Фармация, 2004; 4: 18-19.

SUMMARY

STUDY OF "DIACAR" DRY EXTRACT AMINOACID COMPOSITION

Ikramova M.Sh., assistant

Tashkent Pharmaceutical Institute

45, Oybek st., Tashkent, 100015, Uzbekistan

Amino acid composition of "Diacar" dry extract was studied. It was ascertained that specific composition of amino acids of the studied extract includes 16 components, 9 of those are essential. In quantitative formula sum

of amino acids glutamine and asparagine acids and also glycine, alanine and leucine prevail. Content of essential amino acids was 41.81% of amino acids' sum.

Keywords: Carelinia Caspian, amino acids, chromatographic analysis.

REFERENCES

1. Ikramova M.Sh., Komilov Kh.M. Study of Carelinia Caspian herb aminoacid composition. Pharmaceutical Bulletin of Uzbekistan, 2012; 1: 29-31.
2. Flora of Uzbekistan. V.6. – Tashkent: Uz AS, 1962. – 632 p.
3. Drozdova I.L. Aminoacid and mineral composition of burdock's leaves. Pharmacy, 2004; 4:18-19.

ВОЗМОЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОГЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ПРИРОДНЫХ ОБЪЕКТАХ СОВРЕМЕННЫМИ МЕТОДАМИ

Ильичев Е.А., студ. 3 курса, Лазарева Л.В., студ. 5 курса
Руководители: **Цыбукова Т.Н.**, к.х.н., доцент, **Зейле Л.А**., к. х. н., доцент
Сибирский государственный медицинский университет,
634050, Томск, Московский тракт, д. 2/1, Российская Федерация

E-mail: contravasa@yandex.ru; ludlazareva@mail.ru

Разработана методика качественного и количественного определения железа, цинка, кобальта, меди, марганца, молибдена, селена в природных объектах методами нейтронно-активационного анализа и атомно-эмиссионной спектроскопии.

Ключевые слова: *нейтронно-активационный элементный анализ, атомно-эмиссионная спектроскопия, озера Хакасии, растения Томской области.*

Биогенные элементы (Fe, Zn, Co, Cu, Mn, Mo, Se) играют особую физиологическую роль в работе многих систем организма человека [1,2]. Их дефицит может вызвать развитие ряда патологий. Они также необходимы для повышения иммунитета и стабилизации микроэлементного обмена.

В течение ряда лет кафедра химии СибГМУ совместно с кафедрой аналитической химии ТГУ (г. Томск) проводят определение различных биогенных элементов в природных объектах: водах, растениях, продуктах питания. Накопленный опыт в изучении их элементного состава, а также применение современных методов исследования может быть использован в фармацевтической промышленности [3,4]. Достоинствами использованных методов являются: 1) высокая чувствительность (предел обнаружения некоторых элементов – 10^{-11}%); 2) специфичность и универсальность (возможность определения большого числа элементов: до 30-35); 3) малая величина навески, а также отсутствие поправки на холостой опыт.

Экспериментальная часть

Для элементного анализа использовали современные физические методы. Нейтронно-активационный анализ (НАА) [5]. Образцы анализировали на ядерном реакторе (пос. Спутник, г. Томск), снабженным анализаторной системой «CANBERRA» с детектором из чистого Ge. Навески растительного сырья высушивали до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре (100±5)^{o}C, затем озоляли при прокаливании в муфельной печи (500°C). Пробы воды упаривали до сухого остатка. Золу растений и сухие остатки упаковывали в фольгу и вместе со стандартными образцами облучали в вертикальном канале в потоке тепловых нейтронов $2{,}2 \cdot 10^{13}$ н/см^2 ·сек в течение 7 часов.

Атомно-эмиссионная спектроскопия с дуговым источником возбуждения и многоканальным анализатором эмиссионных спектров (АЭС). В работе использовали атомно-эмиссионный комплекс «Гранд», включающий спектроаналитический генератор «Везувий-3», полихроматор «Роуланд» и многоканальный анализатор эмиссионных спектров.

Был проанализирован состав воды трех озер Республики Хакасия, которые используются в бальнеологии.

В таблице 1 приводятся данные по исследованию озерных вод методами НАА и АЭС на содержание Fe, Zn, Co, Cu, Mn, Mo, Se.

Таблица 1.

Содержание элементов в озерах хакасии (%от массы воды)

Элемент:		Fe, 10^{-4}	Zn, 10^{-6}	Co, 10^{-6}	Cu, 10^{-6}	Mn, 10^{-6}	Mo, 10^{-6}	Se, 10^{-6}
Иткуль минерализация 0,04%	**А**	0,02	0,01	0,01	–	–	–	<0,1
	Б	0,2	нн	<0,1	<0,1	нн	нн	–
Белё минерализация 0,46%	**А**	0,73	0,4	0,05	–	–	–	<0,1
	Б	1,0	нн	<0,1	<0,1	нн	нн	–
Шира минерализация 1,68%	**А**	0,98	0,1	0,12	–	–	–	<0,1
	Б	1,0	нн	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	–

(**А**) – метод НАА, (**Б**) – метод АЭС;

(нн) – элемент не найден (очень низкое содержание);

(–) – элемент не определялся данным методом.

Анализ полученных данных показывает, что озеро Шира, будучи наиболее соленым (степень минерализации 1,68%), в максимальной степени обогащено Fe, Co, Mo. Озеро Белё содержит повышенное количество Zn по сравнению с остальными водами.

Также представлял большой интерес анализ дикорастущих пищевых и лекарственных растений Томской области: рябины обыкновенной, калины обыкновенной, брусники, клюквы болотной, сфагнума, багульника (листья), аира болотного (надземная часть).

Таблица 2.

Содержание элементов в лекарственном растительном сырье (% от массы сухого сырья)

Изученный объект	Метод	Fe, 10^{-4}	Zn, 10^{-4}	Co, 10^{-4}	Cu, 10^{-4}	Mn, 10^{-4}	Mo, 10^{-4}	Se, 10^{-6}
Брусника	**НАА**	32,0	13,9	0,09	–	–	–	0,15
	АЭС	22,8	16,1	0,13	1,89	1,06	0,10	–
Клюква	**НАА**	25,0	7,4	0,08	–	–	–	0,04
	АЭС	16,6	9,1	0,1	1,08	1,84	0,30	–
Калина	**НАА**	34,8	8,2	0,29	–	–	–	0,08
	АЭС	29,7	6,15	0,53	2,25	0,21	0,45	–
Рябина	**НАА**	32,2	5,4	0,14	–	–	–	0,03
	АЭС	46,0	8,9	0,21	2,73	0,27	0,88	–
Сфагнум	**НАА**	536	29,4	0,25	–	–	–	0,25
	АЭС	–	–	–	3,64	2,74	1,15	–
Багульник	**НАА**	222	32,3	0,10	–	–	–	0,3
	АЭС	196	27,4	0,08	1,54	0,15	0,62	–
Аир болотный	**НАА**	605	17,2	1,96	–	–	–	4,3
	АЭС	–	–	–	1,26	0,32	0,93	–

Анализ полученных данных (табл. 2) показывает, что плоды рябины наиболее обогащены Fe, Cu, Mo. Калина лучше других плодов концентрирует Co. В клюкве найдены максимальные значения Mn, в брус-

нике найдено максимальное количество Zn и Se. Следует отметить достаточно хорошую сопоставимость результатов анализа элементов Fe, Zn, Co, полученных методами НАА и АЭСА.

Анализ микроэлементного состава надземной части растений (сфагнум, багульник и аир болотный) прежде всего указывает на высокое содержание Fe, Zn, Mo и Se по сравнению с перечисленными выше плодами. При этом сфагнум содержит максимальное количество Cu, Mn и Mo по сравнению с остальными видами. В багульнике (листья) содержится больше всего Zn. Аир болотный (надземная часть) лучше остальных концентрирует в себе Fe, Co и Se.

Содержание элементов во всех образцах не превышает ПДК [6].

Выводы

1. Методами НАА и АЭС определено содержание семи биогенных элементов в пробах воды трех озер Республики Хакасия, и в семи видах дикорастущих растений Томской области.
2. Содержание элементов во всех образцах не превышает ПДК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. Т.1; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – с. 226-228.
2. Добровольский В.В. Основы биогеохимии. – М.: Академия, 2003. – 400 с.
3. Ильичев Е.А., Томилова Е.В. Возможность применения современных методов для элементного анализа вод озер и морей. XVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Наука и образование». ТГПУ, Томск, 2014: 308-313.
4. Шелег Е.С., Буачидзе А.Р. Применение современных методов для исследования элементного состава сибирских ягод. Межд. конф. «Наука и образование» ТГПУ, Томск, 2014: 281-286.
5. Цыбукова Т.Н., Инишева Л.И., Зейле Л.А. Комплексная оценка содержания редких элементов в торфяном сырье единого болотного ландшафта. Химия растительного сырья, 2001; 4:103-106.

SUMMARY

**THE POSSIBILITY OF DETERMINING BIOGENIC ELEMENTS
IN NATURAL OBJECTS USING MODERN METHODS**

Il'ichev E.A., 3rd year student, Lazareva L.V., 5th year student
Siberian State Medical University,
2/1, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

A procedure has been developed for the qualitative and quantitative analysis of iron, cobalt, zinc, copper, manganese, molybdenum, and selenium in natural objects by neutron activation analysis and atomic emission spectroscopy.

Keywords: neutron activation elemental analysis, atomic emission spectroscopy, lakes of Khakassia, plants of Tomsk region.

REFERENCES

1. Nelson D., Cox M. Lehninger principles of biochemistry. V.1. – Moscow: BINOM. Laboratoriya Znaniy Publ., 2012. – P. 226-228.
2. Dobrovolsky V.V. Fundamentals of biogeochemistry – Moscow: Akademiya Publ., 2003. – 400 p.
3. Il'ichev E.A., Tomilova E.V. The possibility of application of modern methods for elemental analysis of lakes' and seas' waters. XVIII International conference of students, graduate students and young scientists "Science and Education". Tomsk, 2014: 308-313 (in Russ.).
4. Sheleh E.S., Buachidze A.R. Application of modern methods to analyze elemental composition of Siberian berries. XVIII International conference of students, graduate students and young scientists "Science and Education". Tomsk, 2014: 281-286. (in Russ.).
5. Tsybukova T.N., Inisheva L.I., Zeile L.A. Comprehensive assessment of the content of trace elements in raw peat of a single swamp landscape. Chemistry of Plant material, 2001; 4: 103-106. (in Russ.).

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОБЪЕКТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДОГХАНТЕРАМИ ДЛЯ ОТРАВЛЕНИЯ СОБАК

Качкина М.А., студ. 5 курса, Чувина Н.А.
Руководитель: **Стрелова О.Ю.,** доцент, канд.хим.наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова. д. 14, Российская Федерация,
ГБУЗ «Межрайонный наркологический диспансер №1»

E-mail: maria.kachkina@yandex.ru

Представлена схема химико-токсикологического анализа двух объектов, представляющих собой мясные приманки для собак с посторонними включениями в виде таблеток. Синильная кислота была обнаружена химическими реакциями и подтверждена методом ГЖХ с ионизационно-пламенным детектором. Во втором объекте в результате исследования пробы на газовом хроматографе с масс-селективным детектором получили спектр, соответствующий изониазиду. Для изолирования изониазида была опробована методика твёрдофазной экстракции. Средний процент извлечения составил 44,2%.

Ключевые слова: *токсикологический анализ, изониазид, синильная кислота, газовая хроматография с масс-селективным детектором (ГХ-МС), прямая жидкость-жидкостная экстракция, твёрдофазная экстракция, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).*

В последние несколько лет в городах России отмечается бурный всплеск отравлений домашних собак, которые приписывают так называемым «догхантерам» (дословно «охотниками за собаками»). Участники этого движения позиционируют себя как санитары, ликвидирующие безнадзорных, социально опасных животных. Однако ядовитые приманки распространяются в местах выгула домашних животных, и количество таких собак, гибнущих ежегодно от рук отравителей, исчисляется сотнями.

Токсичная составляющая приманки часто многокомпонентна, и состав ее постоянно меняется и совершенствуется. В литературе описаны случаи отравления собак тяжелыми металлами и их солями (мышьяком, бихроматом калия), а также родентицидами (этилфенацином); в отдельных районах в крови погибших животных диагностируют повышенное содержание фосфора. На форумах догхантеров упоминаются такие вещества, как: гидрохинон, ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан), алкалоиды (хинин, эфедрин, стрихнин), рицин, токсины бледной поганки. Одним из наиболее часто применяемых ядов является изониазид. Токсичность изониазида для собак объясняется особенностями метаболизма у представителей семейства псовых: вследствие низкой активности N-ацетилтрансферазы, которая в норме ацетилирует изониазид до фармакологически неактивного N-ацетилизониазида, они не способны эффективно метаболизировать производные ГИНК (гидразида изоникотиновой кислоты). Образующийся комплекс изониазид-пиридоксин истощает запас пиридоксина, дефицит которого, в свою очередь, приводит к снижению синтеза и метаболизма ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты). В результате отравления у животного развиваются судороги, не купируемые обычными противосудорожными средствами, и тяжёлый метаболический ацидоз. Высокая токсичность в отношении собак (LD 50 мг/кг веса, LD 99 – 122,8 мг/кг) наряду со сравнительной безопасностью для человека, дешевизна и доступность изониазида (как показывает практика, препарат несложно достать в российских аптеках даже при отсутствии рецепта) делают его «ядом №1» для догхантеров.

Целью нашего исследования является определение токсичных веществ, содержащихся в двух объектах, обнаруженных в местах гибели домашних собак.

Экспериментальная часть

В первом случае из кусков сосиски, перевязанных верёвкой, были извлечены неизвестные чёрные таблетки, завернутые в целлофановую обёртку чёрного цвета. Таблетки имели плоскоцилиндрическую форму и неровную блестящую поверхность; по размеру и цвету они напоминали таблетки активированного угля. Ранее подобные таблетки в обёртке были обнаружены в рвотных массах одной из отравленных собак. Таблетку помещали в стеклянный стакан, добавляли 100 мл воды очищенной. Образовалась суспензия с прозрачной жидкой фазой и нерастворёнными чёрными частицами и реакций среды pH=13-14 по универ-

сальному индикатору. Полученная жидкость центрифугировалась, центрифугат разделяли на две части. К 2 мл центрифугата в пробирке прибавляли 2 мл пиридина и нагревали на водяной бане в течение 3 мин., наблюдали буровато-красное окрашивание раствора. Затем 1 мл центрифугата помещали в фарфоровую чашку и последовательно прибавляли по капле разбавленный раствор железа (II) сульфата и железа (III) хлорида, смесь нагревали до кипения, охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 10% раствором хлористоводородной кислоты, в результате чего жидкость моментально приобрела интенсивно-синюю окраску. Образование «берлинской лазури», а также появление характерного раздражающего запаха позволило предположить наличие в исследуемой пробе цианидов.

Последующий анализ проводился на газовом хроматографе в следующих условиях: хроматограф Agilent 7890A, хроматографическая колонка HP-FFAP длиной 50 м, внутренним диаметром 0,32 мм, толщиной плёнки 0,5 мкм. Режим постоянного давления газа-носителя; давление газа-носителя азота – 19,9 psi. Режим программирования температуры термостата колонки: начальная 60 °С – 5 минут, скорость подъёма температуры 20°С в минуту до 180°С. Общее время анализа 11 минут. Температура испарителя 250 °С. Температура детектора ДИП 280°С. Расход воздуха 200 мл/мин. Расход водорода 30 мл/мин. Поток продувочного газа 20 мл/мин. Пробу запускали методом паровоздушной дистилляции. На полученной хроматограмме наблюдался пик со временем удерживания 3,76 мин., что соответствует по базе данным прибора синильной кислоте.

Из другого района города на анализ поступили куски колбасы размером 4*2 см, содержащие белые включения жира и размокшую порошкообразную субстанцию. Включения выбирали из приманки, помещали в стакан на 100 мл, растворяли в воде очищенной, подщелачивали 25% аммиаком до pH=8-9 и извлекали универсальной смесью растворителей, рекомендованной для многих групп лекарственных веществ – дихлорметан:дихлорэтан:гептан:изопропанол в соотношении 2:2:2:1,5. Органическую фазу отбирали в виалу, упаривали в токе воздуха до объема 500 мкл. Газохроматографическое исследование проводили на газовом хроматографе Agilent Technologies 7890A (США) с автоинжектором 7693 и масс-селективным детектором 5975C. Условия хроматографирования: капиллярная колонка с внутренним диаметром 0,25 мм и длиной 30 м (HP-5MS); газ-носитель гелий, скорость потока – 1 мл/мин; температура инжектора 260 ºС; интерфейса 290 ºС. Температура колонки: начальная 75 ºС в течение 1,2 мин, прогрев до 100 ºС со скоростью программирования 50 ºС/мин; затем прогрев до 290 ºС со скоростью 20 ºС/мин; выдержка при конечной температуре 8,3 мин. Масс-селективный детектор с температурой источника 230 ºС; масс-квадрупольный анализатор; энергия ионизации 70 эл/вольт. Режим работы испарителя split/splitless без деления потока. Регистрация масс-спектров в режиме Scan полного сканирования ионов в интервале масс 42-450 а.е. На хроматограммах наблюдался один пик вещества с временем удерживания 6,7 мин. Полученные масс-спектры подвергали автоматической обработке с помощью специализированных токсикологических библиотек «PBM TOX3.L», «MPW 2007.L», «NIST08.L» с использованием программы AMDIS (The Automatic Mass Spectral Deconvolution and Identification System). Масс-спектры проб совпадали со спектром изониазида, представленным в используемых библиотеках: 106, 78, 51, 137, 50, 79, 107, 52, 161, 104. Вероятность совпадения не ниже 90%.

По своей природе изониазид относится к высокогидрофильным веществам, в связи с чем метод жидкость-жидкостной экстракции органическим растворителем не может рассматриваться как эффективный метод экстракции в целях количественного определения токсиканта в приманках. В качестве альтернативного метода изолирования был предложен метод твёрдофазной экстракции на патронах Oasis HLB, которые, обладая гидрофильно-липофильной двойственностью, способны адсорбировать на себе токсические вещества разной химической природы. Методика отрабатывалась на модельном водном растворе изониазида. Патроны промывали 1 мл метанола и 1 мл воды очищенной, затем загружали 1 мл раствора изониазида с концентрацией 100 мкг/мл, элюировали 1 мл метанола. Элюат выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 1 мл ацетонитрила сорта 0 и проводили количественное определение методом ВЭЖХ: прибор «Waters 2695» с колонкой Symmetry C18 5 мкм 3,9x150 мм, температура колонки – 30 ˚С; УФ-детектор с длиной волны 261 нм; объем вводимой пробы – 10 мкл; режим подачи элюентов изократический. Подвижная фаза – ацетонитрил : вода деионизованная (60:40). Скорость подачи подвижной фазы – 500 мкл/мин. На хроматограммах наблюдался один пик анализируемого вещества со временем удерживания 2,2 мин. Количественное содержание анализируемого вещества в извлечении рассчитывали по калибровоч-

ному графику зависимости площади пика вещества от его концентрации. По результатам семи измерений средний процент извлечения составил 44,2%.

Выводы

Установлено наличие синильной кислоты и изониазида в проанализированных образцах. Предложен метод твердофазной экстракции для изолирования изониазида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелентьев А.Б., Лаврентьева А.В. Определение изониазида в трупной крови и плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором. Судебно-медицинская экспертиза, 2012; 4: 27-30.

2. Чувина Н.А., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Изолирование лекарственных веществ из плазмы крови методом твёрдофазной экстракции. Бутлеровские сообщения, 2013; 33 (1): 35-42.

3. Guermouche S., Guermouche M.H. Solid-Phase Extraction and HPTLC Determination of Isoniazid and Acetylisoniazid in Serum. Comparison with HPLC. Journal of Chromatographic Science, 2004; 42: 250-253.

4. Ellard G. A, Gammon P. T., Wallace S. M. The determination of isoniazid and its metabolites acetylisoniazid, monoacetylhydrazine, diacetylhydrazine, isonicotinic acid and isonicotinylglycine in serum and urine. Biochem J., 1972; 126(3): 449-458.

5. Villar D., Knight M.K., Holding J. Treatment of acute isoniazid overdose in dogs. Veterinary & Human Toxicology, 1995; 37(5): 473-477.

SUMMARY

**A CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS
OF OBJECTS USED BY DOGHUNTERS FOR POISONING DOGS**

Kachkina M.A., 5th year student; Chuvina N.A.
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation,
GBUZ "Regional Drug Dependence Clinic №1»

A procedure of a chemical-toxicological analysis of two objects is described, that are meat baits for dogs and contain foreign inclusions in the form of tablets. Hydrogen cyanide was detected through a number of chemical reactions and its presence was proved by gas chromatography with flame ionization detector. After using gas chromatography-mass spectrometry to analyze the second sample a spectrum was recorded, that corresponded to the isoniazid spectrum. In order to isolate such a hydrophilic matter as isoniazid a solid-phase technique was tried on a model complex of an isoniazid aqueous solution. The average extraction percent amounted to 44,2%.

Keywords: toxicological analysis, isoniazid, hydrogen cyanide, gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), direct liquid-liquid extraction, solid-phase extraction, high-performance liquid chromatography (HPLC).

REFERENCES

1. Chuvina N.A., Kuklin V.N., Strelova O. Yu. Isolation of plasma blood drugs using solid-phase extraction. Butlerov Communications, 2013; 33 (1): 35-42 (in Russ.).

2. Melentiev A.B., Lavrentieva A.V. The detection of isoniazide in the cadaveric blood and plasma by high performance liquid chromatography with a diode matrix detector. Sudebno-meditsinskaia ekspertiza, 2011; 4: 27-30 (in Russ.).

3. Guermouche S., Guermouche M.H. Solid-Phase Extraction and HPTLC Determination of Isoniazid and Acetylisoniazid in Serum. Comparison with HPLC. Journal of Chromatographic Science, 2004; 42: 250-253.

4. Ellard G. A, Gammon P. T., Wallace S. M. The determination of isoniazid and its metabolites acetylisoniazid, monoacetylhydrazine, diacetylhydrazine, isonicotinic acid and isonicotinylglycine in serum and urine. Biochem J., 1972; 126(3): 449-458.

5. Villar D., Knight M.K., Holding J. Treatment of acute isoniazid overdose in dogs. Veterinary & Human Toxicology, 1995; 37(5): 473-477.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОМАКОРА В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Квасова А.О., студ. 4 курса; Мастихина Ю.А., студ. 4 курса
Руководитель**: Маль Г.С.,** докт. мед. наук, проф.
Курский государственный медицинский университет
305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3, Российская Федерация

E-mail: Nasty-diamond@mail.ru

Изучен антиаритмический эффект препарата «Омакор» наряду с его гиполипидемической активностью у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) в сочетании с нарушениями ритма с помощью общеклинических и лабораторных методов.

Ключевые слова*: Омакор, лечение ИБС, нарушение ритма.*

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смерти современного поколения. Треть людей в мире умирает от ССЗ. Россия в этом списке занимает лидирующее положение. Особо актуально, что показатели преждевременной смертности среди молодых и трудоспособных людей неуклонно растут. Такие группы веществ, как омега-3 жирные кислоты, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, снижают концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности, что в свою очередь уменьшает частоту ИБС и других основных сердечно-сосудистых событий.

Целью исследования являлось изучение антиаритмической активности в сочетании с гиполипидемической эффективностью препарата «Омакор» у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с нарушениями ритма.

Экспериментальная часть

В исследование было включено 45 мужчин. Средний возраст пациентов составил 55,2 ±3,8 лет, средняя длительность заболевания – 8,9 ±5,4 лет.

Критерии включения в исследование: мужчины в возрасте от 51 до 59 лет с ИБС: постинфарктным кардиосклерозом, желудочковой или наджелудочковой экстрасистолией, гиперлипидемией II Б и IV типа по Fredrickson. (Диагноз устанавливался на основании критериев ВНОК, 2012 г.)

Критериями исключения служили: наличие порока сердца, недостаточность кровообращения выше IIA стадии, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения IV ФК, атриовентрикулярная блокада II-III степени, нарушение мозгового кровообращения, алкоголизм, болезни обмена (подагра, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет), симптоматическая АГ.

Пациентам, удовлетворяющим критериям включения, предлагалось подписать информированное согласие. Методы исследования: общеклинические (осмотр больного, измерение АД, лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, определение ХС, ЛПВП, ТГ).

В течение 24 недель у пациентов проводилась гиполипидемическая монотерапия ω-3ПНЖК (омакор, Солвей фарма, Дания) 4 г/сут., все больные получали базовую терапию: антиагреганты, β-адрено блокаторы (метопролол 25-100 мг/сутки или бисопролол 2,5-10 мг/сутки), ингибиторы АПФ (периндоприл, зофеноприл) или сартаны (лозартан, валсартан), нитраты, диуретики (по показаниям).

Проведение лабораторных методов исследования осуществляли через каждые 4-недели, в течение 24-недельной терапии больных ИБС с гиперлипидемией и нарушениями ритма.

Оценку антиаритмического влияния ω-3ПНЖК проводили по субъективному статусу пациентов и объективизировали по результатам мониторирования ЭКГ. Динамику гиполипидемического эффекта оценивали по результатам показателей биохимического анализа крови, так же определялась доля пациентов достигших целевых значений показателей липидтранспортной системы крови.

Анализ изменений количества эпизодов наджелудочковых нарушений ритма выявил следующее: после 8 недельного курса терапии омакором удалось снизить количество наджелудочковых экстрасистол на 43,9% ($p_{II-IV}<0,01$), эпизодов бигеминии на 63,5% ($p_{II-IV}<0,05$), тригеминии на 83,7% ($p_{II-IV}<0,01$), независимо от типа ГЛП.

Динамика выраженности эпизодов желудочковых нарушений ритма на фоне приема ω-3 ПНЖК характеризовалась тем, что после 8 недельного курса терапии больных ИБС с ПИКС удалось снизить ко-

личество желудочковых экстрасистол на 63,7% ($p_{II-IV}<0,01$), эпизодов бигеминии – на 80,3% ($p_{II-IV}<0,05$), тригеминии – на 99,1% $p_{II-IV}<0,01$) .

Во время проведения сравнительного анализа эффективности выявлено, что антиаритмический эффект более выражен при воздействии на желудочковую экстрасистолию.

Титрация дозы ω-3 ПНЖК до 4г. в сутки не способствовала усилению антиаритмической активности при 8-недельной фармакотерапии больных ИБС.

Удлинение курса лечения больных ИБС с ПИКС ω-3 ПНЖК до 12-и и 24-х недель привело к усилению антиаритмического влияния как на желудочковую, так и наджелудочковую экстрасистолию. Количество наджелудочковых экстрасистол уменьшилось на 49,9%($p_{II-VIII}<0,05$), желудочковых экстрасистол на 66,4%($p_{II-VIII}<0,05$).

Дальнейшее изучение воздействия ω-3 ПНЖК на выраженность как желудочковой, так и наджелудочковой бигеминии после 12-и недельной и 24 недельной терапии больных ИБС, ПИКС показало усиление антиаритмического влияния. Количество наджелудочковых бигеминий уменьшилось – на 80,7% ($p_{II-VIII}<0,05$), желудочковых бигеминий – на 80,3%($p_{II-VIII}<0,05$).

По результатам суточного мониторирования ЭКГ явления тригеминии были полностью купированы уже к 12 неделе фармакотерапии больных ИБС с ПИКС, в случае как желудочковых, так и нажделудочковых.

Выводы

1. Фармакотерапия ω-3 полиненасыщенными жирными кислотами в течение 24 недель больных ИБС с различными типами экстрасистолии, способствовала снижению количества желудочковых экстрастистол на 49,9%, а наджелудочковых – на 66,4% (по результатам мониторирования), что обусловило возможность использования ω-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом на фоне экстрасистолии.

2. Омакор в дозе 4г/сутки целесообразно рекомендовать больным ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и IV типом гиперлипидемии в сочетании с желудочковой или наджелудочковой экстрасистолией с целью комплексного, как липидкоррегирующего так и антиаритмического эффекта, что является фармакоэкономически обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынов А.И., Хоменко В.Л. Новые доказательства возможности применения омега-3 кислот с целью вторичной профилактики инфаркта миокарда. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2012; 3: 65-68.

2. Мартынов А.И., Чельцов В.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологической практике. Фармакологические эффекты и терапевтическое применение. Методические рекомендации – М., 2013. – 14 с.

3. Моисеев С.В. Возможности использования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечных аритмиях. Фарматека, 2011; 8: 14-20.

SUMMARY

STUDY ANTIARRHYTHMIC EFFECT OF OMACOR IN MYOCARDIAL ISCHEMIA

Kvasova A.O., 4th year student; Mastihina J.A. 4th year student
Kursk State Medical University;
3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russian Federation

Studied the effect of antiarrhythmic drug “Omacor” along with its lipid-lowering activity in CHD patients with postinfarction cardiosclerosis in conjunction with rhythm disorders were examined clinically and laboratory techniques.

Keywords: Activity Omacor, treatment of ischemic heart disease, rhythm disturbance.

REFERENCES

1. Martinov A.I., Chomenko V.L. Further evidence of the possibility of the use of omega-3 fatty acids for secondary prevention of myocardial infarction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 2006; 3: 65-68.

2. Martinov A.I., Cheltsov V.V. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiology practice. Pharmacological effects and therapeutic use. Guidelines. – M., 2007. – P. 10-14.

3. Moiseev S.V. Possibilities of use of omega-3 fatty acids for heart arrhythmia. Farmateka, 2011; 8: 14-20.

АДСОРБЦИЯ H^+ И OH^- ИОНОВ НА FE_2O_3 В РАСТВОРАХ АМИНОКИСЛОТ → ПЕПТИДОВ → БЕЛКОВ

Кергенцев А.А., аспирант 3 года обучения; Высоцкая А.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Дмитриева И.Б.,** докт. хим. наук, доцент.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anton_kergencev@mail.ru

Изучено влияние аспарагина, глицина, креатина и альбумина на адсорбцию H^+ и OH^- ионов на Fe_2O_3. Установлено, что аспарагин, глицин, креатин и яичный альбумин увеличивает адсорбцию H^+ и OH^- ионов на Fe_2O_3 по сравнению с КС1.

Ключевые слова: *аспарагин, глицин, креатин, альбумин, адсорбция, Fe_2O_3, точка нулевого заряда.*

Целью настоящей работы является изучение изменения адсорбции H^+ и OH^- ионов на Fe_2O_3 в ряду аминокислоты → пептиды → белки.

В работе для проведения эксперимента были выбраны следующие биологически активных веществ (БАВ) – глицин, аспарагин, креатин, яичный альбумин. Креатин – пептид, яичный альбумин – белок, производные различных аминокислот, в частности, глицина. Выбор указанных БАВ позволяет исследовать изменение их адсорбционных свойств, при изменении степени полимеризации аминокислот.

Выбранный в качестве адсорбента оксид железа (III) представляет несомненный интерес в качестве модели твёрдой поверхности, так как его электроповерхностные свойства в водных растворах простых электролитов хорошо изучены. Исследования адсорбции аминокислот на поверхности оксидов переходных металлов позволяют понять и объяснить механизм их специфической сорбции, определяющий коллоидно-химические закономерности протекания процессов в биологических системах, в частности, транспорта лекарственных препаратов.

Экспериментальная часть

В работе использовали порошок Fe_2O_3 с размером частиц 0.1– 10.0 мкм, выделенный седиментацией. Удельная площадь поверхности ($S_{уд}$) (определена методом БЭТ) данной фракции равна – 2.8 $м^2/г$. Использованы L-аспарагин (Merck), глицин (Reanal), креатин х.ч. (Chemapol), яичный альбумин (Реахим). Все остальные применяемые реактивы были марки ч.д.а или хч.

Изучение адсорбции ионов H^+ и OH^- на Fe_2O_3 проводили в растворах БАВ в зависимости от pH и концентраций ($1\cdot10^{-1}$, $1\cdot10^{-2}$, $1\cdot10^{-3}$, моль/л.). Адсорбцию H^+ и OH^- ионов на Fe_2O_3 исследовали методом непрерывного потенциометрического титрования [1]. Строили кривые потенциометрического титрования в координатах pH-V, V- объем титранта (КОН или HCl). Примеры кривых потенциометрического титрования для растворов KCl $1\cdot10^{-3}$ моль/л с адсорбентом и без него показаны на рис.1. Значение pH точки пересечения кривых с адсорбентом и без него соответствует выполнению условия $Г(н^+)+Г(он^-)=0$ (Г – удельная адсорбция) и называется значением pH точки нулевого заряда поверхности адсорбента ($pH_{ТНЗ}$). Значение $pH_{ТНЗ}$ оксида железа в растворах KCl ($1\cdot10^{-3}$, $1\cdot10^{-2}$, $1\cdot10^{-1}$ и 10^0 моль/л) равно 6,0.

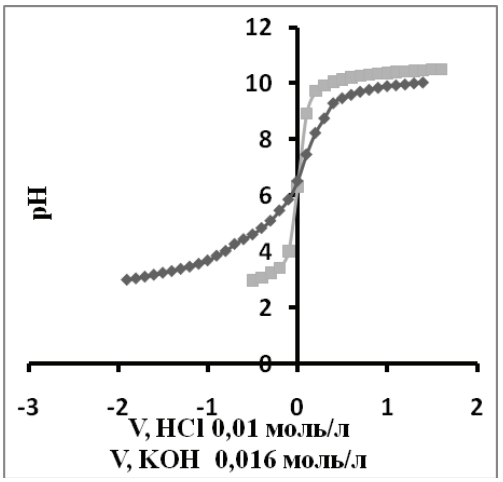


Рис. 1. Кривые потенциометрического титрования: ■- KC1, ▲- Fe_2O_3+KCl

На поверхности Fe_2O_3 возможно образование отрицательно и положительно заряженных групп, вследствие протекания следующих поверхностных реакций:

$$S\text{-}OH \leftrightarrow S\text{-}O^- + H^+ \quad (1),\ S\text{-}OH + H^+ \leftrightarrow S\text{-}OH_2^+ \quad (2),$$

где S – символ поверхности.

В области значений $pH<pH_{ТНЗ}$ кривые титрования с адсорбентом идут выше, чем без него вследствие преобладания адсорбции ионов H^+. Поверхность Fe_2O_3 заряжена положительно согласно уравнениям (2). При значениях $pH>pH_{ТНЗ}$ кривые с адсорбентом идут ниже, чем без него, из-за преобладания адсорбции ионов OH^-. На рис.2 приведены кривые Г–pH для оксида железа в растворах KC1($1\cdot10^{-3}$, $1\cdot10^{-2}$, $1\cdot10^{-1}$ и 10^0 моль/л): видно, что величина адсорбции Г(H^+-OH^-) в растворах KC1 возрастает с увеличением ионной силы раствора.

На рис.3 показаны зависимости Г (H^+-OH^-) на Fe_2O_3 в растворах 0,001 моль/л KCl, аспарагина и глицина. Видно, что кривые для аспарагина и глицина практически совпадают и лежат выше, чем для KC1.

Адсорбционные процессы, которые могут происходить в водных дисперсиях Fe_2O_3 в присутствии HC1 (KOH), KC1 и аминокислот – это, во-первых, процессы, которые описываются уравнениями 1.–2.; во-вторых, процессы, связанные с обменом противоионов. В области $pH<pH_{ТНЗ}$ возможен обмен противоионов OH^- на анионы хлора (для KC1) и аминокислот, что приводит к десорбции OH^- и к преобладанию адсорбции ионов H^+, то есть к возрастанию величины Г(H^+-OH^-).

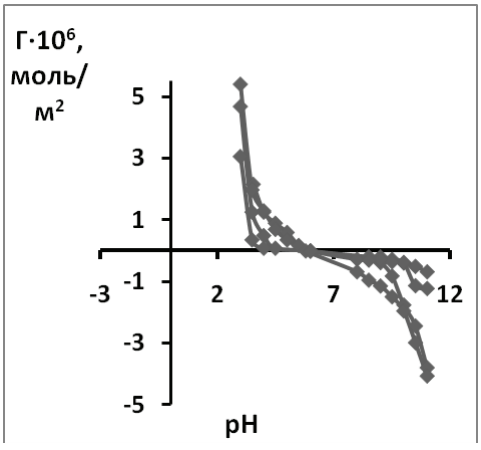


Рис. 2. Зависимость Г – pH оксида железа (III) в растворах KC1 различной концентрации

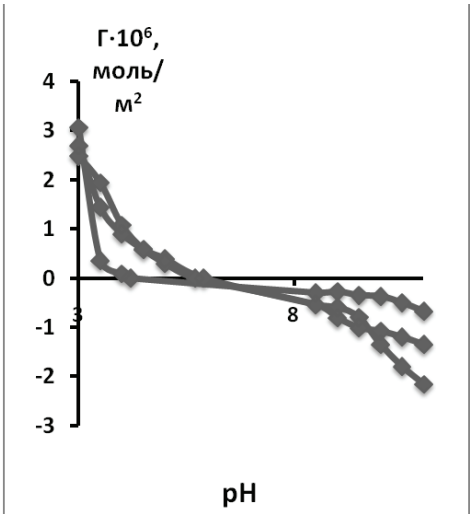


Рис. 3. Зависимость Г – pH оксида железа (III) в растворах KC1, аспарагина и глицина с концентрацией 0,001 моль/л

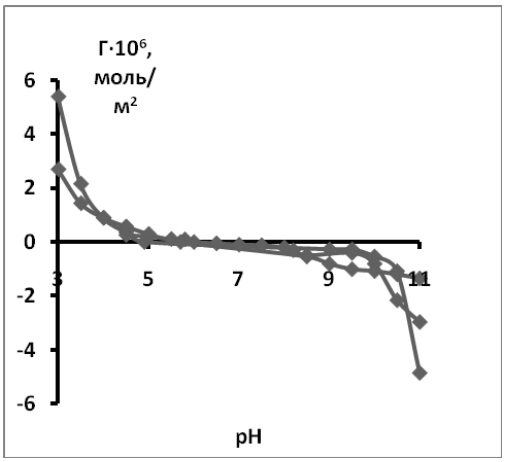


Рис. 4. Зависимость Г – pH оксида железа (III) в растворах KC1, аспарагина и глицина с концентрацией 0,001 моль/л

Из рис. 3. и 4 видно, что характер зависимости $Г(H^+\text{-}OH^-)$ – pH в растворах креатина и белка такой же, как и в растворах аминокислот; значения $Г(H^+\text{-}OH^-)$, pHтнз близки, что свидетельствует об их одинаковой природе влияния на процесс адсорбции H^+ и OH^- ионов на поверхности Fe_2O_3. Можно было бы ожидать, что влияние этих веществ на величину $Г(H^+\text{-}OH^-)$–pH для Fe_2O_3 будет увеличиваться с уменьшением степени полимеризации аминокислот вследствие увеличения свободных амино- и карбоксильных групп, однако этого не наблюдается.

Выводы

Проведенное исследование влияния аспарагина, глицина, креатина и яичного альбумина на адсорбцию H^+ и OH^- ионов на Fe_2O_3 позволило установить, что: значение pHтнз Fe_2O_3 в растворах KC1 равно 6,0; в растворах аминокислот pHтнз Fe_2O_3 смещается в щелочную область вследствие преобладания специфической адсорбции анионных форм аминокислот; сорбция аминокислот идет с образованием связи с катионом железа на поверхности его оксида по донорно-акцепторному механизму; аспарагин, глицин, креатин и яичный альбумин увеличивают адсорбцию H^+ и OH^- ионов на Fe_2O_3 по сравнению с KC1; адсорбция H^+ и OH^- ионов на Fe_2O_3 слабо зависит от концентрации АК и не изменяется при переходе от мономера к полимеру в ряду аминокислота → пептид (креатин) → белок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чухно А.С., Дмитриева И.Б., Мартынов Д.В. Влияние солей одно-, двух- и трехзарядных катионов металлов на сорбцию H+ и OH- ионов на декстране. Бутлеровские сообщения, 2011; 27 (14):47-54.

Dmitrieva I.B., Chukhno A.S., Rodionova E.Y., Novichkov R.V. Specific Adsorption of Aspartic Acid on Iron (III) and Nickel (II) Oxides. Eurasian Chemico-Technological Journal, 2012; 14(4): 299-304.

Дмитриева И.Б., Чухно А.С., Новичков Р.В.. Взаимодействие глицина с катионами железа(III) и никеля(II) в водных растворах и на поверхности их оксидов. Бутлеровские сообщения, 2013; 35(8):133-137.

SUMMARY

**THE ADSORPTION OF H^+ AND OH^- IONS ON Fe_2O_3
FROM THE SOLUTIONS OF AMINO ACIDS → PROTEINS → PEPTIDES**

Kerzhentsev A.A., 3rd year postgraduate student; Vysotskaya A.A., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

The influence of aspirin, glycine, creatinine and albumin for the adsorption of H+ and OH- ions on Fe_2O_3 has been investigated. It is found that asparagine, glycine, creatine and ovalbumin increases the adsorption of H^+ and OH^- ions as Fe_2O_3 relative to the KC1.

Keywords: asparagine, glycine, creatine, albumin, adsorption, Fe2O3, point of zero charge.

REFERENCES

1. Chukhno A.S., Dmitrieva I.B., Martynov D.V. Influence of salts of singly-, double- and triple-charged cations of metals on sorption of H^+ and OH^- ions on dextran. Butlerov Communications, 2011; 27(14): 47-54 (in Russ.).

Dmitrieva I.B., Chukhno A.S., Rodionova E.Y., Novichkov R.V. Specific Adsorption of Aspartic Acid on Iron (III) and Nickel (II) Oxides. Eurasian Chemico-Technological Journal, 2012; 14(4): 299-304.

Dmitrieva I.B., Chukhno A.S., Novichkov R.V. Interaction of glycine with cations of Fe(III) and Ni(II) in water solutions and on surfaces of their oxides. Butlerov Communications, 2013; 35(8): 133-137 (in Russ.).

МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЕЙ РАСТЕНИЙ МОРДОВНИКА (*ECHINOPS ALBICAULIS)*

Киекбаева Л.Н., phd докторант 2 года обучения; Кудайбергенова М.К., магистрант 2 курса
Руководитель: **Ахтаева Н.З.,** к. б. н, доцент.
Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби,
050040, г.Алматы, пр. аль-Фараби, 71, Казахстан

E-mail: lashynk@mail.ru

Проведен сравнительный анализ минерального состава репродуктивных органов, надземной и подземной частей мордовника (*Echinops albicaulis* Kar.et Kir., Asteraceae), собранных в период цветения в Алматинской области республики Казахстан.

Ключевые слова: *Echinops albicaulis, мордовник, минеральный состав.*

Исследование богатой флоры Казахстана позволяет выявить новые виды растительного сырья, расширить сырьевую базу и создавать более безопасные и эффективные современные фитопрепараты.

Микроэлементы принимают самое активное участие во многих физиологических процессах, происходящих в организмах. Путем воздействия на ферментную систему либо в непосредственной связи с биополимерами растений они стимулируют или ингибируют протекание физиологических процессов в тканях [2].

Растения рода мордовник в большом количестве извлекают из почвы железо, марганец, цинк, магний, калий и натрий, что хорошо согласуется с литературными данными о биосинтезе и свойствах алкалоидов,

полифенолов, витаминов, кумаринов, полисахаридов и углеводов, а также является типичным для растений, встречающихся на сильно засоленных почвах [1,3].

Экспериментальная часть

Объектами изучения являлись репродуктивные органы, надземная и подземная части эндемичного вида рода Мордовник *Echinops albicaulis Kar.et Kir*, собранные в пустынных районах Алматинской области, в августе во время цветения. Исследование было проведено методом атомно-абсорбционного анализа на базе Центра физико- химических методов исследования и анализа (ЦФХМА) г. Алматы.

Количественное содержание микро- и макроэлементов определяли из зольных остатков, полученных по следующей методике. 3-5 г измельченного лекарственного растительного сырья (точная навеска), помещают в предварительно прокаленный и точно взвешенный фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель, равномерно распределяя вещество по дну тигля. Затем тигель осторожно нагревают, давая сначала веществу сгореть или улетучиться при возможно более низкой температуре. Сжигание оставшихся частиц угля надо тоже вести при возможно более низкой температуре. При неполном сгорании частиц угля остаток охлаждают, смачивают водой или насыщенным раствором аммония нитрата, выпаривают на водяной бане и остаток прокаливают. В случае необходимости такую операцию повторяют несколько раз. Прокаливание ведут при слабом красном калении (около 500°С) до постоянной массы, избегая сплавления золы и спекания со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и затем, получившуюся золу, сжигают ещё раз при 600°С до получения равномерного серого окраса. Если результат не достигнут, остаток растворяют в концентрированной азотной кислоте, после чего нагревают на плитке удаляя азотную кислоту и затем в муфеле при 400°С в течений 30 мин. Окончательно осадок растворяют в 5 мл HNO3 (1:1) при нагревании. Получившийся раствор необходимо прогреть на плитке до влажных солей. Результат растворяют в 10-15 мл 1н HCl или 1н HNO3 и переносят в мерную колбу на 25 мл, доводят объём до метки.

Затем готовые образцы исследуются для определения минерального состава методом атомно-адсорбционной спектроскопии на приборе «ASSIN» фирмы «Карл Цейс». В таблице 1 представлены полученные результаты.

Таблица 1.

Минеральный состав *Echinops Albicaulis, %*

Элементы	Репродуктивный орган	Надземная часть	Подземная часть
Цинк	0,0089	0,0021	0,0004
Кадмий	0	0	0
Свинец	0,0001	0,0016	0,0010
Железо	0,0296*	0,0691*	0,0661*
Марганец	0,0037	0,0029	0,0031
Никель	0,0005	0,0006	0,00001
Медь	0,0023	0,0056	0,0008
Калий	2,6055*	0,8858*	0,8000*
Натрий	0,1806	0,1030	0,1314
Магний	0,4735	0,2519	0,3068
Кальций	0,5867*	1,0281*	0,7634*

Выводы

По количественному содержанию калий и магний доминирует в репродуктивной части растений. Из числа макроэлементов доминирует кальций Содержание тяжелых металлов: кадмия и свинца не превышает предельно допустимых норм [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемеджиева Н.Г. Перспективы изучения и использования казахстанских алкалоидоносных видов рода Echinops L. Биотехнология. Теория и практика, 2008; 3: 28-36.

2. Васильев А.С., Калинкина Г.И., Тихонов В.Н. Лекарственные средства растительного происхождения. Справочное пособие. – Томск: СГМУ, 2006. – 122 с.

3. Саджван К.С., Найду Р., Прасад М.Н.В. Микроэлементы в окружающей среде. Биогеохимия, биотехнология и биоремедиация. – М.:Физматлит, 2009. – 725 с.

4. Государственная фармакопея СССР: вып.1. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. XI изд. М.: Медицина. – 1987. – С. 42-44.

5. Ермаченко Л.А. Атомно-абсорбционный анализ в санитарно-гигиенических исследованиях / под ред. Подуновой Л.Г. – М.: Чувашия, 1997. – 208с.

SUMMARY

MINERAL COMPOSITION OF VARIOUS PARTS OF *ECHINOPS ALBICAULIS*

Kiekbaeva.L.N., 2nd year Phd doctoral student; Kudaybergenova.M.K., 2nd year master student
Kazakh National University;
71, Al-Farabi Prospect. 71, 050040, Almaty, Kazakhstan

The article presents the results of a comparative analysis of the mineral composition of the reproductive organs, above and below ground parts of the plant *Echinops albicaulis Kar.et Kir* (Asteraceae) growing desert area, collected during flowering in the Almaty region of Kazakhstan.

Keywords: *Echinops albicaulis*, the mineral composition.

REFERENCES

1. Gemedzhieva N.G. Prospects for the study and use of Kazakhstani alkaloidonosnyh species of the genus Echinops L. Biotechnology. Theory and practice, 2008; 3:28-36 (in Russ.).

2. Vasilyev A.S., Kalinkin G.I., Tikhonov V.N. Handbook Herbal remedies. – Tomsk: Saratov State Medical University, 2006. – 122 p.

3. Sadzhvan K.S., Naidoo R., Prasad M.N.V. Trace elements in the environment. Biogeochemistry, biotechnology and bioremediation – M.:FIZMATLIT, 2009 – 725 p.

4. State Pharmacopoeia of the USSR: Issue 1. General methods of analysis. Medicinal herbs. XI Ed. M .: Meditsina. – 1987. – S.42-44.

5. Ermachenko LA Atomic absorption analysis of sanitary research/Ed. LG Podunovoy. – M .: Chuvashia, 1997. – 208p.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ИЗУЧЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ

Кожемяко Е.С., студ. 4 курса; Голигузова Е.Н., студ. 4 курса
Руководители: **Орлова Т.В.,** докт. фарм. наук, доцент; **Нестерова А.В.,** канд. фарм. наук, доцент;
Удалова С.Н., канд. фарм. наук, ст. преп.
Курский государственный медицинский университет,
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, Российская Федерация

E-mail: kozhemyako.2016@yandex.ru

Исследовано качество суппозиториев диклофенака натрия отечественных производителей и установлено их соответствие фармакопейным требованиям. Полученные профили растворения суппозиториев разных производителей резко различны, что обусловлено составом и свойствами вспомогательных веществ.

Ключевые слова: *суппозитории, диклофенак натрия, профили растворения.*

Диклофенак натрия (натрия диклофенак, ортофен, вольтарен) является одним из наиболее востребованных нестероидных противовоспалительных средств и обладает выраженным противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием. Для биодоступности суппозиториев важное значение имеет состав вспомогательных веществ, масса суппозиториев, дисперсность лекарственных веществ, которые могут варьировать в одноименных препаратах разных производителей [1]. Значимым методом биофармацевтического исследования и стандартизации твердых лекарственных форм в настоящее время является испытание «Растворение», а также изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов [2].

В связи с этим целью данной работы стала стандартизация и сравнительный анализ суппозиториев диклофенака натрия отечественных фармпроизводителей по фармакопейным и дополнительным показателям качества, включая исследование кинетики растворения.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовали суппозитории, содержащие 50 мг диклофенака натрия, произведенные четырьмя российскими предприятиями и приобретенные в розничной аптечной сети г. Курска.

Оценивали качество суппозиториев диклофенака натрия по показателям: внешний вид и соответствие описанию; средняя масса суппозиториев и отклонения от нее; подлинность и количественное содержание диклофенака натрия; время полной деформации; температура плавления; дисперсность твердой фазы; кинетика растворения действующего вещества.

Все исследованные суппозитории диклофенака натрия по внешнему виду соответствовали описанию, приведенному в листке-вкладыше и нормативной документации (НД). Суппозитории имели торпедообразную форму, белый или белый с кремоватым оттенком цвет, не имели запаха.

Состав вспомогательных веществ в суппозиториях диклофенака натрия у разных производителей отличался. Суппозитории производителя 1 были изготовлены на основе Витепсол (сочетание марок H 15, W 35) со средней массой 1,23 г. Суппозитории производителя 2 помимо основы Витепсол марок H 15, W 35 содержали в составе пропиленгликоль (0,05 г) и кремния диоксид коллоидный (0,018 г) и имели среднюю массу 1,51 г. Производители 3 и 4 использовали для получения суппозиториев диклофенака натрия твердый жир тип А, а суппозитории имели среднюю массу 1,50 и 1,26 г соответственно. Отклонения в массе отдельных суппозиториев не превышало ± 5% для препаратов всех производителей; максимальное отклонение составило ± 3,97% (производитель 2).

Установление подлинности ортофена в суппозиториях проводили УФ-спектрофотометрическим способом по разработанной методике. Действующее вещество из суппозиторной массы извлекали водой очищенной при нагревании на водяной бане. Водное извлечение фильтровали и разводили до получения раствора с концентрацией диклофенака натрия 15 мкг/мл. Спектр поглощения водного раствора диклофенака натрия исследовали в области длин волн 200 – 400 нм на спектрофотометре СФ-2000 в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см на фоне растворителя. Максимум поглощения наблюдался при длине волны 278 ± 2 нм. Характер кривой спектра поглощения и максимум абсорбции совпадали с данными показателями субстанции диклофенака натрия. На основе выполненных исследований была разработана методика количественного определения ортофена в суппозиториях с использованием уравнения калибровочного графика: $D = 0{,}03249\ C + 0{,}03569$. Содержание действующего вещества в суппозиториях производителей 1,2,3,4 составило: 101,05 ± 1,68; 97,00 ± 0,71; 100,02 ± 6,34; 98,58 ± 1,91 соответственно, что удовлетворяло требованиям НД.

Так как дисперсность лекарственных веществ оказывает влияние на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов, был проведен дисперсный анализ субстанции и суппозиториев диклофенака натрия. Фракционный состав изучали с помощью оптического микроскопа МБУ – 4А и окулярного микрометра при общем увеличении 120 (15×8). Субстанция ортофена представляла собой полидисперсную систему, в которой преобладала фракция частиц размером от 10 до 20 мкм (67,2%), и встречался небольшой процент частиц размером от 20 до 40 мкм. Средний размер частиц составил 15 мкм. Сравнительный анализ микропрепаратов показал, что дисперсность твердой фазы суппозиториев всех производителей являлась равноценной, удовлетворительной и была соизмерима с субстанцией.

Определено время полной деформации всех свечей по методике ГФ XII издания (прибор 2). Полученные результаты варьировали от 7 мин (для суппозиториев производителя 2) до 10 мин (суппозитории производителя 3) и находились в фармакопейных пределах – не более 15 минут.

В результате исследований была определена температура плавления всех суппозиториев (метод 2 ГФ XII, прибор 3). Суппозитории производителя 1 полностью отвечают требованию ГФ XI и спецификации – температура плавления не превышает 37 ºС. В суппозиториях остальных производителей завышена температура конца плавления. Так, в суппозиториях производителей 2 и 3 температура конца плавления составляет 38-39 ºС, хотя средняя температура плавления укладывается в фармакопейный предел. При плавлении суппозиториев производителя 4 обнаружено значительное содержание взвеси компонента, не заявленного в составе (предположительно аэросила), а также наличие весьма тугоплавких липофильных фракций с температурой плавления до 64 ºС (конец плавления), что в итоге сказалось на профилях растворения данного препарата.

Для оценки скорости и полноты высвобождения натрия диклофенака из суппозиториев применяли тест «Растворение» (ОФС 42-0135-09, аппарат 1. «Вращающаяся корзинка»). Средой растворения служила вода очищенная в объеме 500 мл, имеющая температуру 37 ºС. Скорость вращения корзинки – 100 об/ мин. Через определенные промежутки времени производили забор проб объемом 5 мл из среды растворения с её восполнением. Пробы фильтровали и определяли количественное содержание ортофена методом УФ-спектрофотометрии. Рассчитывали суммарный процент высвобождения действующего вещества из суппозиториев. Сравнительная кинетика растворения диклофенака натрия из суппозиториев разных производителей представлена на рисунке 1.

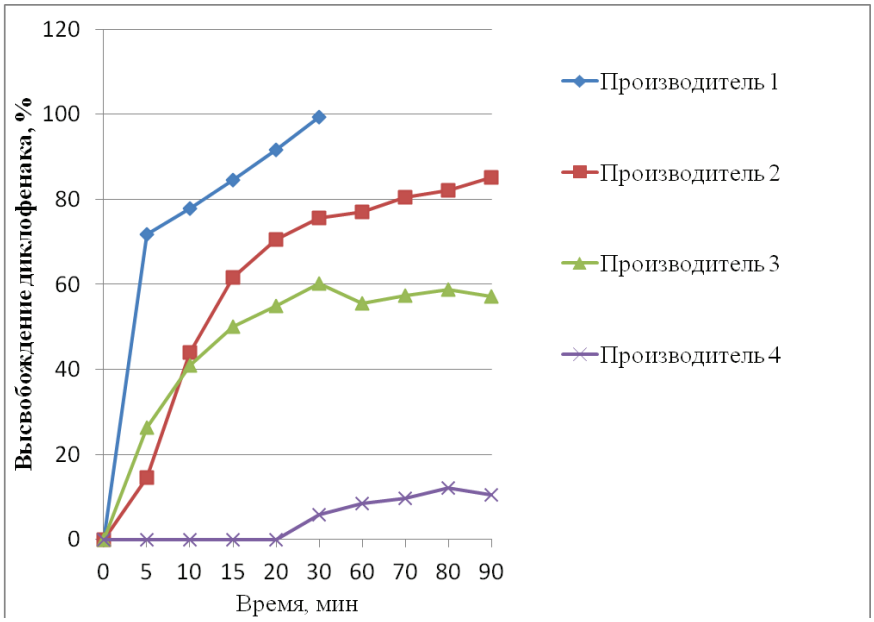


Рис. 1. Профили растворения диклофенака натрия из суппозиториев разных производителей

Диклофенак натрия легко и быстро высвобождался из суппозиториев производителя 1: уже к 5 мин эксперимента его выход был равен 72 %; далее уровень высвобождения постепенно нарастал и достигал практически 100 % к 30 мин. Процесс высвобождения диклофенака натрия из суппозиториев производителя 2 был более плавным по сравнению с суппозиториями производителя 1; выход составил порядка 75 %. Рекомендуемая норма высвобождения – не менее 85 % активной субстанции – была достигнута к 90 мин от начала испытания. Невысокую способность к высвобождению диклофенака натрия демонстрировал твердый жир тип А в суппозиториях производителя 3: максимальное количество субстанции – 60 % высвободилось к 30 мин эксперимента и далее выход не увеличивался.

Полученные результаты объясняются, с нашей точки зрения, отсутствием поверхностно-активных веществ – парциальных глицеридов жирных кислот – в составе основы по сравнению с основами марки Витепсол и завышенной температурой конца плавления твердого жира. Суппозитории производителя 4 практически не высвобождали активную субстанцию в среду растворения на протяжении первых 20 мин, а к 90 мин эксперимента наблюдался выход всего лишь 10 %. На наш взгляд это связано с высокой температурой плавления суппозиториев, отсутствием в составе поверхностно-активных веществ, а также наличием значительного количества аэросила, повышающего вязкость основы. Анализ данных по кинетике высвобождения диклофенака натрия из суппозиториев разных производителей свидетельствует о существенном влиянии

вспомогательных веществ на его фармацевтическую доступность. Профили растворения активного компонента у разных производителей не эквивалентны и, следовательно, фармакокинетика препаратов будет различной. Согласно результатам эксперимента производители 1 и 2 могут ввести в свою нормативную документацию на суппозитории (ФСП) новый показатель качества «Растворение» как требование по высвобождению натрия диклофенака в среду растворения не менее 85 % к 30 и 90 мин соответственно.

Выводы

1. Установлено, что суппозитории диклофенака натрия четырех отечественных фармпроизводителей соответствовали требованиям НД по показателям: описание, средняя масса, подлинность и количественное содержание диклофенака натрия, время полной деформации и отличались друг от друга составом вспомогательных веществ. Дисперсность частиц диклофенака натрия в суппозиториях различных производителей была сопоставимой (средний размер частиц 15 мкм). У трех из четырех производителей была завышена температура конца плавления, что сказалось на профилях растворения активной субстанции.

2. Полученные профили растворения суппозиториев разных производителей резко различны, что обусловлено составом и свойствами вспомогательных веществ (температура плавления, отсутствие ПАВ, наличие загустителей).

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова Т.В., Панкрушева Т.А. Вспомогательные вещества в технологии суппозиториев и научно-методические подходы к их выбору. – Курск : Изд-во КГМУ, 2013. – 160 с.

2. Смехова И.Е., Перова Ю.М., Кондратьева И.А. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор). Разработка и регистрация лекарств. средств, 2013; 1: 50-61.

SUMMARY

STANDARTIZATION AND INVESTIGATION OF COMPARATIVE DISSOLUTION KINETICS OF DICLOFENAC SODIUM SUPPOSIPORIES

Kozhemyako E.S., 4th year student; Goliguzova E.N., 4th year student
Kursk State Medical University;
3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russian Federation

Quality of diclofenac sodium suppositories produced by Russian manufacturers, and their compliance with the pharmacopoeial requirements has been investigated. Dissolution profiles of suppositories from different manufacturers have been varied dramatically, due to the composition and properties of the excipients.

***Keywords**:* suppositories, diclofenac sodium, dissolution profiles.

REFERENCES

1. Orlova T.V., Pankrusheva T.A. Excipients in suppositories technology and scientific and methodical approaches to their choice. – Kursk: KSMU edition, 2013. – 160 p.

2. Smekhova I.Y., Perova Y.M., Kondratieva I.A. Dissolution test and modern approaches to the assessment of drugs equivalence (review). The formulation and registration of drugs, 2013; 1:50-61 (in Russ.).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ САПОНИНОВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РЕПЕШКА АЗИАТСКОГО

Козыкеева Р.А., магистрант 1 года обучения;
Мамекова А.А., научный сотрудник лаборатории лекарственных растений
Научный руководитель: **Патсаев А.К.**, д.х.н., проф.
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия,
г. Шымкент, пл. Аль-Фараби-1, Республика Казахстан

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

Проведены исследования по определению количественного содержания сапонинов в надземной части репешка азиатского (*Agrimonia asiatica*). Установлено, что количественное содержание тритерпеновых сапонинов в надземной части исследуемого растения составляет 0,079 %.

Ключевые слова: *Agrimonia asiatica, репешок азиатский, тритерпеновые сапонины, фотоэлектроколориметр (ФЭК).*

Наличие сапонинов установлено достоверно в растениях 40 семейств. Сапонины находятся в клетках растений в растворенном виде, встречаются в различных органах растений. Сапонины обладают широким спектром фармакологического действия. Содержащие их препараты применяют как стимулирующие и тонизирующие средства. Они оказывают противовоспалительное, регулирующее водно-солевой обмен, антиаллергическое, отхаркивающее, седативное, мочегонное, слабительное, противовирусное, противоопухолевое действие [3].

Экспериментальная часть

Объектом для исследования служила воздушно-сухая измельченная надземная часть растения репешка азиатского. Сырье заготавливали в 2015 году в Южно-Казахстанской области в период массового цветения растений.

Для определения наличия сапонинов готовили водное и спирто-водное извлечение на 70 % спирте этиловом в соотношении 1:10. Растворитель отгоняли до водного остатка, охлаждали, фильтровали и фильтрат использовали для жидкостной экстракции с бутанолом.

Наличие сапонинов определяли в водных извлечениях с помощью реакции пенообразования. При встряхивании пробирок с 5 мл раствора кислоты хлористоводородной 0,1 моль/л и 5 мл раствора гидроксида натрия 0,1 моль/л с равным количеством водного извлечения, наблюдали, что в пробирке с кислотой образуется более обильная и стойкая пена, чем в пробирке со щелочью. В результате установили, что в надземной части репешка азиатского присутствуют сапонины преимущественно тритерпеновой структуры.

Для подтверждения наличия тритерпеновых соединений бутанольную фракцию спирто-водного извлечения хроматографировали в тонком слое сорбента на пластинках «Силуфол» в системе растворителей: хлороформ-этилацетат (9:1) с последующим проявлением 20 % раствором кислоты серной. При этом на хроматографической пластинке обнаружились пятна малинового цвета, отнесенные к стероидным соединениям (R_f ~ 0,78; R_f ~ 0,69; R_f ~ 0,8; R_f ~ 0,9).

Определение содержания тритерпеновых соединений проводили фотоэлектроколориметрическим методом, основанным на реакции с концентрированной кислотой серной, с последующим измерением оптической плотности. 5,0 г сырья помещали в колбы вместимостью 100 мл и прибавляли 50 мл воды. Экстрагировали на кипящей водяной бане с обратными холодильниками в течение двух часов. Полученные извлечения фильтровали в мерные колбы на 50 мл и доводили дистиллированной водой до метки.

5 мл извлечений помещали в колбы, прибавляли 3 мл смеси концентрированной кислоты хлористоводородной и воды в соотношении 1:1, нагревали на кипящей водяной бане с обратными холодильниками в течение 30 минут. Полученные растворы охлаждали под струей холодной воды и сливали в делительные воронки; колбы, в которых проводили гидролиз, ополаскивали 5 мл воды и добавляли смыв в делительные воронки, сюда же вносили 20 мл смеси хлороформ-спирт этиловый 96 % (5:1) и взбалтывали в течение 10 минут. Хлороформные извлечения фильтровали через фильтры с 5 г безводного сульфата натрия в стеклянные колонки с 2 г оксида алюминия. Операцию повторяли 3 раза, используя каждый раз по 20 мл смеси хлороформ-спирт-этиловый.

Хлороформные элюаты паривали на кипящей водяной бане досуха. Сухие остатки переносили в мерные колбы на 25 мл спиртом этиловым 70 % и доводили тем же растворителем до метки. К 5 мл полученных растворов прибавляли 5 мл концентрированной серной кислоты, так как сапонины способны давать окрашивание при взаимодеиствие с кислотой серной концентрированной [1,2]. Через 30 минут измеряли оптическую плотность на фотоэлектроколориметре при длине волны 490 нм, используя в качестве раствора сравнения воду.

Количественное содержание тритерпеновых соединений рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D * V * 100}{22.9 * a * (100 - W)}$$

D – оптическая плотность исследуемого раствора;

a – навеска сырья;
V – разведение;
W – влажность сырья;
22,9 – удельный показатель поглощения олеаноловой кислоты.

В результате проведенных исследований установили, что количественное содержание тритерпеновых сапонинов в надземной части репешка азиатского составляет 0,079 %.

Выводы

Качественными реакциями и хроматографией в тонком слое сорбента доказано наличие сапонинов преимущественно тритерпеновой структуры. Установлено, что количественное содержание тритерпеновых сапонинов в надземной части репешка азиатского, определенным методом фотоэлектроколориметрии, составляет 0,079 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кельнер Р., Аналитическая химия. Проблемы и подходы. В 2-х томах. – М:.Мир ,2004. – 470 с.
2. Писарев Д.И., Мартынова Н.А., Нетребенко Н.Н., Новиков О.О., Сорокопудов В.Н. Сапонины и их определение в корневищах аралии маньчжурской в условиях Белгородской области. Химия растительного сырья, 2009; 4:197-198.
3. Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.: ил.

SUMMARY

DETERMINATION OF SAPONINS IN AERIAL PART OF *AGRIMONIA ASIATICA*

Kozykeyeva R.A. 1st year master student; Mamekova A.A. – researcher at laboratory of medicinal plants
South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy,
Shymkent, sq. Al-Farabi-1, Kazakhstan

The quantitative determination of saponins in the aerial parts of *Agrimonia asiatica* was carried out. It was established that the quantitative content of threeterpene saponins in the aerial parts of *Agrimonia asiatica* is 0.079%.

Keywords: *Agrimonia asiatica,* triterpene saponins, photoelectric colorimetry (PhEC).

REFERENCES

1. Kelner R., Analytical chemistry. Problems and approaches. In 2 part. – M:. Peace, 2004. – 470 p.
2. Pisarev D.I., Martynova I.A., Netrebko N.N. Saponins and their determination in rhizomes of Aralia manchjurica in Belgograd oblast condition. Chemistry of plant compound, 2009; 4: 197-198 (in Russ.)
3. Samylina I.A. Yakovlev G.P. Pharmacognosy: the textbook. – M .: GEOTAR Media, 2013. – 976 p .: ill.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ 3-ОКСИПИРИДИНА АДИПИНАТА ПРИ ОККЛЮЗИОННОМ И ОККЛЮЗИОННО-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Конорев В.В., асп. 1 года обучения; Выборнова Ю.А., студ. 5 курса; Афанасьев А.А., студ. 5 курса; Скоркина М.А., студ. 5 курса; Петров В.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Замотаева М.Н.**, канд. мед. наук, доцент.
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарёва»,
430032, Саранск, ул. Ульянова, 26А, Россия

E-mail: konarewv@rambler.ru

В статье приведены данные результатов оценки фармакологической эффективности применения 3-оксипиридина адипината в дозе 80 мг/кг на модели окклюзионного и окклюзионно-реперфузионного повреждения миокарда у крыс в эксперименте.

Ключевые слова: *3-оксипиридин, адипинат, окклюзия, реперфузия.*

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме [1] указано, что основой лечения острого ИМ является восстановление коронарного кровотока – коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводят к ограничению размеров его повреждения и в конечном итоге к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза [2]. При лечении ИМ посредством коронарной реперфузии возникает так называемый реперфузионный синдром. В связи с интенсификацией при этом синдроме процессов перекисного окисления липидов, активации нейтрофилов, отека эндотелия и миоцитов, апоптоза кардиомиоцитов актуально исследовать антиоксидантные свойства 3-оксипиридина адипината.

Экспериментальная часть

Эксперименты проводились на 24 лабораторных нелинейных белых крысах. Было сформировано 4 группы животных: 1-ая группа – крысы с окклюзией левой коронарной артерии (ЛКА) без коррекции , 2-ая группа – с окклюзией ЛКА с коррекцией 3-оксипиридина адипинатом в дозе 80 мг/кг, вводимым внутрибрюшинно за 30 минут до формирования модели, 3-ая группа – с окклюзией-реперфузией без коррекции, 4-ая группа – в условиях окклюзии-реперфузии с коррекцией 3-оксипиридина адипинатом в дозе 80 мг/кг. Для формирования окклюзии после левосторонней торакотомии в IV межреберье рассекали перикард, обнажали сердце крысы. Используя атравматичную иглу подводили лигатуру и перевязывали нисходящую ветвь ЛКА. Окклюзия ветви ЛКА составляла 40 минут. Формирование модели у третьей и четвертой групп животных происходило иначе: на этапе подведения лигатуры под ветвь ЛКА, ее свободные концы проводили через окклюдер. Путем смещения окклюдера к сосуду достигали окклюзии нисходящей ветви ЛКА и накладывали эластичный фиксатор. По истечении 10 минут путем смещения окклюдера от сосуда его удаляли, тем самым достигая реперфузии миокарда. Четвертой группе животных 3-оксипиридина адипинат вводился внутрибрюшинно за 30 минут до наложения окклюдера.

На фоне окклюзии коронарной артерии при микроскопической оценке сердец крыс эндокард желудочков выстлан эндотелиоцитами уплощенной формы с нерезко вытянутыми гематоксилинположительными ядрами и умеренно базофильной цитоплазмой. В зонах окклюзии в миокарде наблюдались изменения дисциркуляторного характера в виде умеренного отека стромального компонента, неравномерного кровенаполнения интрамуральных сосудов – полнокровия венозных сосудов и капилляров, их дистония и периваскулярный отек, малокровия артериол. Поперечная исчерченность мышечных волокон нечеткая, местами отсутствовала. Межмышечные, периваскулярные пространства расширены неравномерно. Кроме того, в зонах окклюзии наблюдались обширные участки кровоизлияний, отмечалось набухание кардиомиоцитов с выраженной гомогенной эозинофилией цитоплазмы, и с базофильными ядрами с явлениями кариопикноза. В ткани миокарда, прилегающей к сосудистым стенкам, наблюдалась незначительно выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Были найдены очаги контрактурного повреждения кардиомиоцитов. При использовании метода «двойного окрашивания» синим Эванса и трифенилтетразолием хлоридом (ТТС) объем очага ишемии составил 54,9±0,19% от общего объема сердца. Объем зоны некроза составил 37,59±0,9% по отношению к общему объему сердца. Отношение площади зоны некроза к площади зоны ишемии составило 65±4,09%.

На фоне моделирования экспериментальной окклюзии-реперфузии при гистологическом исследовании ткани миокарда выявлялись изменения дисциркуляторного характера. Обнаруживались обширные участки кровоизлияний, эритроцитарных экстравазатов. Межмышечные и периваскулярные пространства были выраженно расширены за счет явлений отека. Отмечались явления контрактурного повреждения кардиомиоцитов. Поперечная исчерченность мышечных волокон нечеткая, с участками ее отсутствия. В тканях миокарда, прилегающих к сосудистым стенкам, наблюдалась лейкоцитарная инфильтрация. При верификации зоны «риска» суправитальной окраской синим Эванса, у крыс на фоне ишемии-реперфузии, объем зоны ишемии составил 49,02±3,25% от общего объема сердца.

Гистологическая картина миокарда при экспериментальной окклюзии коронарной артерии на фоне использования 3-оксипиридина адипината в концентрации 80мг/кг была таковой: в зоне поражения выявлялся умеренный периваскулярный и перицеллюлярный отек тканей миокарда. Обнаруживались единичные,

небольшие зоны кровоизлияний в межмышечные пространства миокарда, и кроме этого эритроцитарные экстравазаты. Сохранялось полнокровие сосудистой системы ткани миокарда. Отмечалось отсутствие миофибрилл в цитоплазме кардиомиоцитов, гомогенность и эозинофилия цитоплазмы, незначительный кариопикноз. В периваскулярных областях миокарда отмечалась лейкоцитарная инфильтрация. При применении метода «двойного окрашивания» синим Эванса и ТТС у животных при экспериментальной окклюзии коронарной артерии на фоне введения 3-оксипиридина адипината в дозе 80мг/кг объем зоны ишемии составил 39,68±12,25% от объема миокарда, что меньше по сравнению с группой без коррекции на 27,72%. Объем зоны некроза на фоне коррекции 3-оксипиридина адипинатом был равен 30,76±4,96%, что меньше на 13,13% по сравнению с группой №1. Отношение объема некроза к объему ишемии на фоне коррекции данным соединением, составило 62,33±7,4%, что меньше аналогичных значений первой группы на 4,15%.

На фоне введения 3-оксипиридина адипината в дозировке 80 мг/кг при микроскопическом исследовании в области экспериментальной окклюзии-реперфузии были обнаружены следующие изменения. Наблюдалось полнокровие венозных сосудов и капилляров с их дистонией и периваскулярным отеком и малокровие артериол. Выявлялся выраженный интерстициальный отек ткани миокарда, проявившийся в виде умеренного расширения межмышечных и периваскулярных пространств. Сохранялись обширные участки кровоизлияний и эритроцитарных экстравазатов. Поперечная исчерченность мышечных волокон была нечеткой. Выявлялись участки контрактурного повреждения кардиомиоцитов. Значимых лейкоцитарных инфильтраций обнаружено не было. При окрашивании зоны риска суправитальной окраской синим Эванса, у крыс при экспериментальной ишемии-реперфузии на фоне введения 3-оксипиридина адипината объем зоны ишемии составил 38,32±0,38% от общего объема сердца, что достоверно меньше на 15,82% ($p_к$<0,005) аналогичных показателей второй группы.

Выводы

При окклюзии коронарной артерии обнаруживались выраженные признаки ишемического поражения кардиомиоцитов, а также кровоизлияния в тканях миокарда. Кроме того, выявлялись значительные участки ишемии и некроза, определенные методом «двойного окрашивания».

Анализ морфологии миокарда при коррекции окклюзии 3-оксипиридина адипинатом в дозе 80 мг/кг показывает, что он умеренно предупреждает ишемические повреждения кардиомиоцитов и умеренно уменьшает площадь ишемии и некроза, которые определялись методом «двойного окрашивания».

На фоне применения 3-оксипиридина адипината в дозе 80 мг/кг морфологическая структура миокарда при окклюзии-реперфузии отличалась отсутствием значимой лейкоцитарной инфильтрации. Кроме того, фиксировалось уменьшение площади ишемии, определяемой суправитальной окраской синим Эванса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов.– М.: МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.

2. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2010; 3: 363-369.

SUMMARY

PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF 3-HYDROXYPYRIDINE ADIPATE WITH OCCLUSIVE AND OCCLUSIVE-REPERFUSION DAMAGE OF THE MYOCARDIUM IN THE EXPERIMENT

Konorev V.V., graduate 1st year of training; Vybornova U.A., 5th year student;
Afanas'ev A.A., 5th year student; Skorkina M. A., 5th year student; Petrov V. V., 5th year student
Mordovian State University named N. P. Ogarev
26 «A», Ulyanov str., Saransk, 430032, Russia

The article presents the results of the evaluation of pharmacological effectiveness of 3-hydroxypyridine adipate at a dose of 80 mg/kg in models of occlusive and occlusive-reperfusion damage in rats in the experiment.

Keywords: 3-hydroxypyridin, adipate, occlusion, reperfusion.

REFERENCES

1. Oganov R.G., Mamedov M.N. National clinical guidelines of the Russian scientific society of cardiology. – M.: Medi Expo; 2009. – 389p.

2. Tereschenko S.N., Zhirov I.V. Treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation on the prehospital phase of care. Rational pharmacotherapy in cardiology, 2010; 3: 363-369.

ПРИМЕНЕНИЕ АДЕМЕТИОНИНА В КАЧЕСТВЕ АДЪЮВАНТНОГО СРЕДСТВА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АКТОПРОТЕКТОРОВ

Краснова М.В., студ. 3 курса
Руководитель: **Чистякова Е.В.**, аспирант 2 года обучения
кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФА
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**,**
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* marina.krasnova@pharminnotech.com

Проведена сравнительная оценка влияние нового производного аминоэтанола, этилтиобензимидазола гидрохлорида и их комбинаций с адеметионином на физическую работоспособность мышей в тесте «Ротарод».

Ключевые слова: *работоспособность, сила хвата, выносливость, тест «Ротарод».*

В экспериментальных исследованиях, используемых для оценки нейромоторной функции, большое распространение получил двигательный тест «Ротарод», который оценивает способность субъекта поддерживать баланс на барабане, вращающемся вокруг оси с фиксированной или постепенно увеличивающейся скоростью. Животные стараются удержаться на установке благодаря наличию мотивационного стимула – ударов электротока (сетка располагается непосредственно под барабаном).

Тест позволяет оценить эффекты лекарств на координацию движений, чувство равновесия и устойчивость к утомляемости у грызунов [1].

Данное исследование посвящено изучению эффективности применения нового производного аминоэтанола, этилтиобензимидазола гидрохлорида и их комбинаций с адеметионином на показатели физической работоспособности (координацию, выносливость, силу хватки) у мышей.

Экспериментальная часть

Исследования выполнялись согласно письменному протоколу, в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя (СОП), санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (виварием).

Для изучения влияния препаратов на физическую работоспособность животных использовался метод удержания на вращающимся барабане «Ротарод» (ООО «Нейроботикс», Россия).

Тестировались белые аутбредные мыши-самцы, ранее не участвующие в исследованиях. Предварительное обучение осуществлялось на протяжении 3-х суток до начала регулярных тренировок, с постепенным наращиванием скорости. В процессе тренировок каждое животное помещалось в отдельный отсек. Пол камеры состоял из стальных стержней, на которые подавалось постоянное напряжение (сила тока 20 мА), что вынуждало мышь запрыгивать обратно на вращающийся вал (диаметр вала – 40 мм). Каждую экспериментальную группу тренировали на скорости 36 об/мин с дополнительным грузом, составляющим 10% от массы тела животного. Время тренировки составляло 45 минут в день, 5 раз в неделю на протяжении месяца. До начала применения препаратов и в конце курса (27-й день) был проведен тест на выносливость: фиксировалось максимальное время удерживания животного на вращающемся стержне при скорости 50 об/мин без утяжеления. [3].

Дополнительно оценивалась сила хватки (Grip Strength Tester BIO-GS3, Bioseb, Франция), как показатель статической выносливости [2].

Животные были разделены на 5 групп: первая группа получала производное аминоэтанола перорально (75 мг/кг) за 30 мин до тренировки, вторая получала препарат сравнения этилтиобензимидазола гидрох-

лорид перорально (25 мг/кг) сразу после тренировки, третья группа получала производное аминоэтанола перорально (75 мг/кг) за 30 мин до тренировки и адеметионин (400мг/кг) внутрибрюшинно сразу после тренировки, четвертая группа получала препарат сравнения этилтиобензимидазола гидрохлорид перорально (25мг/кг) и адеметионин (400 мг/кг) внутрибрюшинно сразу после тренировки, контрольная группа получала 0.9% раствор NaCl перорально сразу после тренировки.

При анализе полученных результатов было установлено, что комбинация этилтиобензимидазола гидрохлорида и адеметионина обладает наиболее выраженным эффектом относительно увеличения латентного периода падения мышей со стержня в тесте «Ротарод». На рис.1 отображены данные по приросту времени максимального удержания на вращающемся стержне (50 об/мин) в %: производное аминоэтанола (+277,2 %); этилтиобензимидазола гидрохлорид (+ 271,9 %); производное аминоэтанола + адеметионин (+412,3 %); этилтиобензимидазола гидрохлорид + адеметионин (+295,7 %) , контрольная группа (+196,9%) по сравнению с данными начального теста.

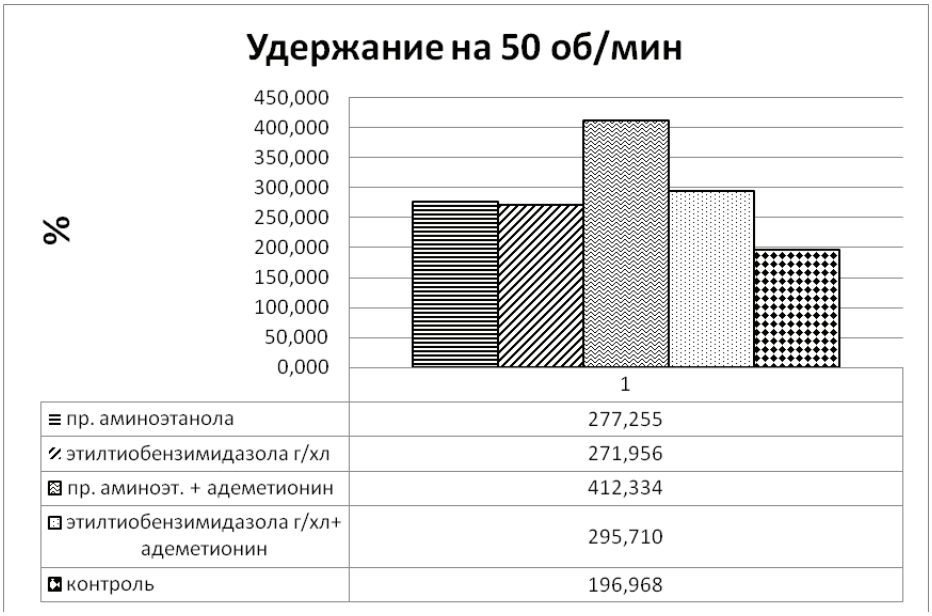


Рис. 1. Влияние препаратов на способность животных удерживаться на установке в тесте «Ротарод»

Анализ данных по силе хватки животных, интерпретирующееся как повышение статистической выносливости, показал, что наибольшее положительное влияние оказало влияние комбинации этилтиобензимидазола гидрохлорида и адеметионина (рис. 2).

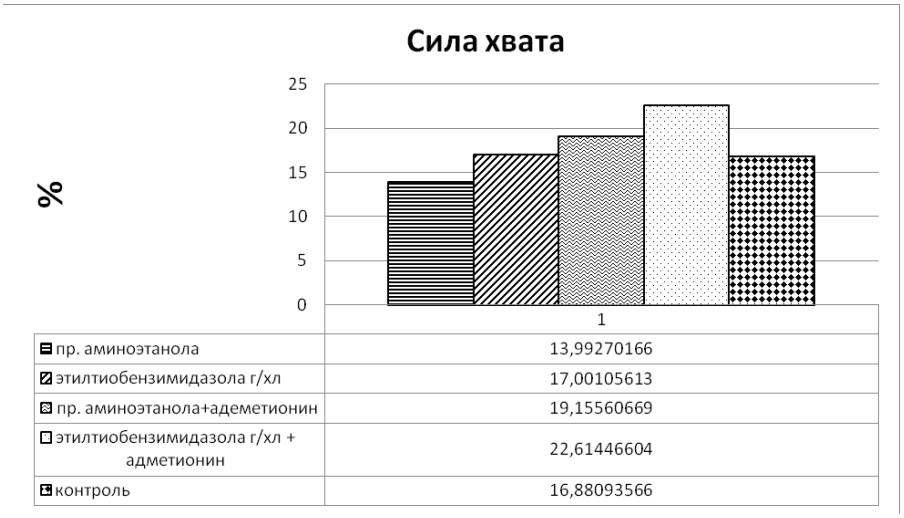


Рис. 2. Влияние препаратов на результаты в тесте «Сила хватки»

Прирост на производном аминоэтанола составил 13,9%, на этилтиобензимидазола гидрохлориде 17,0% , комбинации производного аминоэтанола и адеметионина 19,1% , комбинации этилтиобензимидазола гидрохлорида и адеметионина 22,61%.

Вывод

Таким образом, можно заключить, что добавление адеметионина в качестве адьюванта при использовании актопротекторов позволяет увеличить выносливость и работоспособность животных по сравнению с монотерапией. Очевидно. этот эффект может быть обусловлен более быстрой утилизацией накапливающегося в процессе физической работы лактата под влиянием адеметионина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н. Очерки спортивной фармакологии. Том 1. Векторы экстраполяции. – СПб.: Айсинг; 2013. – 488 с.

2. Лисицкий Д.С., Войцехович К.О., Мелехова А.С. Основные формы оценки нейротоксических последствий тяжелой формы острого отравления этанолом. Токсикология, 2015; 16: 138-148.

3. Nalbandian A., Nguyen C., Caiozzo V. Exercise training reverses skeletal muscle athrophy in an experimental model of VCP disease. Plos one, 2013; 8(10):1-8.

SUMMARY

**THE USE OF ADAMETHIONINUM AS ADJUNCTIVE TOOLS
WHEN USING ACTOPROTECTOR**

Krasnova M.V., 3rd year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

A comparative evaluation of the impact of the new derivative of aminoethanol, etiltiobenzimidazola hydrochloride and their combinations with ademetionine on the physical performance of mice in the «Rotarod» test.

Keywords: performance, grip strength, endurance, rotarod test.

REFERENCES

1. Karkishchenko N.N., Uyba V.V., Karkishchenko V.N. Sketches of sports pharmacology. Volume 1. Extrapolation vectors. – SPb.: Aysing; 2013. – 488 p.

2. Lissitsky D.S., Voytsekhovich K.O., Melekhova A.S. Basic evaluation methods of neurotoxic effects of severe forms of acute ethanol intoxication. Toxicology, 2015; 16: 138-148.

3. Nalbandian A., Nguyen C., Caiozzo V. Exercise training reverses skeletal muscle athrophy in an experimental model of VCP disease. Plos one, 2013; 8(10):1-8.

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ТКАНИ ПАРОДОНТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Кропанева Е.К., Куклина А.К., Васенина О.Н., студ. 3 курса

Руководитель: **Мазина Н.К.,** д.м.н, проф. зав. кафедрой фармакологии,

Садыкова О.М., асс. кафедры стоматологии.

Кировская государственная медицинская академия ГБОУ ВПО Минздрава России

610002, Киров, ул. Карла Маркса , д. 112, Российская Федерация

E-mail: ek.kropaneva@gmail.com

Выявлено положительное влияние мелатонина на ткани пародонта и микрофлору полости рта у пожилых людей.

Ключевые слова: *мелатонин, ткани пародонта, микрофлора полости рта.*

Проблемой стоматологии является разработка новых комплексных методов лечения пародонтита у лиц, страдающих сопутствующими соматическими заболеваниями, влияющими на ткани полости рта. Неадекватные стоматологические вмешательства у пациентов могут провоцировать развитие однотонных заболеваний. В связи с этим, рациональная фармакотерапия, направленная на нормализацию трофических, минеральных и гематологических нарушений, позволят оптимизировать и повысить эффективность комплексного лечения заболеваний пародонта. Синтетический аналог мелатонина – мелаксен, обладающий высокой безопасностью, широким спектром биологической активности и позволяющий осуществлять фармакологическую коррекцию нарушений микроциркуляции, репарации и обменных процессов в тканях пародонта одновременно со стресс протекцией, является перспективным препаратом, целесообразным для использования в комплексном лечении пародонтита у пациентов.

Экспериментальная часть

Исследование было проведено на базе Кировского дома-интерната для престарелых и инвалидов города Кирова. В исследование включено 19 пациентов с различными заболеваниями полости рта. Группы сопоставимы по полу и возрасту ($P<0,05$). Пациентам предлагалось полоскать полость рта кипяченой водой с мелаксеном в течение 14 дней. До исследования были взяты мазки из полости рта на микробиологическое исследование и оценен индекс PMA (папиллярно-маргинальный индекс) и так же после исследования. Результаты оказались следующие: Staphylococcus aureus обнаружен у 84,2% исследуемых, у 26,3% после применения высевались единичные колонии, у 21,1% пациентов количество значительно снизилось, у 36,8% пациентов после применения кипяченой водой с мелатонином колонии исчезли вообще. Staphylococcus epidermidis обнаружен у 100% пациентов, после применения у 47,4% количество осталось прежним, у 31,6% количество микроорганизмов увеличилось, у 21% исследуемых уменьшилось. Enterococcus sp. у 15,8% исследуемых не обнаружилась, у 57,9% после применения кипяченой воды с мелатонином колонии исчезли, у 26,3% количество микроорганизмов снизилось. Escherichia coli. у 73,7% исследуемых не изменились показатели после приема кипяченой воды с мелатонином, у 10,5% количество микроорганизмов уменьшилось, у 15,8%-исчезли. Klebsiella sp. и Bacteroides sp. после эксперимента у 100% пациентов колонизация снизилась. У 36,8% fusobacterium sp. до исследования было не обнаружено, у 63,2%-исчезли. 47,4% исследуемых candida sp. не имели, у 31,6% после эксперимента количество микроорганизмов снизилось, а у 21% пациентов исчезли. Campylobacter sp. и clostridium spp. не высевались у 100% пациентов до исследования. Peptostreptococcus sp. у 10,5 %пациентов микроорганизмов до исследования не было, у такого же количества процентов колонизация микроорганизмов не изменилась, у 26,4% количество снизилось, а у 52,6% совсем исчезли.Streptococcus pyogenes у 5,3% пациентов после исследования количество микроорганизмов снизилось, у 94,7% исчезли. У 42,1% пациентов количество bifidobacterium spp. не изменилось, в то время как у 57,9% пациентов увеличилась. Так же согласно измерениям папиллярно-маргинального индекса, до исследования 26% пациентов имели гингивит легкой степени , 58% имели гингивит средней степени тяжести и тяжелую степень гингивита имело 16% пациентов. После исследования соотношения степеней тяжести гингивита составили 63%, 37%, 0% соответственно.

Выводы

Разработанное нами средство, для полоскания полости рта включающее в себя кипяченую воду и мелатонин оказывало благотворное влияние на ткани пародонта и спектр микрофлоры полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барер Г.М., Лемецкая Т.Н. Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение. // Учебное пособие для преподавателей и студентов стоматологических факультетов и врачей-стоматологов. М. – 1996. – С. 10-17.

2. Безрукова И.В. Быстропрогрессирующий пародонтит: клиника, диагностика, лечение. // Пародонтология. 2000. – №2. – С. 19.

3. Боровский Е.В., Леонтьева В.К. Биология полости рта. М. Медицина. – 1991. – 140 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина 1998.

5. Arendt J. Clinical perspectives for melatonin and its agonists // Biol. Psychiatr. 1994. – Vol. 35. – P. 1-2.

SUMMARY

EFFECT OF MELATONIN ON PERIODONTAL TISSUES IN ELDERLY

Kropaneva E.K., Kuklin A.K.,Vasenina O.N. , Stud. 3 courses
Director: Mazina N.K., dmn, prof. Head. Department of Pharmacology,
Sadykov O.M., ass. Department of Dentistry.
Kirov State Medical Academy Medical University Ministry of Health of Russia
610002, Kirov, Karl Marx street, d. 112, Russian Federation

Revealed a positive effect of melatonin on periodontal tissue and the microflora of the mouth in the elderly.
Keywords: melatonin, periodontal tissue, oral microflora.

REFERENCES

1. Barer GM, Lemetskaya TN Periodontal diseases. The clinic, diagnosis and treatment. // A manual for teachers and students of dental faculties and dentists. M. – 1996. – P. 10-17.
2. Bezrukov IV Rapidly progressive periodontitis: clinical features, diagnosis, treatment. // Periodontology. 2000. – №2. – P. 19.
3. EV Borovsky, Leontiev VK oral biology. M. Medicine – 1991. – 140 p.
4. Mashkovskii MD Drugs. M .: Medicine in 1998.
5. Arendt J. Clinical perspectives for melatonin and its agonists // Biol. Psychiatr. 1994. – Vol. 35. – P. 1-2.

АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Кудайберген М., студ. 5 курса; Тултаева Б.С., глав. специалист;
Шаекенова А., студ. 3 курса; Бекежан М., студ. 3 курса**
Руководитель: **Казбекова А.Т.,** канд. мед. наук
АО «Медицинский университет Астана»
Astana, Beibytshilik st., 49, Kazakhstan

E-mail: tultaeva.b@amu.kz

Исследована антиоксидантная и антирадикальная активность индивидуальных веществ, выделенных из растений Казахстана, и их синтетических производных. Установлено наличие зависимости активности от концентрации растворов независимо от природы соединения. Выявлена антиоксидантная и антирадикальная активность у некоторых соединений.
Ключевые слова: *антиоксидантная и антирадикальная активность, органические соединения.*

Цель работы – изучение *in vitro* антиоксидантной (АОА) и антирадикальной (АРА) активности индивидуальных органических соединений, выделенных из растительного сырья Казахстана, и их производных.

Все исследованные объекты разработаны в АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда) под руководством академика НАН РК, д.х.н., профессора Адекенова С.М. Работа выполнена при поддержке образовательного проекта «Академическая программа SANTO».

Объекты опытов: флавоноиды цирсилинеол (ПГ-1); дихлорпиностробин (PB1Cl); сальвигенин (Sp1); дибромпиностробин (PBNBS); эупатиллин (Asem), в качестве стандартов взяты аскорбиновая кислота (АК) и бутилгидроксианизол (ВНА).

Экспериментальная часть

В работе исследованы органические соединения ПГ-1, PB1Cl, Sp1, PBNBS и Asem. В качестве стандартов применены АК и ВНА. Образцы разработаны в лаборатории химии фенольных соединений АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия».

Оценка АОА определением железо-восстанавливающего потенциала (FRAP-метод). К 0,1 мл раствора флавоноидов добавляется 0,25 мл 0,2 М фосфатного буфера и 0,25 мл 1% раствора $K_3Fe[(CN)]_6$. Ре-

акционная смесь инкубируется 20 мин. при 50ºС, реакция останавливается 0,25 мл 10% раствора ТХУ. Смесь центрифугируют 10 мин. (3000 об./мин.). Верхний слой объемом 0,5 мл смешивается с 0,5 мл воды и 0,1 мл 0,1% $FeCl_3$. АОА сравнивали с аскорбиновой кислоты (АК) при 700 нм.

Определение АРА 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикалом (DPPH). 0,1 мл раствора исследуемых веществ в диапазоне концентраций 0,25-1,0 мг/мл добавляли к 3 мл 6×10^{-5} М раствора DPPH и измеряли ОП при 520 нм. АРА определяли по формуле: $АРА(\%) = (A_0\text{-}A_t\ /A_0)\times100$. В качестве стандарта АРА применен ВНА.

В результате выполненных опытов установлено, что величины оптической плотности (ОП) адекватно отражают антиоксидантное свойство изучаемых объектов, поэтому на диаграмме 1 указаны значения экстинкции [1,2]. На основании анализа данных табл. 1 следует, что флавоноид сальвигенин проявляет высокую АОА по сравнению с другими веществами, однако, при этом уступает АК. На основании полученных результатов зависимость АОА, установленная нами по FRAP- методике, может быть отражена следующим образом: АК › SP1› ПГ-1› Asem › PB1C1› PBNBS. На примере данных соединений выявлено, что имеется связь АОА с концентрацией раствора независимо от химической природы исследованных соединений (табл. 1). Таким образом, значения ОП находятся в пропорциональной зависимости от концентрации растворов, поэтому нами указаны величины экстинкции растворов изученных объектов, которые адекватно отражают антиоксидантный эффект [3].

Таблица 1.

Изменение АОА в зависимости от концентрации растворов

№	Вещество	Оптическая плотность при изменении концентрации			
		0,25мг/мл	0,5 мг/мл	0,75 мг/мл	1,0 мг/мл
1	PB1C1	0,079±0,014	0,081±0,015	0,095±0,004	0,094±0,012
2	ПГ-1	0,111±0,006	0,136±0,007	0,181±0,001	0,294±0,009
3	SP1	0,147±0,033	0,217±0,037	0,233±0,025	0,266±0,044
4	PBNBS	0,074±0,013	0,089±0,005	0,107±0,007	0,098±0,002
5	Asem	0,085±0,003	0,105±0,004	0,098±0,008	0,126±0,001
6	АК	1,187±0,127	1,096±0,037	1,417±0,097	1,733±0,131

Динамика антирадикального эффекта исследованных соединений приведена на рис.1. АРА исследованных веществ отражается следующей зависимостью: ВНА › PBNBS › PB1C1 › ПГ-1 › Asem › SP1. Установлено, что наиболее высокая АРА наблюдается для ВНА по сравнению с другими органическими соединениями. Также следует отметить, что в отличие от антиоксидантного свойства наибольшую антирадикальную активность проявило дибромпроизводное пиностробина, которая может быть обусловлена более выраженными электронодонорными свойствами атома брома по сравнению с хлором.

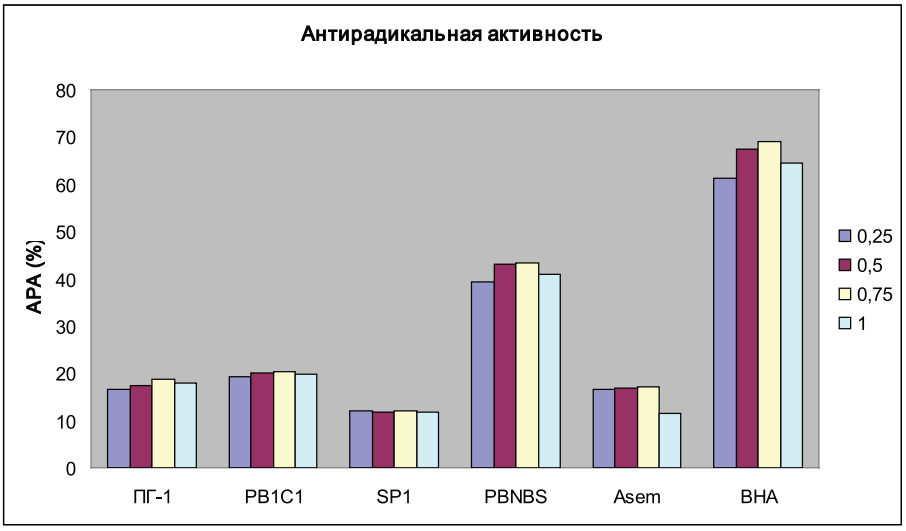


Рис. 1. Изменение АРА при разных концентрациях растворов

Вывод

FRAP-методом исследована антиоксидантная активность индивидуальных веществ растительного происхождения. Установлено, что флавоноид сальвигенин проявляет более высокий антиоксидантный эффект по сравнению с другими исследованными веществами, уступая аскорбиновой кислоте. Выявлена антирадикальная активность дибромпиностробина, которая ниже эффекта бутилгидроксианизола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chanda S., Dave R., Kaneria M.. *In vitro* Antioxidant Property of Some Indian Medicinal Plants: Research Journal of Medicinal Plant.2011; 5(2): 169-179.

2. Saurabh Gupta, Sathish Kumar M.N., Duraiswamy B., Mahavir Chhajed, Atika Chhajed. *In vitro* Antioxidant and Free Radical Scavenging Activites of Ocimum sanctum: World Journal of Pharmaceutical Research. 2012; 1(1): 78-94.

3. Kazbekova A., Kudaibergen M., Atazhanova G., Adekenov S. Dynamics of Antioxidant and Anti-radical Activity of the Extracts of Certain Plants of Kazakhstan: International Journal of Bioengineering and Life Sciences. 2015; 2(11): 984.

SUMMARY

**ANTIOXIDANT AND ANTIRADICAL ACTIVITIES
OF ORGANICALS COMPOUNDS OF KAZAKHSTAN**

**Kudaibergen M., 5th year student; Tultaeva B.S., chief Specialist;
Chaekenova A., 3th year student; Bекezhan M., 3th year student**
Astana medical university
49, Beibytshilik st., Astana, Kazakhstan

First studied the antioxidant activity and antiradical any individual substances extracted from plants of Kazakhstan and their synthetic derivatives. The presence of a concentration- dependent solutions, regardless of the nature of the compound. Identified antioxidant and antiradical activity of some compounds.

Keywords: antioxidant and antiradical activity, organical compounds.

REFERENCES

1. Chanda S., Dave R., Kaneria M. In vitro Antioxidant Property of Some Indian Medicinal Plants: Research Journal of Medicinal Plant.2011; 5(2): 169-179.

2. Saurabh Gupta, Sathish Kumar M.N., Duraiswamy B., Mahavir Chhajed, Atika Chhajed. *In vitro* Antioxidant and Free Radical Scavenging Activites of Ocimum sanctum: World Journal of Pharmaceutical Research. 2012; 1(1): 78-94.

3. Kazbekova A., Kudaibergen M., Atazhanova G., Adekenov S. Dynamics of Antioxidant and Anti-radical Activity of the Extracts of Certain Plants of Kazakhstan: International Journal of Bioengineering and Life Sciences. 2015; 2(11): 984.

ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ МАРЕНЫ КРАСИЛЬНОЙ (*RUBIA TINCTORUM* (L))

Курбанова А.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Никитина А.С.,** к.ф.н., преподаватель
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России,
357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11, Российская Федерация

E-mail: fendi.1993@mail.ru

Для подтверждения подлинности и доброкачественности, а также стандартизации лекарственного растительного сырья используется фармакогностический метод морфолого-анатомического анализа. В соответствии с нормативной документацией, нами было исследовано заготовленное в Республике Дагестан,

Кайтагском районе, село Маджалис лекарственное растительное сырье марены красильной. Подтверждена подлинность заготовленного сырья и соответствие его требованиям нормативного документа.

Ключевые слова: *марена красильная, Rubia tinctorum, диагностические признаки, подлинность.*

Целью настоящей работы было исследование морфолого-анатомических диагностических признаков корней марены красильной. Исследование проводили согласно методикам, приведенным в Государственной Фармакопее (ГФ) XI [1].

Экспериментальная часть

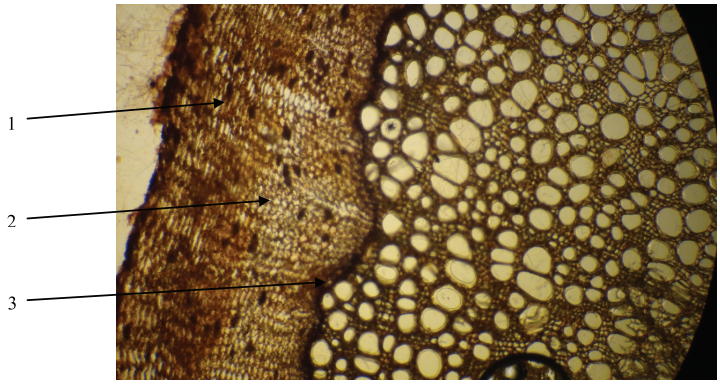
Объект исследования – подземные органы марены красильной (*Rubia tinctorum* L.), семейства Мареновые (Rubiaceae), собранные в конце августа 2015 года в республике Дагестан, Кайтагском районе, с. Маджалис, в период полной вегетации. Сушка корней проводилась в проветриваемом помещении слоем 3см. Изучение морфологических признаков проводили невооруженным глазом и с помощью лупы. Корни продольно-морщинистые, цилиндрические, различной длины, толщиной 2-18 мм, обычно с отслаивающейся шелушащейся пробкой. Цвет снаружи красновато-коричневый, на изломе видна красновато-коричневая кора и оранжево-красная древесина (рис. 1). Проведенные морфологические исследования корней марены красильной показали соответствие морфологических признаков исследуемого сырья требованиям ГФ XI, вып. 2, частной фармакопейной статье (ФС) 76 «Корневища и корни марены» (Rhizomata et radices Rubiae) [2].



Рис. 1. Внешний вид подземных органов марены красильной

Микроскопические исследования проводили на свежем и фиксированном материале. Изучение проводили согласно современным методикам, приведенным в ГФ XI издания [1]. Исследования проводили с помощью микроскопа «Микромед» с объективами х4, х10, х40 и окулярами х10, х16. Микрофотосъемку проводили с помощью цифровой фотокамеры «SONY DSC-WX50» и насадки для микрофотосъемки «Digital eyepiece camera».

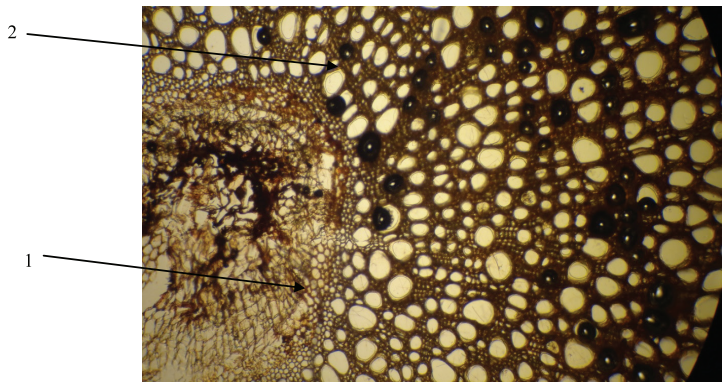
При изучении анатомического строения корней и корневищ установлено, что форма на поперечном сечении цилиндрическая, ребристая. Пробка состоит из клеток с очень тонкими оболочками. Линия камбия узкая, древесина не лучистая (рис. 2).



1 – пробка; 2 – кора; 3 – камбий

Рис. 2. Поперечный срез корня марены красильной, ув. х 100

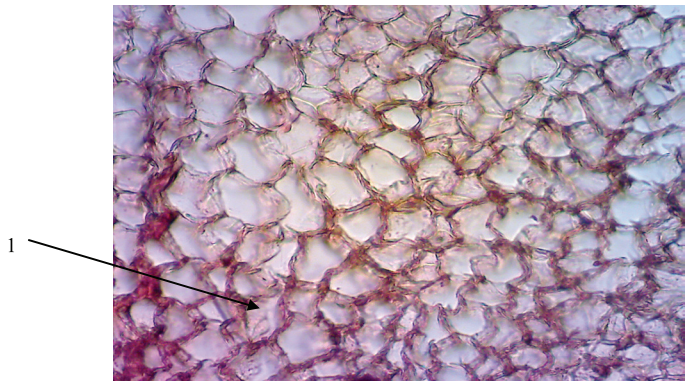
Сосуды древесины расположены группами, клетки древесной паренхимы – радиальными рядами. Одревесневшие элементы древесины окрашивались флороглюцином и кислотой хлористоводородной концентрированной в красный цвет (рис. 3).



1 – клетки паренхимы; 2 – сосуды

Рис. 3. Корневище марены, поперечный срез, ув. х 100

В некоторых клетках корковой паренхимы содержатся рафиды оксалата кальция (рис. 4).



1 – клетки корковой паренхимы с рафидами оксалата кальция

Рис. 4. Клетки корковой паренхимы, ув. х 160

Вывод

Проведенные морфолого-анатомические исследования корневищ и корней марены красильной, заготовленной в Республике Дагестан, Кайтагском районе, село Маджалис, позволили подтвердить подлинность и соответствие требованиям ГФ XI, вып. 2, ФС 76 «Корневища и корни марены» (Rhizomata et radices Rubiae) [2]. Данные экспериментальных исследований могут быть использованы для стандартизации лекарственного растительного сырья корневищ и корней марены и растительных препаратов на его основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XI издания, вып. 1. – М.: Медицина, 1987. – 332 с.
2. Государственная фармакопея XI издания, вып. 2. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.

SUMMARY

THE STUDY OF MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL TRAITS OF ROOTS OF *RUBIA TINCTORUM* L.

Kurbanova A.A., 5th year student
Pyatigorsk medical pharmaceutical institute branch of the SGEI HPT VolgSMU;
357532, Pyatigorsk, pr. Kalinina, 11, Russian Federation

To confirm the authenticity and purity as well as the standardization of medicinal plants used methods of morphological and anatomical analysis. In accordance with regulatory guidelines, we investigated the prepared

in the Republic of Dagestan, Kaytagsky District, the village of Majalis medicinal herbs – the roots of the madder dye. Authenticating manufactured raw materials and conformity to the requirements of normative document.

Keywords: *Rubia tinctorum,* madder roots, diagnostic signs of authenticity.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia XI edition, vol. 1. – M .: Medicine, 1987. – 332 p.
2. State Pharmacopoeia XI edition, vol. 2. – M .: Medicine, 1989. – 400 p.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГАЛАКТУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

[1]Куц А.Г., студ. 4 курса, [1,2]Кривощеков С.В., асп. 3 года обучения
Руководитель: [1,2]**Юсубов М.С.,** д.х.н., г.н.с.
[1]Сибирский государственный медицинский университет,
634050, Томск, Московский тракт, д. 2, Российская Федерация
[2]Томский Политехнический Университет
634050, Томск, проспект Ленина, д. 30, Российская Федерация

E-mail*:* ksv_tsu@mail.ru

В рамках доклинических исследований препарата на основе α(1,2) L рамно-α(1,4)-D-галактопиранозилуронана была разработана методика количественного определения галактуроновой кислоты в биоматериале, полученном от экспериментальных животных. Диапазон линейности методики 0,1-50 мкг/мл ($r^2 > 0,99$); точность 18-40 %; стандартное отклонение повторяемости 3-10 %; стандартное отклонение внутрилабораторной прецизионности 3-16 %.

Ключевые слова: *галактуроновая кислота, ВЭЖХ-МС, количественный анализ.*

Экспериментальные и клинические исследования, посвященные улучшению качества традиционных схем лечения онкозаболеваний, ведутся по различным направлениям, среди которых немаловажным остается поиск средств природного происхождения, обладающих широким действия, высокой биодоступностью и не вызывающих привыкания, в отличие от синтетических препаратов [1]. Перспективными в этом плане могут быть полисахариды. Была показана [2] противоопухолевая и антиметастатическая активность α(1,2) L рамно-α(1,4)-D-галактопиранозилуронана, выделенного из корневищ аира болотного, который был выбран в качестве сырья, для получения лекарственного средства для комплексной терапии онкозаблоеваний.

В настоящий момент не существует достаточно селективной и чувствительной методики определения галактуроновой кислоты в объектах со сложной матрицей. Имеющиеся методики, например, спектрофотометрическое определение суммарного содержания уроновых кислот (свободных и метоксилированных), основанное на комплексообразовании производных уроновых кислот с фенольными соединениями в сернокислой среде имеет недостатки – определяется сумма уроновых кислот, вносится погрешность в определение из-за реакции производных нейтральных сахаров. Также эта методика не пригодна для анализа сложных биологических объектов, таких как плазма крови. Существуют хроматографические методики определения галактуроновой кислоты, основанные на анионном обмене и детекции с помощью амперометрического детектора [3], но для работы в таком режиме разделения и детектирования необходима специальная хроматографическая система, способная выдерживать эрозионную нагрузку от элюента, к тому же, данным методом невозможно определять галактуроновую кислоту в плазме крови. Поэтому нами была разработана универсальная методика определения галактуроновой кислоты в обращенно-фазовом режиме элюирования на специальной колонке для органических кислот Acclaim для анализа плазмы крови экспериментальных животных и человека.

Цель работы: разработка методики определения галактуроновой кислоты в биологических объектах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Определить хроматографические параметры галактуроновой кислоты при разделении на обращенно-фазных колонках Acclaim.

2. Отработать рабочие параметры масс-детектирования галактуроновой кислоты.
3. Определить метрологические показатели методики определения галактуроновой кислоты в плазме крови.

Экспериментальная часть

Методика основана на определении галактуроновой кислоты в плазме крови методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием масс-спектроскопического детектирования. В работе использовались: хроматографическая колонка Acclaim OA, размер частиц 5 мкм, длина колонки 250 мм, внутренний диаметр колонки 4,0 мм; хроматографическая система Ultimate 3000; изократическое элюирование, смесь H_2O/MeCN = 70/30, скорость потока 0,5 мл/мин; проба: 25 мкл; детектор API 2000 с тройным квадруполным масс анализатором (ионизация электрораспылением), сканирование -193 –> -59.

Стандартный раствор галактуроновой кислоты готовили на деионизированной воде. Точную навеску (0,1 г) и растворяли в колбе на 1 л, исходный раствор с концентрацией 100 мг/мл. Для построения калибровочной зависимости последовательным разбавлением готовили растворы 50; 25; 10; 5; 1 и 0,1 мг/л (ppm) галактуроновой кислоты. *Пробоподготовка образцов плазмы крови* включала в себя следующие этапы: 1. Осаждение белковых компонентов плазмы ацетонитрилом 1:3 (о/о). 2. Вортексирование в течение 5 минут. 3. Центрифугирование при 10000 об/мин 10 минут. 4. Удаление из аликвоты супернатанта растворителя продувкой азотом. 5. Растворение сухого остатка в 750 мкл H_2O.

В ходе исследования для увеличения интенсивности сигнала иона m/z = 59 были подобраны рабочие условия масс-детектора. Источник ионизации работал в режиме детектирования отрицательно заряженных ионов, с напряжением на капилляре -4,5 кВ, температура нагрева осушающего газа 400°С, подача газа-распылителя (азот) 60 psi, осушающего газа (азот) 70 psi, подача газа завесы (азот) 40 psi, потенциал декластеризации -16 V, фокусирующий потенциал -270 В, энергия соударения -26 эВ. Отношение интенсивности сигналов иона m/z = –59 к m/z = –193 изменилось с 0,57 до 1,22. Масс-спектр галактуроновой кислоты после определения рабочих условий коллизии депротонированного иона приведен на рисунке 1.

Оптимальным соотношением был определен состав элюента 70 частей деионизированная вода на 30 частей ацетонитрила (сорт 0). На хроматограмме стандартного раствора галактуроновой кислоты наблюдали один пик со временем удерживания 4,04 мин, фактор ассиметрии 1,03, ЧТТ 7000. На хроматограмме образца плазмы крови (без добавки) наблюдается лишь шум на уровне 250 cps.

Калибровочная зависимость площади хроматографического пика от концентрации галактуроновой кислоты линейна в области 0,1 – 50 мкг/мл (r^2 = 0,996). Кроме того, для метрологической характеристики разрабатываемой методики определены параметры стандартного отклонения и коэффициентов вариации для шести концентраций. Максимальный коэффициент вариации (КВ) составил 10,45% для концентрации 0,1 ppm. Рассчитаны показатели повторяемости, внутрилабораторной прецизионности (ВЛП), точности результатов измерения методики определения галактуроновой кислоты в плазме крови (таблица 1).

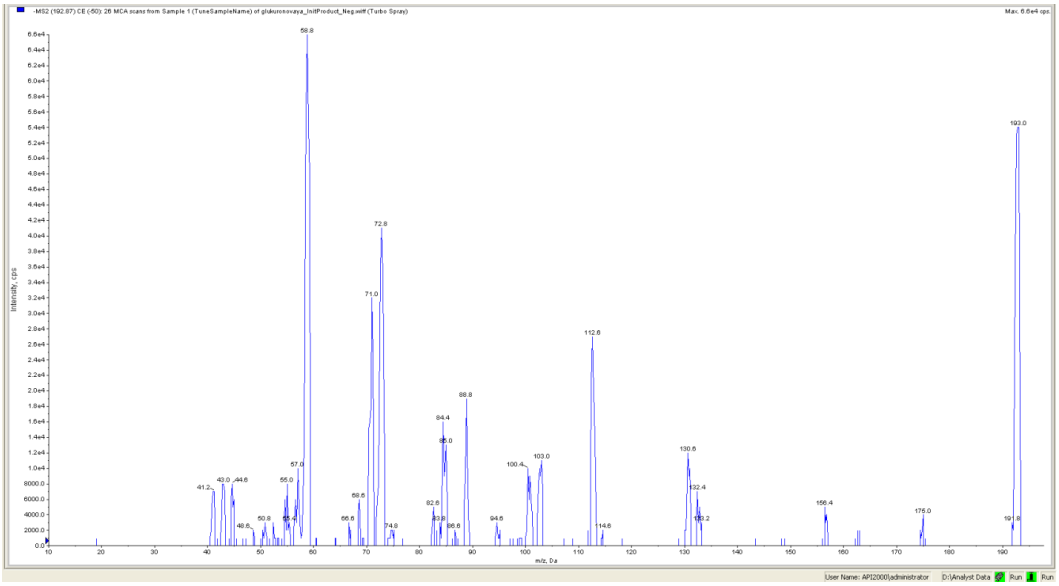


Рис. 1. Масс-спектр галактуроновой кислоты после отработки условий коллизии

Таблица 1.

Метрологические параметры разработанной методики

Концентрация мкг/мл	Показатели прецизионности (относительные значения)		Показатель точности (при p= 0,95), $\pm\delta_д$, %
	Стандартное отклонение повторяемости, σ	Стандартное отклонение ВЛП, $\sigma_{R_п}$, %	
0,15	10	16	40
5	8	10	28
10	5	8	24
20	4	7	20
40	3	3	18

Для определения правильности разработанной методики был использован метод введено-найдено. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты проверки правильности методики

Введено, ppm	Найдено, ppm (n=3)	$\pm\delta_д$, %
0,15	0,13±0,01	40
5,00	4,85±0,39	28
10,00	9,55±0,48	24
20,00	18,00±0,54	20
40,00	41,50±1,66	18

Вывод

Разработана методика количественного определения галактуроновой кислоты в плазме крови методом ВЭЖХ-МС. Рассчитаны метрологические характеристики методики, позволяющие определить галактуроновую кислоту в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зуева Е.П., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Гурьев А.М. Полисахариды в онкологии. – Томск: Печатная мануфактура, 2010. – 108 с.

2. Лигачёва А.А., Данилец М.Г., Трофимова Е.С. и др. Влияние водорастворимых полисахаридов с различной химической структурой, выделенных из аира болотного (*Acorus calamus L.*) и клевера лугового (*Trifolium pratense L.*), на продукцию оксида азота (скрининговое исследование). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015; 160(9): 314-319.

3. Yaqi Cai, Jingsheng Liu, Yali Shi, Lina Liang, Shifen Mou Determination of several sugars in serum by high-performance anion exchange chromatography with pulsed amperometric detection. Journal of Chromatography A, 2005: 1085(1): 98-103.

SUMMARY

METHOD OF DETERMINATION OF GALACTURONIC ACID IN THE BLOOD PLASMA OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Kutz A.G. 4th year student; Krivoschekov S.V. 3rd year post graduate student
Siberian State Medical University;
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Developed method for the quantitative determination galacturonic acid in biomaterial; using the technique of high performance liquid chromatography.

REFERENCES

1. Zueva E.P., Lopatina K.A., Razina T.G. Gurev A.M. Polysaccarides in oncology. – Tomsk, 2010. – 108 p.

2. Ligacheva A.A., Danilets M.G., Trofimova E.S. The influence of water-soluble polysaccarides from Acorus calamus and Trifolium pretense on the production of nitric oxide (screening). Bull. exp. biol. and medicine, 2015; 160(9): 314-319.

3. Yaqi Cai, Jingsheng Liu, Yali Shi, Lina Liang, Shifen Mou Determination of several sugars in serum by high-performance anion exchange chromatography with pulsed amperometric detection. Journal of Chromatography A, 2005: 1085(1): 98-103.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ

Лаевская Н.И., нач. производства культур растительных тканей
Руководитель: **Борц М.С.**, канд. тех. наук, ген. директор
ООО «Химико-биологическое объединение при РАН «Фирма Вита»,
192148, Санкт-Петербург, Старопутиловский вал, д.7, кор.2, литер А, Российская Федерация

E-mail: proizvodstvo4@preobrajenie.com

На данный момент разработан широкий спектр методов определения антиоксидантной активности, исследованы фармакологические свойства многих растительных и синтетических антиоксидантов, предложены возможные области их применения. В статье рассматриваются наиболее значимые проблемы и перспективы в области изучения антиоксидантов.

Ключевые слова: *антиоксиданты, фармакологические свойства, методы исследования антиоксидантной активности.*

Антиоксиданты (АО) обеспечивают защиту организма от свободных радикалов различными путями. Они непосредственно взаимодействуют со свободными радикалами, встраиваются в мембрану, взаимодействуют с генетическим аппаратом клетки, чем повышают адаптацию к стрессам, гипоксии и другим источникам образования свободных радикалов. Эффективность антиоксидантов определяется их химической структурой, наличием различных окси- и аминоароматических группировок [1].

Созданы методики определения индивидуальных АО в пищевых продуктах, в крови, тканях, лекарственных растениях и биологически активных добавках. Не менее важны методики определения суммарного содержания АО (ΣСАО), основанные на применении ВЭЖХ или капиллярного электрофореза. Возможно спектрофотометрическое определение ΣСАО без разделения смеси АО, при этом результат рассчитывают с помощью хемометрических алгоритмов. На практике вместо ΣСАО обычно определяют суммарную антиоксидантную активность (АОА) изучаемых смесей. Показатель АОА определяют электрохимическими, оптическими и кинетическими методами, проводя модельные реакции с участием окислителей или веществ, генерирующих радикалы. Часто АОА определяют фотометрическим методом FRAP (Ferric Reducing/Antioxidant Power) [2].

Зачастую для определения эффективности антиоксидантного действия in vivo проводят испытания на животных на моделях экспериментального инфаркта миокарда, острого гепатита, гемической гипоксии и др.

Кроме того, с помощью веб-ресурса PASS Online существует возможность прогнозировать биологическую активность органических соединений по их структурным формулам с целью установления приоритетов биологического тестирования веществ на основе результатов прогноза [3].

В последнее десятилетие проведено большое число исследований, посвященных антиоксидантам и их влиянию на здоровье. Однако, публикуемые результаты зачастую противоречивы и несопоставимы. Это связано с отсутствием стандартной процедуры определения антиоксидантной активности для большинства исследуемых образцов. Механизм действия антиоксидантов и ограничения в области их определения и применения предоставляют обширные перспективы для исследований [4].

Известно, что антиоксиданты оказывают благотворное влияние на состояние здоровья, например, способствуют интенсификации регенерации кожных покровов и репарации волосяных фолликулов после тер-

мического ожога [5]. Однако приводятся данные и о негативных результатах применения антиоксидантов. Их применяли в ходе лучевой терапии рака с целью предотвращения токсических эффектов терапии на здоровые ткани и органы. В некоторых исследованиях антиоксидантные добавки не только не снижали риск рака и не предотвращали рост опухоли, а, напротив, наносили ущерб здоровью пациентов. На данный момент ученые не пришли к единому мнению по эффективности и безопасности антиоксидантных пищевых добавок в ходе общепринятой терапии рака [6].

Исследование влияния бета-каротина, витаминов А и Е на уровень заболеваемости, смертности и качества жизни не смогло подтвердить необходимость применения данных антиоксидантов группами населения, не испытывающих нехватки питательных веществ [7].

В области изучения антиоксидантов на данный момент отсутствует общепринятая номенклатура, общие единицы измерений и классификация аттестованных методик выполнения измерений. Наиболее серьезное затруднение для эффективного и целенаправленного изучения механизмов антиоксидантной защиты организмов – это огромное количество методов определения одних и тех же параметров. Поэтому становится очевидной необходимость более глубокого изучения всех имеющихся методов испытаний с целью их улучшения и создания единообразного набора процедур, который должен стать обязательным условием получения достоверных и сопоставимых результатов [4].

Разработан проект национального стандарта «Антиоксиданты. Химический анализ и определение показателей качества. Термины и определения», который может, по мнению авторов, в перспективе позволить объективно контролировать показатели антиоксидантов производителям, продавцам и потребителям на всем жизненном цикле продукции [8].

Новые тенденции в области применения антиоксидантов заключаются в разработке составов, проявляющих СОД-подобную ферментативную активность для облегчения острых и хронических болей, связанных с воспалением или реперфузией. Другая многообещающая область – генетические исследования, направленные на получение модифицированных растений, способных продуцировать значительные количества специфических соединений, проявляющих антиоксидантные свойства. На данный момент крайне актуальной остается оценка физиологически оптимальных доз антиоксидантов. Помимо того, открытым остается вопрос способа получения антиоксидантов: из пищи или в виде БАД.

Научному сообществу следует более глубоко изучить кинетику и механизмы действия антиоксидантов in vivo. Это позволило бы определить физиологическую активность и оптимальные концентрации этих веществ для более эффективной профилактики различных заболеваний, таких как рак, нейродегенеративные, сердечнососудистые заболевания и др. [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Самылина И.А., Беседина Н.А., Сорокина А.А. Оценка показателей антиокислительной активности водных извлечений из растительного сырья, фасованного в фильтр-пакеты. Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы IX Междунар. Съезда ФИТОФАРМ., 2005: 134-137.

2. Цюпко Т.Г., Петракова И.С., Бриленок Н.С. Определение суммарного содержания антиоксидантов методом FRAP. Аналитика и контроль, 2011;15(3): 287-298.

3. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online. Химия гетероциклических соединений, 2014; 3: 483-499.

4. Carocho M., Ferreira I. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. Food and Chemical Toxicology, 2013; 5: 15-25.

5. Наумов А.А., Поцелуева М.М. Благотворное действие липосомной формы дигидрокверцитина на процесс регенерации кожи после термического ожога. Цитология, 2010; 52(4): 311-316.

6. Ozben T. Antioxidant Supplementation on Cancer Risk and During Cancer Therapy: An Update. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2015; 5(2): 170-178.

7. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Sao Paulo Medical Journal, 2015; 133(2): 164-465.

8. Мисин В.М., Храпова Н.Г., Завьялов А.Ю. Стандартизация методов и определений в области “Антиоксиданты”. Вестник Казанского технологического университета, 2012; 15(17): 236-241.

SUMMARY

A CONTROVERSY AND FUTURE PERSPECTIVES OF ANTIOXODANTS

Laevskaya N. I., plant tissue production manager;
Chemical & Biological Association at RAS Firm Vita, Ltd.;
7/2A, Staroputilovskiy val, St. Petersburg 192148, Russian Federation

At the moment a broad range of analysis methodologies of antioxidant activity have been developed, a lot of plant and synthetic antioxidant pharmaceutical properties have been studied; possible scopes of its application were suggested so far. The article addresses the most significant controversy and future perspectives on fields of study of antioxidants.

Keywords: antioxidants, pharmaceutical properties, antioxidant activity assays.

REFERENCES

1. Samylina I.A., Besedina N.A., Sorokina A.A. Assessment of parameters of antioxidative activity of water extraction form vegetative raw material in filter-packages. The IX International Congress "Actual problems of creation of new medicinal preparations of natural origin" PHYTOPHARM, 2005: 134-137 (in Russ.)

2. Tsypko T.G., Petrakova I.S., Brilenok N.S. Determination of total content of antioxidants by FRAP assay. Analytics and Control., 2011; 15(3): 287-298 (in Russ.).

3. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A. Prediction of spectrum biological activity of organic compounds by PASS Online. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2014; 3:483-499 (in Russ.).

4. Carocho M., Ferreira I. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives.Food and Chemical Toxicology, 2013; 5: 15-25.

5. Naumov A.A., Potselueva M.M. Beneficial action of the liposomal form of dihydroquercetin on the process of skin regeneration after thermal burn. Cytology, 2010; 52(4): 311-316(in Russ.).

6. Ozben T. Antioxidant Supplementation on Cancer Risk and During Cancer Therapy: An Update. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2015; 5(2): 170-178.

7. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Sao Paulo Medical Journal, 2015; 133(2): 164-465.

8. Misin V.M., Hrapova N.G., Zavyalov A.U.. Standartization of terms and definitions in the field of antioxidants. Messenger of the Kazan technical university, 2012; 15(17): 236-241(in Russ.).

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА И СУБСТРАТОВ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ПЕРЕНОСИМОСТЬ АНАЭРОБНОЙ НАГРУЗКИ

Лебедькова А.А. , студ. 3 курса
Руководитель: **Чистякова Е.В.,** аспирант 2 года обучения
кафедры Фармакологии и клинической фармакологии
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**,**
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14

E-mail*:* anastasialebedkova@gmail.com

Модель вынужденного плавания позволяет оценивать физическую работоспособность и выносливость у лабораторных животных. Возможность варьировать массу груза позволяет моделировать различные виды нагрузок от аэробной до анаэробной. Данное исследование посвящено влиянию производного диэтиламиноэтанола и субстратов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) на переносимость анаэробных нагрузок.

Ключевые слова*: работоспособность, вынужденное плавание, субстраты ЦТК, диэтиламиноэтанол.*

На сегодняшний день ни одна из известных методик в рамках одного исследования не может дать полную оценку работоспособности мелких лабораторных животных. Однако, для характеристики выносли-

вости животных хорошо подходит методика вынужденного (предельного) плавания [1]. Данная методика позволяет оценивать работоспособность в условиях жесткого стресса с использованием утяжеляющего груза, пропорционального массе животного, предусматривая возможность изменения интенсивности тренировок [2]. При этом методика весьма удобна для оценки характера действия различных лекарственных препаратов на динамику повышения выносливости животного в процессе проведения систематических тренировок.

Экспериментальная часть

В исследовании были использованы беспородные мыши самцы, по 8 животных в каждой группе. Тест вынужденного плавания осуществлялся в специальном плавательном бассейне длинной 1,8 м, шириной 15 см и высотой 30 см, разделенном перегородками на 8 отсеков 15х15 см каждый. Бассейн заполнялся на половину своей глубины десатурированной водой температуры 22-24ºС (десатурацию воды проводили путем предварительного отстаивания воды в течение суток).

Разбивка животных на группы и получение исходных данных по группам проводились путем определения максимального времени вынужденного плавания с грузом 10% от массы тела. Затем животные тренировались 5 дней в неделю в течение четырех недель. Тренировка в течение первой недели проводилась без введения препаратов с утяжеляющим грузом 10% первые три дня и 12,5% – в последующие два. Третья неделя – перерыв. Во вторую и четвертые недели тренировок животные получали исследуемые препараты. Через два дня после последней тренировки проводился оценочный тест: плавание с грузом 10% от массы тела животного.

Не менее чем за 2 часа до исследования животные лишались корма и воды. Проводилось взвешивание животного, и затем к хвосту, в области крестца, фиксировался утяжеляющий груз, соответствующий проценту от массы тела животного. Тренировка единовременно проводилась в группе у 6-8 животных. Животные помещались в соответствующий отсек бассейна, сразу же включался секундомер. Критерием окончания тренировки являлось погружение животного с носом под воду, в этот момент секундомер выключался для фиксирования времени плавания. Далее животное извлекалось из бассейна, обсушивалось мягкой тканью и помещалось в стандартную клетку.

В протоколе исследования для каждого животного фиксировали его массу, массу груза утяжеления, номер отсека, в котором проводилось исследование и продолжительность плавания.

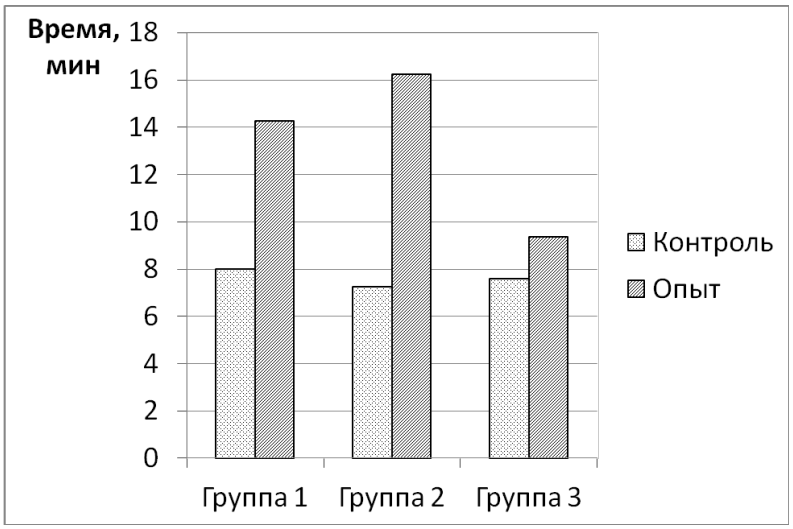


Рис. 1. Выносливость трех исследуемых групп мышей

Введение препаратов осуществлялось перорально с помощью зонда. Производное аминоэтанола в дозе 75мг/кг вводилось за 30 минут до тренировки, препарат сравнения – этилтиобензимидазола гидрохлорид в дозе 25мг/кг сразу же после окончания тренировки. Контрольная группа получала 0.9% раствор NaCl в эквиобъемном количестве после окончания тренировки.

В ходе исследования, под воздействием тренировочного режима, выносливость контрольной группы (группа 3 на диаграмме) возросла на 23,51% . В группе, получавшей препарат сравнения этилтио-

бензимидазола гидрохлорид, выносливость увеличилась на 78,12% (группа 1 на диаграмме), а у группы, получавшей производное аминоэтанола – на 150,95% (группа 2 на диаграмме). Это позволяет рассматривать новое производное диэтиламиноэтанола и субстратов цикла трикарбоновых кислот в качестве перспективного фармакологического агента для дальнейшего изучения его актопротекторного действия.

Выводы

Новое производное аминоэтанола в дозе 75 мг/кг по своей способности увеличивать физическую работоспособность превосходит классический представитель класса синтетических адаптогенов с выраженным актопротекторным эффектом – этилтиобензимидазола гидрохлорид .

ЛИТЕРАТУРА

1. Шустов Е.Б., Болотова В.Ц. Биологическое моделирование утомления при физических нагрузках. Биомедицина, 2013; 3: 95-104.

2. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Под ред. Н.Н.Каркищенко, С.В. Грачева. – М.: Профиль, 2010. – 358 с.

SUMMARY

**EFFECT OF DERIVATIVE OF DIETHYLAMINOETHANOL
AND SUBSTRATE OF CITRIC ACID ON TO ANAEROBIC EXERCISE**

Lebedkova A.A., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Model of forced swimming allows to evaluate physical efficiency and stamina in laboratory animals. The ability to vary the weight of the load allows to simulate different types of loads from aerobic to anaerobic. This study focuses on the effect of derivative of diethylaminoethanol and substrates of citric acid cycle on anaerobic loads.

Keywords: physical efficiency, forced swimming, substrates TCA, diethylaminoethanol.

REFERENCES

1. Shustov E.B., Bolotova V.C. Biological modeling of fatigue during exercise. Biomedical, 2013; 3: 95-104 (in Russ.).

2. Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical research / ed. N.N. Karkischenko, S.V. Grachev. – M .: Profile, 2010. – 358 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООЖОГОВОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ С АНТИГИПОКСАНТОМ

Максименкова К.И., соискатель кафедры фармацевтической технологии
Руководитель: **Лосенкова С.О.**, доктор фарм. наук, доцент
Смоленский государственный медицинский университет,
214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, Российская Федерация

E-mail*:* ksu12-07@mail.ru

Разработан противоожоговый гидрогель с антигипоксантом натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом. Применение 1,5-2 см геля с содержанием лекарственного вещества 15-20 мг обеспечивало полное заживление термического ожога у крыс на 16 сутки эксперимента в сравнении с контрольной и интактной группами, в которых заживление раны наблюдали на 29 сутки. Применение полоски крема «Депантенол» (группа сравнения) размером 2 см обеспечивало заживление ожоговой раны животных в течение 26 дней.

Ключевые слова: *термический ожог, гидрогель, натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонат*.

Экспериментальная часть

В асептических условиях был изготовлен 2,5% противоожоговый гидрогель на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом (гипоксен, ЗАО «Корпорация Олифен») согласно технологической схеме производства гелей. Так как лекарственная форма (ЛФ) предназначена для нанесения на открытую раневую поверхность, с целью гомогенизации и обеспечения микробиологической чистоты ее обрабатывали ультразвуком на частоте 25 кГц в течение 30 секунд при помощи ультразвукового скальпеля установки медицинской УРСК-7н непосредственно в первичной упаковке (алюминиевая туба с диаметром выходного отверстия 5 мм) [2]. Результаты исследования стерильности свидетельствовали о соответствии приготовленной ЛФ требованиям 1 категории лекарственных средств (ЛС).

Для проведения эксперимента использовали 42 крысы-самца линии «Вистар» массой 180-220 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария Смоленского государственного медицинского университета согласно правилам надлежащей лабораторной практики при свободном доступе к воде и пище [3]. Все манипуляции проводились под эфирным наркозом. Моделировали термический ожог согласно литературным данным [4]. Крысам на обоих бедрах выбривали шерсть с участков кожи 2×2 см, далее разогревали плоскодонную стеклянную пробирку с диаметром дна 13 мм до 150°С и прикладывали к коже на 5 секунд. Все лабораторные животные были разделены на 6 групп: 3 опытных группы, контрольная, интактная и группа сравнения. Животным первой опытной группы ежедневно на ожог 1 раз в сутки наносили по 1 см гидрогеля с содержанием 10 мг натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната. ЛФ равномерно с помощью стерильной стеклянной палочки распределяли на поверхности раны. Животным второй опытной группы ежедневно на ожог 1 раз в сутки наносили 1,5 см геля с содержанием 15 мг натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната, крысам третьей опытной группы на ожог 1 раз в сутки наносили 2 см геля с содержанием 20 мг натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната. Животным контрольной группы аналогично наносили 1,5-2 см гелевой основы, не содержащей лекарственных веществ (ЛВ). Заживление ожогов у крыс интактной группы проходило самостоятельно без нанесения каких-либо препаратов. Крысам группы сравнения ежедневно 1 раз в сутки наносили 2 см противоожогового крема «Депантенол» (ОАО «Нижфарм»). Заживление ожогов происходило открытым способом. Скорость эпителизации ожоговой раны определяли двумя методами:

1. согласно методу B. Hejda и J. Hejdova в модификации Т.Д. Зыряновой и соавторов [1]. Контуры ожоговой раны переносились на прозрачную полиэтиленовую пленку, вырезались и взвешивались. Далее определяли вес стандартного квадратика из той же пленки с заранее известной площадью, искомая поверхность ожога высчитывалась путем деления первого числа на второе (вес стандартной навески) с последующим умножением на известную площадь стандартного квадрата пленки. Для наибольшей точности полученных результатов измерения проводили ежедневно в течение всего срока эксперимента.

2. методом планиметрии согласно методике Л.Н. Поповой [5] по формуле:

$$\Delta S = ((S - S_n) / (S \cdot t)) \cdot 100\%,$$

где ΔS – относительное уменьшение площади ожоговой раны (%);

S – величина площади раны при предыдущем измерении ($мм^2$);

S_n – величина площади раны при данном измерении ($мм^2$);

t – количество суток между измерениями.

Для подсчета площади ожога на рану накладывали пластинку простерилизованиого целлофана и на ней обрисовывали контур раны. Затем целлофан с нанесенным контуром клали на миллиметровую бумагу и путем подсчета квадратных миллиметров внутри контура определяли площадь раны.

Дополнительно проводили морфогистологическое исследование поврежденных тканей, указавшее нам на 2-3 степень термического ожога.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью пакета STATISTICA 6.0.

При нанесении 1 см гидрогеля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом (содержание ЛВ 10 мг) полное заживление ожоговой раны в опытной группе происходило на 22 сутки, в группах контроля и интакта – на 29 сутки эксперимента.

При нанесении 1,5 см гидрогеля (содержание ЛВ 15 мг) с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом полное заживление ожоговой раны в опытной группе происходило на 16 сутки эксперимента, в то время как в группах контроля и интакта полное заживление визуально регистрировали лишь на 29 сутки.

При нанесении 2 см гидрогеля (содержание ЛВ 20 мг) с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом полное заживление ожоговой раны в опытной группе регистрировали также на 16 сутки эксперимента, а в группе контроля и интактной группе – на 29 сутки. В группе сравнения полную эпителизацию ожоговой раны регистрировали на 26 сутки эксперимента.

Кроме того, у 74% животных в контрольной и интактной группах, а также у 42% животных группы сравнения со 2 суток после нанесения термического ожога наблюдали нагноение раны, что замедляло процесс ее заживления и ухудшало общее состояние крыс. Ни у одного из животных опытной группы нагноения раны визуально не наблюдали.

При нанесении на ожоговую поверхность 1,5 см гидрогеля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом наблюдали увеличение скорости заживления раны в 1,4 раза ($p < 0,000001$) относительно первой опытной группы. При этом значения скорости эпителизации в опытных группах при нанесении 1,5 см и 2 см противоожогового геля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом достоверно между собой не отличались ($p > 0,05$).

Выводы

1. Сконструированный на основе Na-КМЦ гидрогель с антигипоксантом и антиоксидантом натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом проявляет противоожоговую активность в спектре доз 10-20 мг, способствуя достоверному уменьшению площади ожоговой раны и увеличению скорости её эпителизации, предотвращая нагноение раны.

2. Для полного заживления термического ожога в течение 16 дней достаточно нанесения 1,5 см гидрогеля с содержанием 15 мг натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянова Т.Д., Сергеев С.С., Цуканова Н.Н. К вопросу о повышении точности вычисления площадей раневых поверхностей. 1-я Всесоюз. конф. по ранам и раневым инфекциям. М., 1977. – С. 123.

2. Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Кириллов С.К. Влияние низкочастотного ультразвука на микробиологическую чистоту и стабильность дерматологического геля с гипоксеном при хранении. Научный потенциал мира: материалы IX научно-практической конференции, Болгария, 2013; 16:6-7.

3. Об утверждении Правил лабораторной практики: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н.

4. Парамонов Б.А., Чеботарев В.Ю. Методы моделирования термических ожогов кожи при разработке препаратов для местного лечения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2002; 134(11): 593-597.

5. Попова Л.Н. Как изменяются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран: Дис. … канд. мед. наук. Воронеж, 1942.

SUMMARY

RESEARCH OF ACTIVITY OF GEL AGAINST BURNS WITH ANTIHYPOXANT

Maksimenkova K.I., Competitor of the Department of Pharmaceutical Technology
Smolensk State Medical University;
28, Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russian Federation

Hydrogel against burns with antihypoxant sodium poly(dihydroxyphenylen)thiosulfonate is developed. The application of 1,5-2 cm of gel with content of 15-20 mg of drug effected complete healing of thermal burns in rats on 16 day of the experiment in comparison with the control group and the intact, in which wound healing is observed on 29 day. The use of strip of cream “Depantenol”(the comparison group) 2 cm effected healing of burn wound of animals over 26 days.

***Keywords**:* burn, hydrogel, sodium poly(dihydroxyphenylen)thiosulfonate.

REFERENCES

1. Zyryanova T.D., Sergeyev S.S., Tsukanova N.N. On the issue of improving the accuracy of calculating of areas of the wound surfaces. 1st All-Union. Conf. on wounds and wound infections. M., 1977. – P. 123.

2. Maksimenkova K.I., Losenkova S.O., Kirillov S.K. Impact of low-frequency ultrasound for microbiological purity and stability of dermatological gel with gipoksen during the storage. The scientific potential of the world: Proceedings of the IX scientific conference, Bulgaria, 2013; 16: 6-7.

3. On approval of the Rules of laboratory practices: Order of the Health Ministry of the Russian Federation dated August 23, 2010 № 708n.

4. Paramonov B.A., Chebotarev V.Y. Methods of modeling of thermal burns of the skin in the development of drugs for the topical treatment. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2002; 134(11): 593-597 (in Russ.).

5. Popova L.N. How to change the boundaries of the newly formed epidermis during healing of wounds: Dis. ... Cand. med. Sciences. – Voronezh, 1942.

ВЛИЯНИЕ КАРБОНАТНОГО САПРОПЕЛЯ И ЕГО СМЕСИ С НАВОЗОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ УРОЖАЙНОСТИ И КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА ОФИЦИНАЛЬНОГО СЫРЬЯ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Мальцева Я.А., старший лаборант кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии
Руководители: **Фурса Н.С.,** докт. фарм. наук, проф.; **Хохлова О.Б.,** докт. с.-х. наук, доц.
Ярославский государственный медицинский университет,
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

E-mail: yana-maltseva@rambler.ru

При культивировании валерианы лекарственной (Valeriana officinalis L.s.l.) на легком суглинке под влиянием карбонатного сапропеля и его смеси с навозом отмечено их влияние на урожайность, состав и содержание различных групп терпеноидов ее эфирного масла.

Ключевые слова: *валериана лекарственная, корневища с корнями, урожайность, карбонатный сапропель, эфирное масло.*

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L. s.l.) – одно из древнейших лекарственных растений, не утратившее свою значимость. Оно широко применяется в современной медицине [1]. Ее культивирование осуществляется на протяжении сотен лет во многих странах мира, при этом часто используются различные удобрения. Установлено, что совместное применение органических и минеральных удобрений повышает как урожайность подземных органов, так и оказывает влияние на их качество, в частности на накопление эфирного масла [2, 3]. Вместе с тем, нами не обнаружены данные о влиянии карбонатного сапропеля и смесей на его основе на урожайность и компонентный состав эфирного масла валерианы.

Экспериментальная часть

Для изучения влияния карбонатного сапропеля и смеси на его основе на качество и урожайность лекарственного сырья валерианы на учебно-практической базе Ярославского государственного медицинского университета в 2009 г. нами заложен многолетний полевой опыт и проведен натурный эксперимент [4]. Урожай определяли после двух лет вегетации. При выборе используемых удобрений с учетом безопасности их использования, нами отдано предпочтение органическим удобрениям для исключения загрязнения сырья минеральными формами элементов питания. Приоритетной задачей явилось не только сохранение, но и увеличение содержания действующих веществ [2]. В результате ранее проведенных исследований выявлено положительное влияние органоминеральных удобрений на основе пресноводных сапропелей на содержание каротиноидов в проростках злаковых [5]. Среди них сапропель озера Неро Ярославской области оказался наиболее эффективным. Помимо этого обнаружено его влияние на терпеноидный состав эфирного масла кор-

невищ с корнями валерианы. Для углубленных исследований в качестве фактора, влияющего на урожайность и качество официнального сырья нами использован карбонатный сапропель озера Неро и его смесь с навозом. Схема опыта: контроль по фону минеральных удобрений $N_{90}P_{60}K_{30}$. Вариант 1 – сапропель озера Неро по фону минеральных удобрений. Вариант 2 – смесь сапропеля и навоза по фону минеральных удобрений. Повторность опыта четырехкратная. Анализ эфирного масла подземной части валерианы проведен методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе HP 5972 A, программа ChemStation HP 1701 AA.

В первый год удобрения на основе сапропеля оказали благоприятное влияние на агрохимические свойства почвы, снизив гидролитическую кислотность и увеличив сумму поглощенных оснований. Их эффективность обнаружена при анализе урожайности корневищ с корнями валерианы. На второй год вегетации нами отмечено статистически достоверное увеличение продуктивности. Показатели урожайности валерианы с участка с добавлением сапропеля оказались более наглядными, чем данные с участка, удобренного смесью сапропеля и навоза (рис.1).

В результате сравнительного анализа терпеноидного состава сырья валерианы, собранного в естественных условиях и выращенного на контрольном участке по фону минеральных удобрений, отмечено, что минеральные удобрения в меньшей мере влияли на содержание различных групп терпеноидов. Суммарное содержание каждой группы оставалось практически неизменным, за исключением моноциклических сесквитерпеноидов, содержание которых под влиянием минеральных удобрений снизилось более чем на треть.

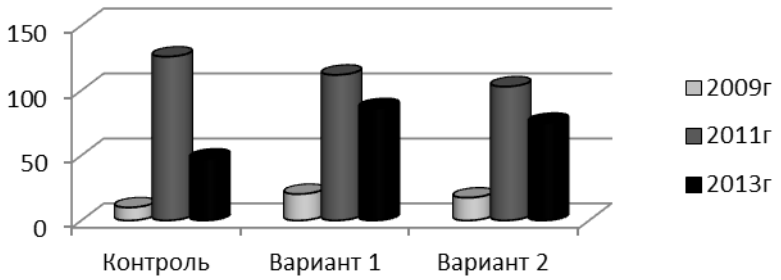


Рис. 1. Урожайность корневищ с корнями валерианы лекарственной ц/га (2009-2013 гг.): контроль, вариант 1 – карбонатный сапропель, вариант 2 – смесь сапропеля и навоза

Общее содержание большинства групп терпеноидов в варианте с использованием сапропеля оказалось более высоким, чем на контрольном участке по фону минеральных удобрений, а в варианте смеси сапропеля и навоза – снизилось. Нетерпеноидные компоненты также претерпели изменения под влиянием сапропеля (рис. 2).

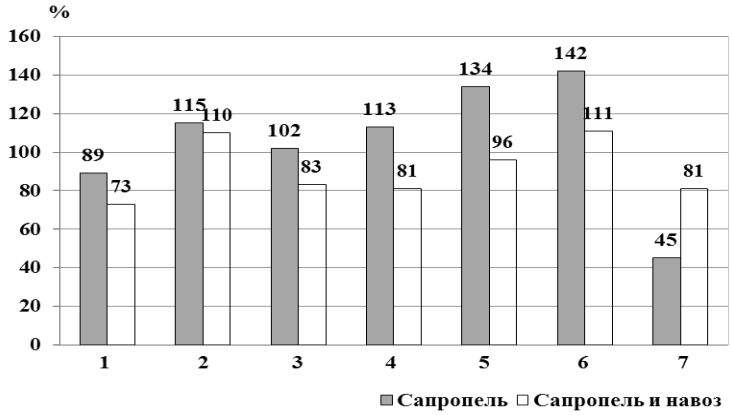


Рис. 2. Содержание терпеноидов и нетерпеноидных углеводородов в корневищах с корнями валерианы лекарственной: 1 – моноциклические монотерпеноиды; 2 – бициклические монотерпеноиды; 3 – моноциклические сесквитерпеноиды; 4 – бициклические сесквитерпеноиды; 5 – трициклические сесквитерпеноиды; 6 – ароматические углеводороды; 7 – алифатические углеводороды.

Вывод

Применение карбонатного сапропеля и его смеси с навозом при выращивании валерианы лекарственной способствовало значительному увеличению урожайности лекарственного сырья и влияло на состав и содержание различных групп терпеноидов ее эфирного масла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фурса Н.С., Соленникова С.Н., Парфенов А.А. Валерианотерапия болезней сердца и сосудов. – Ярославль: ЯГМА, 2006. – 510 с.

2. Брилева С.В. Влияние органических, минеральных удобрений и стимуляторов роста на урожайность и качество валерианы лекарственной: автореф. дис…. канд. с.-х. наук. – Минск, 2006. – 24 с.

3. Бабаева Е.Ю. Влияние комплексных и минеральных удобрений на урожай и качество сырья валерианы лекарственной. АГРО XXI, 2008; 4 – 6:43-45.

4. Хохлова О.Б. и др. Влияние сапропелевых смесей на продуктивность и качество официнального сырья валерианы лекарственной. Ярославский педагогический вестник, 2012; 2(III): 47-53.

5. Кирейчева Л.Н., Хохлова О.Б. Сапропели: состав, свойства, применение. – М.: ВНИИГиМ изд-во «Рома», 1998. – 120 с.

SUMMARY

INFLUENCE OF CARBONATE SAPROPEL AND ITS MIXTURES WITH MANURE ON CROP YIELDS AND COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL OFFICINAL VALERIAN RAW

Maltseva Y.A., 5th year student

Yaroslavl State Medical University;

5, St. Revolutionary, Yaroslavl, 150000, Russian Federation

When cultured valerian (*Valeriana officinalis* L. s.l.) on light loam under the influence of the carbonate sapropel and its mixtures with manure noted their influence on productivity, composition and content of the various groups of terpenoids its essential oil.

Keywords: valerian rhizomes with roots, yield, carbonate sapropel, essential oil.

REFERENCES

1. Fursa N.S., Solennikova S.N., Parfenov A.A. Valerianoterapiya heart disease and blood vessels. – Yaroslavl: YGMA, 2006. – 510 p.

2. Brileva S.V. Influence of organic and mineral fertilizers and growth stimulants on productivity and quality of valerian: Author. dis .... cand. Agricultural Sciences. – Minsk, 2006. – 24 p.

3. Babayeva E.J. Influence of complex and fertilizers on yield and quality of raw materials valerian. AGRO XXI, 2008: 4 – 6: 43-45 (in Russ.).

4. Khokhlova O.B. et al. The effect of mixtures of sapropel on the productivity and quality of raw materials officinal valerian. Yaroslavl Pedagogical Gazette, 2012; 2(III): 47-53 (in Russ.).

5. Kireycheva L.N., Khokhlova O.B. Sapropels: structure, properties, applications. – M.: VNIIGiM edition of "Roma", 1998. – 120 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ПЛОДОВ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА ЗЕРАВШАНСКОГО

Маматова (Холмурзаева) С.Г., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Аминов С.Н.,** докт. хим. наук, проф.

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, ул. Ойбек, д. 45, Республика Узбекистан

E-mail: sohiba_kholmurzayeva@mail.ru

Определены органолептические, физико-химические показатели эфирных масел плодов можжевельника зеравшанского и оценено их качество методом тонкослойной хромотографии.

Ключевые слова: *можжевельник зеравшанский, плоды можжевельника, тонкослойная хромотогарафия, α-пинен.*

Juniperus zeravschanica Kom. (можжевельник зеравшанский(МЗ)) – в народе известен с именем «Қора арча», растет по каменистым склонам средне- и низкогорных областей Памиро-Алая и Тянь-Шаня. Успешно применяются в народной медицине препараты, приготовленные из плодов (шишкоягод) МЗ как противомикробное, возбуждающее аппетит, нормализующее пищеварение, газогонные, мочегонные, желчегонное, дезинфицирующие мочевыводящие пути, разжижающие мокроту, противовоспалительное и обезболивающее средство. Вышеперечисленные эффективно-терапевтические свойства можжевельника объясняются наличием в его составе большого количества эфирного масла (ЭМ) [1,2]. В настоящее время нам известно несколко гомеопатических препаратов и БАДов на основе эфирных масел можжевельников. Но научная медицина ограничивается использованием плодов можжевельника обыкновенного *(Fructus Juniperi communis)* как мочегонного средства. В связи с этим для оценки качественных показателей ЭМ плодов можжевельника зеравшанского (ПМЗ) был разработан стандарт для определения подлинности и оценки качества ЭМ из местного сырья ПМЗ.

Экспериментальная часть

Объектами настоящего исследования служили ЭМ полученные гидродисстилляционным методом из зрелых и высушенных ПМЗ, собранные в период полного созревания из Заминских (обр. 1) и Боботогских арчевиках (обр. 2) Узбекистана. Стандартизация ЭМ проведена по общепринятыми методами ГФ XI и ТСХ по литературным данным [4,5].

Органолептические признаки исследуемого ЭМ: прозрачная светло-жёлтая маслянистая жидкость со своеобразным запахом; запах сохраняется в течении четырех часов на фильтровальном бумаге; вкус долго остается во рту, немного островатый, жгучий, пряный. Числовые показатели ЭМ приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Физико-химические показатели ЭМ плодов *Juniperus zeravschanica*

Определяемый показатель	Образец 1	Образец 2
Плотность, г/мл	0,8371	0,8383
Показатель преломления, n_D^{25}	**1,4655**	**1,4650**
Кислотное число	0,4488	0,2244
Эфирное число	111,1	121,2
Число омыление	111,5488	121,4244
Эфирное число после ацетилирования	157,2127	142,7562
Процентное содержание фенолов	4,0	4,0
Процентное содержание альдегидов и кетонов	3,0	4,0

Для хроматографического анализа использована пластиковая пластина ССМ размером 20х20 см типа Мерк 1.05735, покрытые силикагелем 60 F_{254} R.

ЭМ в количестве около 10 мг растворяли в 1,0 мл гексана и наносили по 20 мкл на пластинку, параллельно наносили 10 мкл стандартного раствора α -пинена (1 мкг/мкл). Хроматографировали в двух системах:

1) гексан – этилацетат (95:5);

2) хлороформ – ацетон (95:5);.

После прохождения фронта подвижной фазы 18 см пластинку высушивали в воздухе до удаления запаха растворителя, опрыскивали 10 мл реактива и нагревали в сушильном шкафу 10 мин. при 100º С.

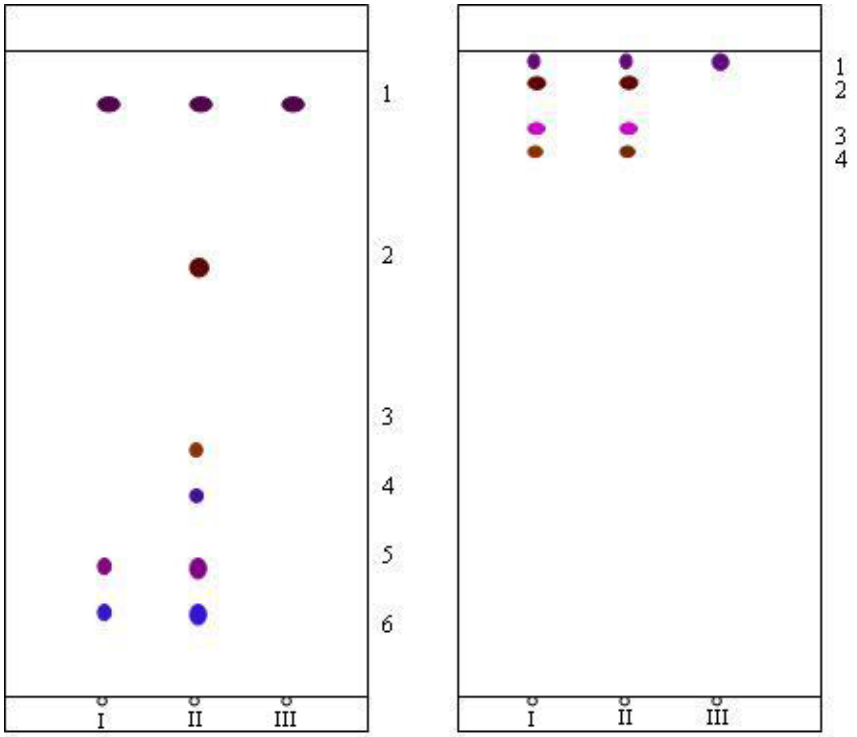


Рис. 1. Хроматограммы эфирных масел плодов можжевельника (система 1 и 2)

На рис. 1: I – образец 1; II – образец 2; III – α-пинен по литературным данным. После проявления реактивом на обеих пластинках обнаружены следующие пятна:

- система №1: 1-Rf=0.83-0.86, зона соответствующая по цвету и значению Rf α-пинена (сиреневого цвета); кроме того обнаружена еще 5 зон: 2-Rf=0.55-0.58 (бордового цвета), 3-Rf=0.33-0.37 (жёлтого цвета), 4-Rf=0.21-0.23 (фиолетового цвета), 5-Rf=0.17-0.18 (розового цвета), 6-Rf=0.12-0.14 (синего цвета).
- система №2: 1-Rf=0.95-0.98, зона соответствующая по цвету и значению Rf α-пинена (фиолетового цвета); кроме того обнаружена еще 3 зон: 2- Rf=0.91-0.93 (коричневого цвета), 3-Rf=0.77-0.79 (светло-розового цвета), 4-Rf=0.72-0.74 (жёлтого цвета).

Выводы

Впервые определены органолептические и физико-химические показатели ЭМ плодов можжевельника зеравшанского из Заминских и Боботогских арчевиков. Сделан качественный анализ методом ТСХ, показано наличие α-пинена, что позволяет рекомендовать в качестве нового сырьевого источника ценного лекарственного сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Холмурзаева С.Г., Салихов Ф.Д., Аминов С.Н. Оценка физико – химических показателей плодов *Juniperus Zeravschanica Kom.* Фармацевтический журнал. Ташкент, 2012; 4: 36-39.

2. Брежнева Е.Б., Рефицкий В.И., Брежнева А.В., Гладыш Е.Е., Самойлова А.А. Эффективность использования можжевеловой стружки в лечении больных ревматоидным артритом. Украинский журнал клинической и лабораторной медицины : всеукр. научно-мед. журн., 2008; 4(3): 29-31.

3. Гуринович Л.К., Пучкова Т.В. Эфирные масла: химия, технология, анализ и применение. – Москва: Школа косметических химиков, 2005. – 192 с.

4. Писарев Д.И. Фармакогностическое изучение можжевельника длиннохвойного и можжевельника казацкого. Дисс. канд. фарм. наук.– Пятигорск,2005 – 147 с.

5. Baser K.H., Kurkcuoglu M., Demirci B. and etc. Essential oil and lipids from the cone berries of Juniperus seravschanica. Chemistry of Natural Compounds, 1999; 35(4): 397-400.

SUMMARY

DETERMINATION OF PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS AND COMPARATIVE QUALITATIVE ANALYSIS OF ESSENTIAL OILS OF *JUNIPERUS ZERAVSCHANICA* FRUITS

Mamatova (Kholmurzayeva) S.G., 2nd year student
Tashkent Pharmaceutical Institute,
45, Aibek St., Tashkent city, Republic of Uzbekistan

It has been determined organoleptic, physico-chemical parameters of essential oils of *Juniperus zeravschanica* fruits and also assessed their quality by thin-layer chromatography method.

Keywords: *Juniperus zeravschanica,* fruits-gallberries of juniper, thin-layer chromatography, α-pinen.

REFERENCES

1. Kholmurzayeva S.G., Salikhov F.D., Aminov S.N. Assessment of physical – chemical parameters of *Juniperus zeravschanica Kom.* fruits. Pharmaceutical journal. Tashkent, 2012; 4: 36-39.

2. Brezhneva Ye.B., Refitsky V.I., Brezhneva A.V., Gladish Ye.Ye., Samoilova A.A.. The efficacy of juniper shavings in treatment of the patients with rheumatoid arthritis. Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine: Allukrainian. scientific-medical. Zh., 2008; 4(3): 29-31.

3. Gurinovich L.K., Puchkova T.V. Essential oils chemistry, technology analysis and application. – Moscow, 2005. – 195 p.

4. Pisarev D.I. Pharmacognostik study of oblonga bieb cedar and savin juniper // Dissertation of pharm. sc. doctor. – Pyatgorsk, 2005.– 147 p.

6. Baser K.H., Kurkcuoglu M., Demirci B. and etc. Essential oil and lipids from the cone berries of Juniperus seravschanica. Chemistry of Natural Compounds, 1999; 35(4): 397-400.

ВЫДЕЛЕНИЕ И УСТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУР ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ИЗ АСТРАГАЛА ТУРЧАНИНОВА

[1]Мамекова А.А., научный сотрудник лаборатории лекарственных растений;
[1]Козыкеева Р.А., магистрант 1 года обучения;
[1]Мырзагелдиева Р.Б., магистрант 2 года обучения;
[2]Омирбаева А.Е., PhD докторант 3 года
Руководители: **[1]Мадаликызы А.,** преподаватель, **[1]Шыныкулова А.,** преподаватель
[1]Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия,
г. Шымкент, пл.Аль-Фараби-1, Республика Казахстан
[2]Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Республика Казахстан

E-mail: mamekova_aliya@mail.ru

Выделены два индивидуальных вещества из астрагала Турчанинова. На основании спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C для соединений установлено строение: 6-дигидрофуран-2-илиден изопропиламин и 2-изобутил-тетрагидрофуран.

Ключевые слова: *Astragalus turczaninowii, экстракция, тритерпеноиды.*

Одним из перспективных в качестве объектов научных исследований растений, которые с древнейших времен применяются в традиционной медицине, являются различные виды астрагалов. Произрастающие на территории Казахстана растения рода астрагал до сих пор остаются малоизученными в фитохимическом плане. Ранее нами были выделены ряд соединений из астрагала Турчанинова (Astragalus turczaninowii) [1,2,3]

Экспериментальная часть

Объектами исследования послужили образцы сырья надземной части астрагала Турчанинова (*Astragalus turczaninowii*), собранные в период с 2015 по 2016 гг., в Арыском районе (село Кожатогай) Южно-Казахстанской области в фазу массового цветения растения (конец мая – июнь).

Высушенную надземную часть астрагала Турчанинова экстрагировали при комнатной температуре гексаном. Выделили путем переосаждения спиртом индивидуальное вещество 6 (200 мг).

Соединение 6. В ИК спектре соединения 6 наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными и деформационными колебаниями метильных и метиленовых групп соответственно в области 2820-3000 $см^{-1}$. Широкая полоса поглощения в области 1650 – 1800 $см^{-1}$ (ν_{max} – 1732 $см^{-1}$) может быть обусловлен валентными колебаниями С=О группы.

В спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C соединения 6 протонного спектра имеются характерные сигналы свидетельствующие, наличие длинного алкильного радикала, о чем свидетельствует интенсивность сигналов при 1,24 м.д. В предполагаемой углеводородной цепи также можно отметить метиновую группу (1,27 м.д.) и две метильных (0,87 м.д., триплет). CH_2-Группы пятичленного гетероцикла резонируют при 1,60; 2,27 и 4,04 м.д.

В углеродном спектре сигналы эквивалентных метильных групп отмечены в области сильного поля – 14,24 м.д. Углеродный метиновый атом дает сигнал на частоте 29,81 м.д. Сигналы гетероцикла отмечаются при 28,74; 34,52; 64,50 и 137,01 м.д.

В спектре COSY соединения 6 имеются корреляционные взаимодействия метиленовых протонов в 4-ом положении с протонами метиленовых групп в положениях 2 и 3 фуранового кольца. Протон метиновой группы в положении 7 взаимодействует с протонами метильных групп в положениях 8 и 9.

На основании анализа одномерных и двумерных спектров для соединения 6 установлено строение (рис. 1).

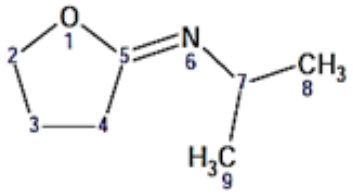


Рис. 1. Строение соединения 6 – дигидрофуран-2-илиден изопропиламин

Таким образом, соединение 6 является дигидрофуран-2-илиден изопропиламином.

Соединение 7 было выделено из бензольного экстракта надземной части астрагала Турчанинова. Последовательно после извлечения гексаном экстрагировали при комнатной температуре бензолом. Выделили путем переосождения спиртом индивидуальное вещество (120 мг).

В ИК спектре соединения 7 наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными и деформационными колебаниями метильных и метиленовых групп соответственно в области 2820-3000 $см^{-1}$. Широкая полоса поглощения в области 1650 – 1800 $см^{-1}$ (ν_{max} – 1732 $см^{-1}$) может быть обусловлен валентными колебаниями С=О группы.

Из полученного протонного спектра исследуемого соединения, можно предположить наличие длинного алкильного радикала, о чем свидетельствует интенсивность сигналов при 1,24 м.д. 60 Н. В предполагаемой углеводородной цепи также можно отметить метиновую группу (1,29 м.д.) и две метильных (0,87 м.д., триплет). CH_2-Группы пятичленного гетероцикла резонируют при 1,60; 2,28 и 4,04 м.д.

В углеродном спектре сигналы эквивалентных метильных групп отмечены в области сильного поля – 14,22 м.д. Углеродный метиновый атом дает сигнал на частоте 29,80 м.д. Сигналы гетероцикла отмечаются при 28,74; 34,52; 64,49 и 136,74 м.д.

В спектре COSY соединения 7 имеются корреляционные взаимодействия метиленовых протонов в положениях 3,4 и 6 с протонами метиленовых групп в положениях 2 и 5 фуранового кольца и с протоном метиновой группы в положений 7.

На основании анализ спектральных данных ^{1}H и ^{13}C ЯМР сделан вывод о химическом строении соединения 7 соответствующей следующей структуре:

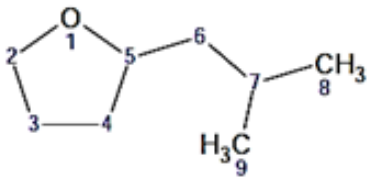


Рис. 2. Строение соединения 7 – 2-изобутил-тетрагидрофуран

Таким образом, соединение 7 является 2-изобутил-тетрагидрофураном (рис. 2).

Выводы

Из гексанового и бензольного экстракта надземной части астрагала Турчанинова выделены дополнительно два вторичных метаболита, строения которых были установлены на основании одномерных и двумерных спектров ЯМР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедова Р. П., Исаев М. И. Тритерпеноиды растений Astragalus. Химия природ. соедин., 2004: 257-293.

2. Мамекова А.А., Кучербаев К.Дж. и др. Выделение вторичных метаболитов из растения Астрагал турчанинова. Фармацевтическое образование, наука и производства – ориентир на стратегию «Казахстан – 2020»: матер. междунар. науч.-практ. конф., 2014; 2(3(68)):85-88.

3. Мамекова А.А., Кучербаев К.Дж., Патсаев А.К., Мирхаликов А.А., Шыныкулова А. 1-О-метил-β-D-глюкопираноза из надземной части Astragalus turczaninowii. Материалы II международной научной конференции молодых учёных и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» 9-10 декабря 2014. Вестник ЮКГФА, 2014; 4:130-132.

SUMMARY

**THE ISOLATION AND STRUCTURE DETERMINATION
OF SECONDARY METABOLITES FROM ASTRAGALUS TURCZANINOWII**

**[1]Mamekova A.A. – researcher of the laboratory of medicinal plants;
[1]Kozykeeva R.A. – 1st year student; [1]Myrzageldieva R.B. – 2nd year student
[2]Omirbaeva A.E- 3nd year doctoral candidate**

[1]South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy

[2]Kazakh National medicinal university by name Assfendiyarov S.D.

We have isolated two individual substances from *Astragalus turczaninowii*. Additionally compound 6 and 7 were isolated from hexane and benzene extracts of the aerial parts of the investigated plant. The structures of the isolated compounds were determined on basis of 1D and 2D ^{1}H and ^{13}C NMR spectrum as dihydrofuran-2-ylidene isopropylamine and 2-isobutyl-tetrahydrofuran.

Keywords: Astragalus turczaninowii, extraction, triterpenoids, phytochemistry.

REFERENCES

1. Mamedova R. P., Isaev M. I. Triterpenoids of Astragalus plants. Chemistry natures. connect., 2004: 257-293.

2. Mamekova A.A. Kucherbaev K.J., Makhatov B.K., Patsayev A.K., Seilkhanov T.M., Mirhalikov A.A. Isolation of secondary metabolites from the plant Astragalus Turchaninova. Pharmaceutical education, science and production – a landmark in the strategy "Kazakhstan – 2020": Mater. Intern. scientific and practical. Conf. Shymkent, 2004: 257-293.

3. Mamekova A.A., Kucherbaev K.J., Patsayev A.K., Mirhalikov A.A., Shynykulova A. 1-O-methyl-β-D-glucopyranose of the aerial part of Astragalus turczaninowii. Proceedings of the II International scientific

conference of young scientists and students “Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy” 9-10 December 2014 Shymkent. Bulletin of SKSPhA,2014; 4: 130-132.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СЫРЬЯ *VERBASCUM SONGARICUM*

Махатова Б.Г., докторант 3 курса
Научный руководитель: **Датхаев У.М.**, д.фарм.н., проф.
Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова,
Толе-би 94, Алматы 050000, Казахстан

E-mail: bakonya_mg.1989@mail.ru

В данной работе с целью более полного фитохимического изучения коровяка джунгарского методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) были определены качественный состав и количественное содержание фенольных соединений в траве и цветках коровяка джунгарского.

Ключевые слова*: коровяк джунгарский, ВЭЖХ, фенольные соединения.*

Коровяк джунгарский (*Verbascum songaricum* Schrenk) – представитель семейства норичниковые, одной из областей произрастания которого являются предгорья Джунгарского и Тянь-Шаньского Алатау. На сегодняшний день в официальной медицине виды коровяка практически не используются, хотя являются перспективными лекарственными растениями. Кроме того, химический состав травы коровяка джунгарского как лекарственного растительного сырья изучен недостаточно, методики стандартизации отсутствуют. Он был изучен относительно содержания сапонинов в его надземной части и флавоноидов в корнях. Присутствие иридоидов было доказано только с помощью тонкослойной хроматографии [2, 3, 4, 5].

Целью данной работы было определение качественного состава и количественного содержания фенольных соединений в траве и цветках коровяка джунгарского методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Экспериментальная часть

Идентификацию и определение количественного содержания фенольных соединений проводили методом ВЭЖХ без гидролиза и с гидролизом, используя следующие методики [6]. **Без гидролиза**. 0,5 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу объемом 100 мл и добавляли 25 мл 50% спирта этилового. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане 45 мин. После этого извлечение охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 25 мл. Объем раствора доводили до метки 50% спиртом этиловым. **С гидролизом**. 0,5 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу объемом 100 мл и добавляли 25 мл смеси: 96% спирт этиловый: вода: 25% кислота хлористоводородная (25:20:5). Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане 90 мин. После этого извлечение охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 25 мл. Объем раствора доводили до метки 50% спиртом этиловым.

Хроматографическое исследование проводили на жидкостном хроматографе, оснащенном диодноматричным детектором Shimadzu HPLC-system, ser. 20 при следующих условиях: колонка Phenomenex Luna C18 (2) размером 250 мм х 4,6 мм, размер частиц 5 мкм; температура колонки – 35°С; длина волны детектирования – 330 нм; скорость потока подвижной фазы – 1 мл/мин; объем вводимой пробы – 5 мкл.

Идентификацию и определение количественного содержания фенольных соединений проводили методом ВЭЖХ. В результате проведенного эксперимента в извлечениях из травы и цветков коровяка джунгарского без гидролиза было идентифицировано 4 соединения, а в извлечениях с гидролизом – 3 вещества. Данные вещества – это фенолкарбоновые кислоты и флавоноиды. В извлечениях цветков без гидролиза не обнаружена хлорогеновая кислота, а идентифицирована феруловая кислота, которая не присутствует в траве. В извлечениях травы изуча коровяка с гидролизом обнаружена хлорогеновая, кофейная кислоты, а

также лютеолин. В извлечениях из цветков коровяка с гидролизом идентифицированы кофейная кислота, апигенин и лютеолин. Результаты приведены в таблице 1. Результаты количественного содержания фенольных соединений в сырье коровяка джунгарского приведены в таблице 2.

Таблица 1.

Качественный состав фенольных соединений в сырье коровяка джунгарского

Извлечения без гидролиза		**Извлечения с гидролизом**	
Трава	**Цветки**	**Трава**	**Цветки**
Хлорогеновая кислота	Феруловая кислота	Хлорогеновая кислота	Кофейная кислота
Розмариновая кислота	Розмариновая кислота	Кофейная кислота	Лютеолин
Лютеолин	Лютеолин	Лютеолин	Апигенин
Апигенин	Апигенин		

Таблица 2.

Количественное содержание фенольных соединений в сырье коровяка джунгарского

Соединение	**Количественное содержание, %**			
	Трава		**Цветки**	
	Извлечения с гидролизом	**Извлечения без гидролиза**	**Извлечения с гидролизом**	**Извлечения без гидролиза**
Хлорогеновая кислота	0,02	0,06	-	-
Феруловая кислота	-	-	-	0,01
Розмариновая кислота	-	0,03	-	0,02
Лютеолин	0,2	0,2	0,15	0,14
Апигенин		0,03	0,07	0,07
Кофейная кислота	0,11	-	0,04	-

Как видно из таблицы 2, в извлечениях из травы и цветков коровяка джунгарского без гидролиза и с гидролизом преобладал лютеолин. В наименьшем количестве наблюдалось содержание феруловой кислоты.

Выводы

Методом ВЭЖХ было проведено изучение качественного состава и определено количественное содержание фенольных соединений в траве и цветках коровяка джунгарского. Проведенное исследование может быть использовано при разработке методик контроля качества на лекарственное растительное сырье и при создании новых фитосредств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tatli I.I., Akdemir Z.S., Bedir E., Khan I.A. Saponin, iridoid, phenylethanoid and monoterpene glycosides from Verbascum pterocalicum var. mutense. Turk J Chem., 2004; 28:111-122.

2. Hartleb I., Seifert K. Songarosaponin D – a triterpenoid saponin from Verbascum songaricum. Phytochemistry, 1994; 35(4):1009-1011.

3. Hartleb I., Seifert K.. Triterpenoid saponins from Verbascum songaricum. Phytochemistry, 1995; 38(1): 221–224.

4. Yuldashev M.P. Flavonoids of roots of Verbascum songaricum. Khim Prir Soedin. 1996; 6:951-952.

5. Grabias B., Swiatek L. Iridoid glucosides in Verbascum genus. Herba Polonica, 1987; 33(4):225-232.

6. Khoddami A., Meredith A. W. and T. H. Roberts Techniques for Analysis of Plant Phenolic Compounds. Molecules, 2013; 18: 2328-2375.

SUMMARY

PHENOLIC COMPOUNDS FROM *VERBASCUM SONGARICUM*

Makhatova B.G., PhD student
Asfendiyarov Kazakh National Medical University,
94, Tole Bi st., Almaty, Kazakhstan, 050000

In this paper for better biochemical study of Mullein Zhungar using high performance liquid chromatography (HPLC) qualitative composition and quantitative content of phenolic compounds in *Verbascum songaricum* herb and flowers were determined.

Keywords: Verbascum songaricum, HPLC, phenolic compounds.

REFERENCES

1. Tatli I.I., Akdemir Z.S., Bedir E., Khan I.A. Saponin, iridoid, phenylethanoid and monoterpene glycosides from Verbascum pterocalicum var. mutense. Turk J Chem., 2004; 28:111-122.

2. Hartleb I., Seifert K. Songarosaponin D – a triterpenoid saponin from Verbascum songaricum. Phytochemistry,1994; 35(4):1009-1011.

3. Hartleb I., Seifert K.. Triterpenoid saponins from Verbascum songaricum. Phytochemistry, 1995; 38(1):221-224.

4. Yuldashev M.P. Flavonoids of roots of Verbascum songaricum. Khim Prir Soedin. 1996; 6:951-952.

5. Grabias B., Swiatek L. Iridoid glucosides in Verbascum genus. Herba Polonica, 1987; 33(4):225-232.

6. Khoddami A., Meredith A. W. and T. H. Roberts Techniques for Analysis of Plant Phenolic Compounds. Molecules, 2013; 18: 2328-2375.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТА МАКМИРОР В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ФОНЕ ЛЯМБЛИОЗА

Минеева Д.Д., Кудинов М.А., Турсунбекова Ж.Т., студ. 6 курса
Руководитель: **Газалиева М.А.,** д.м.н., доцент, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии
Карагандинский государственный медицинский университет,
100000, г. Караганда, ул. Гоголя, д.40, Республика Казахстан

E-mail: 87786725668@mail.ru

Изучены фармакологические свойства препарата Макмирор, оценена эффективность его лечения и соответствующая схема терапии на примере клинического случая.

Ключевые слова: *Макмирор, бронхиальная астма, лямблиоз.*

По данным официальной статистики в Республике Казахстан уже на протяжении 5 лет первое место по распространенности занимают болезни органов дыхания, в частности заболеваемость бронхиальной астмой составляет 48,4 на 100 тыс. населения, хотя в действительности этот показатель в 8-10 раз выше [1]. Бронхиальная астма является серьезной и глобальной проблемой клинической медицины, так как данное заболевание является причиной многих осложнений и инвалидизации [2,3].

Одной из причин частых обострений бронхиальной астмы является паразитарная инвазия. Особенностью иммунного ответа при гельминтно-протозойных инвазиях является его слабая специфичность, обусловленная гетерогенностью паразитарных антигенов. Как гельминты, так и простейшие способны активно вмешиваться в работу иммунной системы хозяина, нарушая функционирование различных ее компонентов [4,5]. Одним из препаратов для патогенетического лечения данной нозологии является производное 5-нитрофурана–Нифурател (Макмирор). В химической формуле Нифуратела имеется тиоэфирная группа, благодаря которой препарат имеет широкий спектр противомикробного и противопротозойного действия и к нему не развивается резистентность. Нифуратель малотоксичен, не имеет тератогенного и канцерогенного эффектов. Частота побочных эффектов (дискомфорт в желудочно-кишечном тракте и аллергические высыпания) не превышает 2%. Эффективность при лечении лямблиоза составляет 96-98%.

Проведение повторного лечения через 2-3 недели в той же дозировке обеспечивает практически 100%-ную эффективность. [6].

Экспериментальная часть

Пациентка Н., 29 лет, домохозяйка, обратилась с жалобами на периодические высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся зудом, сухостью в течение 2 недель, одышку экспираторного характера в покое, приступы удушья до 2 раз днем, до 2 раз ночью, кашель с трудно отделяемой мокротой слизистого характера. 2 недели назад перед обращением был эпизод острой крапивницы, связанный с приемом леденцов с ментолом. Эффекта от приема антигистаминных препаратов не отмечалось. Наличие напряженного аллергологического анамнеза: поллиноз в течение 7 лет. Наличие вредных привычек: курит в течение 10 лет (10 сигарет в день). Для постановки диагноза были проведены лабораторно-инструментальные методы: биохимический анализ крови (печеночные пробы), общий иммуноглобулин Е, ИФА на аскариды IgM, ИФА на лямблии IgM, спирография до и после пробы с сальбутамолом, УЗИ ГДЗ.

Общее состояние относительно удовлетворительное. На момент осмотра высыпаний нет. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Со стороны костно-суставной системы без видимой деформации. В легких дыхание с жестким оттенком, единичные сухие хрипы в нижнебоковых отделах. ЧДД 22 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 120/80 мм.рт.ст., ЧСС 82 в мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, оформленный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. На основании жалоб и объективного осмотра был выставлен предварительный диагноз: Бронхиальная астма. Был назначен необходимый объем диагностического обследования. До получения результатов с целью купирования бронхообструктивного синдрома было назначено лечение в виде гипоалергенной диеты и блокатора лейкотриеновых рецепторов (асменол в дозе 10 мг 1 раз в день на ночь в течение 1 месяца) с последующим контролем через 2 недели. При повторном посещении на фоне проведенного лечения состояние пациентки с положительной динамикой. Высыпания не беспокоят, сохраняются жалобы на кашель, одышка при физической нагрузке. По остальным органам и системам без особенностей.

После получения лабораторно-инструментальных данных (спирография до сальбутамола: умеренное нарушение вентиляционной функции по смешанному типу, значительное нарушение бронхиальной проводимости на всех уровнях бронхов, спирография после сальбутамола : проба с бронхолитиком положительная 22 %, ИФА на лямблии IgM – положительный, высокие показатели общего IgE) был выставлен диагноз: Бронхиальная астма, средней степени тяжести частично контролируемая. Лямблиоз. Пациентке в план лечения дополнительно включили противолямблиозную терапию по схеме: декарис в дозе 150 мг 1раз в день после еды в течение 3 дней , тюбаж с 4 дня, с 5 дня макмирор в дозе 400мг 2 раза в сутки после еды в течение 7 дней, с последующим повторным тюбажем. При контрольном посещении состояние пациентки с явной положительной динамикой, высыпания не беспокоят, бронхообструктивный синдром купирован.

Выводы

1. На примере клинического случая были проведены и проанализированы необходимые анамнестические данные и лабораторно-инструментальные исследования, позволяющие подтвердить высокую вероятность возникновения обострений бронхиальной астмы на фоне паразитарной инвазии.

2. После проведенной противопаразитарной терапии состояние пациентки по основному заболеванию со значительной положительной динамикой, которая возникла на фоне предыдущей базисной терапии, что доказывает связь паразитарной инвазии с обострениями бронхиальной астмы.

3. Составленная совместная базисная схема лечения бронхиальной астмы с противопаразитарной терапией подобрана корректно, так как имеется положительный эффект в виде купирования бронхообструктивного синдрома, клинико-лабораторных показателей в виде отсутствия проявлений паразитоза. За время проведения препарат клиническогот исследования, препарат Макмирор показал его высокая

эффективность, безопасность и хорошая переносимость, что является бесспорным основанием для его дальнейшего активного изучения и применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова И.Ю. Развитие респираторной медицины в Казахстане. Здоровье, 2015;12: 3-5.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия. Терапевтический архив,1994; 3: 3-8.
3. Фешенко Ю.И. Бронхиальная астма – одна из главных проблем современной медицины. Укр. пульмонологический журнал, 2000; 2:13-16.
4. Юлиш Е.И. Что мы лечим: болезнь «бронхиальная астма» или синдром бронхообструкции различной этиологии? Здоровье, 2008; 3: 10-12.
5. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасов А.В. Аллергические заболевания. – М: Медицина, 1990. – 470 С.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. // Руководство для врачей. – М.: Боргес, 2002. – 432 с.

SUMMARY

PHARMACOLOGICAL ESTIMATION OF PREPARATION OF МАКМИРОР IN TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA ON BACKGROUND OF GISRDIASIS

Mineeva D.D., Kudinov M.A., Tursunbekova Zh.T., 6th year students
Karaganda state medical university;
40, Golden-eye St., S. Karaganda, 100000, Republic of Kazakhstan

Pharmacological properties of preparation of Macmiror are studied, efficiency of his treatment and corresponding chart of therapy are appraised on the example of clinical case.

Keywords: Macmiror, bronchial asthma, gisrdiasis.

REFERENCES

1. Kozlova I.Y. Development of respiratory medicine in Kazakhstan. Health, 2015;12: 3-5.
2. Chuchalin A.G. Bronchial asthma: global strategy. The Therapeutic archive,1994; 3: 3-8.
3. Feshenko Y.I. Bronchial asthma – one of main problems of modern medicine // of Укр. pulmonology magazine, 2000; 2:13-16.
4. Julish E.I. What do we treat: illness “bronchial asthma” or syndrome of бронхообструкции of different etiology? Health, 2008; 3: 10-12.
5. Pytskiy B.I., Adrianova N.B.,Artomasov A.B. Allergic diseases. – M: Medicine, 1990. – 470 p.
6. Strachyunskiy L.S., Kozlov C.H. Modern antimicrobial chemotherapy. // Guidance for doctors. – M.: Borges, 2002. – 432 p.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ КАПСУЛ «ЦИНАРОН БИО» НА ОСНОВЕ *CYNARA SCOLYMUS* L.

Миррахимова Т.А., ассистент кафедры фармацевтической химии
Руководитель: **Юнусходжаев А.Н.,** докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт
100015, город Ташкент, ул. Айбек д. 45, Республика Узбекистан

E-mail: Mtanzila_1986@mail.ru

Проведена валидация аналитической методики количественного определения суммы оксикоричных кислот в капсулах «Цинарон БИО» по 450 мг по валидационным параметрам как точность, повторяемость, линейность, правильность, внутрилабораторная воспроизводимость.

Ключевые слова: *капсулы, оксикоричные кислоты, валидация, точность, повторяемость, линейность, правильность, внутрилабораторная воспроизводимость.*

Целью данного исследования является валидация аналитических методик испытаний капсул на основе сухого экстракта артишока колючего.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили твёрдые желатиновые капсулы оранжевого цвета, заполненные порошком коричневого цвета с характерным запахом. Методом количественного определения, используемого в контроле качества «Цинарон БИО» является спектрофотометрический метод. Повторяемость выражает прецизионность методики при ее выполнении в одних и тех же условиях в течение короткого интервала времени [1,3]. Нами определена повторяемость и точность применяемой методики. Срок хранения объекта определяли методом ускоренного хранения (табл. 1).

Таблица 1.

Срок хранения капсул «Цинарон БИО»

Хранение (количество месяцев)	**Найденное количество суммы оксикоричных кислот, %**
Капсулы «Цинарон био»	6,0
Через 23 дня	5,99
Через 46 дней	5,97
Через 92 дня	5,96
Через 184 дня	5,94
Метрологическая характеристика	
Среднее значение	6,0
Стандартное отклонение	0,0369
Относительная погрешность среднего результата	0,76

Относительная погрешность методики – 0,76%. Полученное значение находятся в пределах допустимого и свидетельствуют о точности методики.

В целях определения линейности и диапазона применения рассчитали специфичный диапазон методики количественного определения оксикоричных кислот в объекте [1,3]. Приготовлены испытуемые образцы с содержанием оксикоричных кислот в следующих концентрациях, % – 80, 90, 100, 110 и 120 (табл. 2 и рис. 1).

Таблица 2.

Линейная зависимость суммы оксикоричных кислот

Взятое количество порошка капсул, г	**Д**	**Коэффициент корреляции**
0,0693	0,088	0,9968
0,0780	0,099	
0,0867	0,111	
0,0953	0,122	
0,1040	0,133	

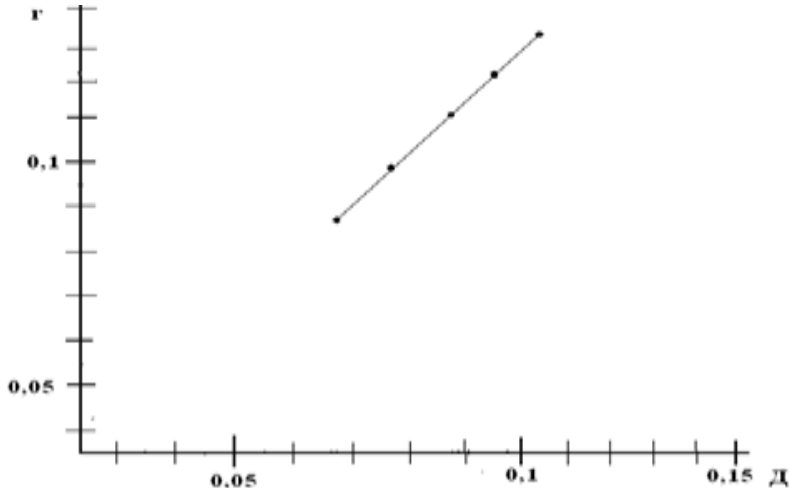


Рис. 1. Линейная зависимость суммы оксикоричных кислот капсул «Цинарон БИО»

В результате изучения линейности использованной методики, был выявлен линейный диапазон для суммы оксикоричных кислот, который является в пределах концентраций от 80 до 120%.

Правильность аналитической методики определяет степень близости между известным истинным значением или принятой справочной величиной и значением, полученным по данной методике. Для определения правильности метода, были приготовлены растворы из капсул, содержащие сумму оксикоричных кислот в концентрации 80, 100 и 120% (табл. 3).

Таблица 3.

Определение правильности метода

№	Содержание суммы оксикоричных кислот, г	Найденное количество суммы оксикоричных кислот, мг	Регенерация
1	0,0216	21,5	99,5
2	0,0214	21,3	99,5
3	0,0218	21,9	100,4
4	0,0272	27,2	100,0
5	0,0269	27,1	100,7
6	0,0270	26,8	99,2
7	0,0322	32,2	100
8	0,0324	32,2	99,3
9	0,0325	32,3	99,4
10	Средний процент регенерации		99,7

Из результатов таблицы видно, средний процент регенерации составляет 99,7%, что свидетельствует об удовлетворительной точности методики.

Для определения внутрилабораторной воспроизводимости в одной лаборатории в течение двух дней два разных химика аналитика готовили в одинаковых условиях 6 испытуемых растворов из капсул с содержанием оксикоричных кислот. Каждый раствор готовился независимо от другого раствора, сумму оксикоричных кислот определяли СФ методом (табл. 4).

Таблица 4.

СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ ОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ КАПСУЛ, МГ

Номер пробы	1	2	3	4	5	6	S	F	F (95%, 5,5)
Аналитик 1	27,1	27,4	27,0	27,5	27,1	26,9	0,2338	1,1858	5,05
Аналитик 2	26,8	27.0	26,7	27,1	27,3	26,9	0,2147		

Стандартные отклонения у двух химиков аналитиков статистически эквивалентны (F≤F(95% 5,5), что говорит о воспроизводимости методики.

Выводы

Проведена валидация аналитической методики количественного определения суммы оксикоричных кислот в капсулах «Цинарон БИО» по 450 мг по следующим валидационным параметрам: точность, повторяемость, линейность, правильность, внутрилабораторная воспроизводимость. Полученные результаты валидации свидетельствует о достоверности и объективности методики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. ВЭЖХ, ТСХ, титрования и ГЖХ. Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств. /Под ред. В.В.Береговых. – М.: Литера, 2008. – 132 с.

2. Миррахимова Т.А, Юнусходжаев А.Н. Количественное содержание основных групп биологически активных веществ в листьях артишока колючего. Фармацевтический журнал. Ташкент, 2014; 2: 41-45.

3. Абдуллина С.Г., Агапова Н.М., Хазиев Р.Ш. Валидация методики определения содержания органических кислот в препарате «Холосас». Фармация, 2009; 8: 28-30.

SUMMARY

VALIDATION OF THE METHOD QUANTITATIVE DEFINITION OF OXYCORIC ACIDS OF CAPSULES «CYNARON BIO» ON THE BASIS OF *CYNARA SCOLYMUS* L.

Mirrahimova T.A., the assistant to chair of pharmaceutical chemistry
The Tashkent pharmaceutical institute;
45, Aybek St., Tashkent 100015

It is spent validation of the method quantitative definition of the sum oxycoric acids in capsules «Cynaron bio» on the basis of *Cynara scolymus* L. on the following validationaty parametres: accuracy, repeatability, linearity, correctness of a method and intralaboratory reproducibility. The received results of the validation testifies to reliability and objectivity of method.

Keywords: capsules, oxycoric acids, validation, accuracy, repeatability, linearity, correctness, intralaboratory reproducibility.

REFERENCES

1. Validation of analytical techniques for manufacturers of medicines. Typical administration on manufacture of medical products. /Under the editorship of V.V.Beregovyh. – M.: The litera, 2008. – 132 p.

2. Mirrakhimova T.A., Yunuskhodjaev A.N., Quantitative the maintenance of the basic groups of biologically active substances in leaves of an artichoke prickly. Pharmaceutical Journal. Tashkent, 2014; 2: 41-45.

3. Abdulina S.G., Agapova N.M., Khaziev R.Sh. Validation techniques of definition of the maintenance of organic acids in a preparation «Xolosas»/ Pharmacy, 2009; 8: 28-30 (in Russ.).

КАЧЕСТВЕННОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В ГЕЛЕМЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Молчанова Ю.Н., асп. 3 года обучения, Толстова А.П., интерн
Руководитель: **Трубников А.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Ярославский государственный медицинский университет,
150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

***E-mail**:* molchanova.julya@gmail.com

В процессе работы была усовершенствована методика качественного определения лидокаина гидрохлорида методом тонкослойной хроматографии в гелевых основах, изготовленных из полимеров: полиэтиленгликоля (ПЭГ), поливинилпирролидона (ПВП) и полоксамера (плюроник).

Ключевые слова: *тонкослойная хроматография, поливенилпирролидон, полиэтиленгликоль, полоксамер.*

Тонкослойная хроматография (ТСХ) – один из методов для качественного и количественного определения веществ. Он относится к плоскостным видам хроматографии, поскольку слой сорбента закреплен на плоской поверхности. Доступность метода, широкий круг решаемых аналитических задач, возможность одновременного анализа большого количества проб на одной пластинке обеспечили ТСХ широкое распространение [4].

Экспериментальная часть

Для проведения анализа были изготовлены следующие образцы гелей с лидокаином:

1. ПЭГ 1500: ПЭГ 400 (30:70);
2. ПЭГ 4000: ПЭГ 400 (10:90);
3. ПЭГ 4000: ПЭГ 400 (20:80);
4. ПЭГ 6000: ПЭГ 4000: ПЭГ 400 (10:10:80);
5. KolliphorP407 20%;
6. Plasdone K – 29/32 65%.

Основы на полиэтиленгликоле готовили по следующей технологии: твердую субстанцию ПЭГ с высокой молекулярной массой расплавляли в выпарительной чашке на водяной бане. При использовании нескольких высокомолекулярных компонентов их расплавляли по очереди, начиная с ПЭГ с большей молекулярной массой. Затем добавляли низкомолекулярный полимерс предварительно растворенным в нем лидокаина гидрохлоридом и гомогенизировали до однородного состояния [2].

Для приготовления образца плюроника отвешивали субстанцию, заливали ее частью холодной воды и оставляли в холодильнике (+5ºС) на 24 часа.В дальнейшем образецподвергался термической обработке в течение 30 минут в сушильном шкафу при температуре 120°С. В остатке воды очищенной растворяли лидокаина гидрохлорид, затем раствор добавляли к полученной основе [3].

При изготовлении геля на основе ПВП отвешивали необходимое количество твердой субстанции. Предварительно растворяли лидокаина гидрохлорид в отмеренном количестве воды количеством воды очищенной, затем смешивали с полимером и диспергировали[1].

В процессе исследования были использованы следующие системы растворителей: циклогексан – толуол – диэтиламин (75:15:10), хлороформ – метанол (90:10), n-бутанол – уксусная кислота 30% – вода (4:1:2), толуол – ацетон – этанол – аммиак (45:45:7,5:7,5). Время элюирования 2 часа, камера была предварительно насыщена парами растворителей. Вещества детектировали с помощью реактива Драгендорфа, модифицированного по Мунье, который подходит для обнаружения алкалоидов и третичных аминов и дает светло-оранжевое окрашивание при взаимодействии с веществом.

После анализа полученных хроматограмм была выбрана система растворителей толуол – ацетон – этанол – аммиак (45:45:7,5:7,5), так как при ее использовании наблюдаются более яркие и четко очерченные светло-оранжевые пятна.

При анализе использовали готовые пластинки «Сорбфил» и «Силуфол» размером 10×10 см. Пластинка «Сорбфил» имеет следующие характеристики: сорбент – силикагель, тип подложки – полиэтилентерефталат, связующее вещество – силиказоль. «Силуфол» имеет схожие характеристики: сорбент – силикагель, тип подложки – алюминиевая фольга, связующее вещество – крахмал. Отмечали линии старта и финиша на расстоянии 1 см от верхнего и нижнего краев. Раствор исследуемого геля 1:10 наносили методом наслаивания, в качестве раствора сравнения использовали 2% водный раствор лидокаина гидрохлорида.

В результате анализа установлено, что пластинка «Силуфол» не подходит для определения, так как содержит в своем составе крахмал, который вступает во взаимодействие с реактивом Драгендорфа, образуя фиолетовое окрашивание, что делает невозможным определение действующего вещества в стоматологическом геле с ее использованием.

Идентификацию лидокаина гидрохлорида проводили по R_f величине. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Значение R_f лидокаина гидрохлорида для исследуемых образцов

Гелевая основа	Значение R_f величины
Раствор лидокаина гидрохлорида 2%	0, 735
Plasdone K–29/32	0,690
Kolliphor P407	0,680
ПЭГ 1500:ПЭГ 400 (30:70)	0,720
ПЭГ 4000: ПЭГ 400 (10:90)	0,700
ПЭГ 4000: ПЭГ 400 (20:80)	0,710
ПЭГ 6000: ПЭГ 4000: ПЭГ 400 (10:10:80)	0,720

По полученным данным видно, что происходит неполное высвобождение лидокаина гидрохлорида. Лучше всего действующее вещество высвобождается из основ следующего состава: ПЭГ 1500: ПЭГ 400 30:70 и ПЭГ 6000: ПЭГ 4000: ПЭГ 400 10:10:80. Наименее высвобождается действующее вещество из гелейполоксамера и поливинилпирролидона. Полученные данные, вероятно, свидетельствуют об образовании связей лидокаина гидрохлорид – полимер. Также полимерные основы могут адсорбироваться на пластинке на протяжении всего пути, взаимодействуя с лидокаина гидрохлоридом с помощью межмолекулярных сил. Не следует исключать и влияние таких физических факторов, как температура и влажность. Для получения воспроизводимых результатов необходимо тщательно стандартизировать условия исследования.

Выводы

Адаптирована методика качественного обнаружения лидокаина гидрохлорида в гелевых основах методом тонкослойной хроматографии: подобрана оптимальная система растворителей– толуол – ацетон – этанол – аммиак (45:45:7,5:7,5), хроматографическая пластинка –«Сорбфил» и детектор вещества – реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молчанова Ю.Н., Толстова А.П., Трубников А.А. Поливинилпирролидоны в производстве мягких лекарственных форм. Инновационные технологии в фармации: сборник научно-методических трудов. Иркутск, 2014: 150-151.

2. Молчанова Ю.Н., Толстова А.П., Полиэтиленгликоли различных молекулярных масс в производстве мягких лекарственных форм. Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов конференции.СПб, изд-во СПХФА, 2014: 310-314.

3. Молчанова Ю.Н., Толстова А.П., Трубников А.А. Полоксамеры как гелеобразователи в технологии производства мягких лекарственных форм. Состояние и перспективы оптимизации эффективности в фармакогнозии, технологии, клинике: сборник материалов конференции. Ярославль: ИПК «Индиго», 2014: 237-240.

4. Раменская Г.В., Родионова Г.М., Кузнецова Н.И. ТСХ–скрининг токсикологически значимых экстракций и сорбций: учеб.пособ// Под ред. А. П. Арзамасцева. – М.: «ГЭОТАР – Медиа», 2010. – С. 51-66.

SUMMARY

THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN QUALITATION OF LIDOCAINE HYDROCHLORIDE IN A GEL

Molchanova J.N., 3th year post graduate student;
Tolstova A.P., intern Yaroslavl State Medical University;
5, Revolyutsionnayast., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

In operation, the technique was improved qualitative determination of lidocaine by method of thin-layer chromatography in a gel base was prepared from polymers such as polyethylene glycol (PEG), polyvinylpyrrolidone (PVP) and poloxamer (pluronic).

Keywords: thin-layer chromatography, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, poloxamer.

REFERENCES

1. Molchanova J.N., Tolstova A.P., Trubnikov A.A. Polyvinylpyrrolidone is in the manufacture of soft medicinal forms: Innovative technologies in pharmacy: a collection of scientific and methodical works. Irkutsk, 2014: 150-151.

2. Molchanova J.N., Tolstova A.P. Polyethylene glycol of various molecular weights is in the manufacture of soft medicinal forms: Young Pharmacy – future potential. Conference Proceedings. SPb.: Publishing house SPHFA, 2014: 310-314.

3. Molchanova J.N., Tolstova A.P., Trubnikov A.A. Poloxameris as a gelling agents in the production technology of soft medicinal forms: State and perspectives of optimizing the efficiency in pharmacognosy, technology clinic: a collection of conference materials. Yaroslavl: IPK «Indigo», 2014: 237-240.

4. Ramenskaya G.V., Rodionova G.M., Kuznetsova N.I. and other. TLC – Screening toxicologically significant extraction and sorption: Proc. Collec. Moscow: «GEOTAR – Media», 2010. S. 51-66.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИСЕРОТОНИНОВЫХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ СОЛЕВЫХ ФОРМ N^9, C^2-ЗАМЕЩЕННОГО ИМИДАЗОБЕНЗИМИДАЗОЛА

Морковина Я.В., аспирант 1 года обучения
Научный руководитель: Яковлев Д.С., ст. преподаватель кафедры фармакологии, к.м.н.
ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет,
ГБУ Волгоградский медицинский научный центр
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

E-mail: yamorok@gmail.com

Проведен сравнительный анализ фармакологических свойств трех солей N^9,C^2-замещенного имидазобензимидазола: дигидронитрата (РУ–476), дигидрохлорида (РУ-31), и дигидробромида (РУ-477). Выявлено, что все три соли обладают выраженной серотонин-блокирующей активностью, в сравнении с ципрогептадином, однако имеют статистически значимые различия в показателях острой токсичности и выраженности 5-HT_{2A}-блокирующих эффектов. Наиболее перспективным из изученных солей является соединение РУ-31.

Ключевые слова: *5-HT_{2A} – рецепторы, серотонин, бензимидазолы, антагонисты серотонина.*

На базе кафедры фармакологии ВолгГМУ ведется разработка молекулы дигидронитрата имидазобензимидазола (РУ-476), как потенциального кандидата в противомигренозные средства [2, 3]. Однако в ходе исследований была выявлена недостаточная стойкость данной молекулы при длительном хранении. Была произведена оптимизация субстанции путем создания дигидрохлорида (РУ-31) и дигидробромида (РУ-477) исходной структуры с целью повышения ее химической стабильности. Целью нашего исследования стало сравнение антисеротониновых свойста и показателей острой токсичности соединений РУ-476, РУ-31 и РУ-477.

Экспериментальная часть

Исследуемые соединения были синтезированы на базе НИИ ФОХ ЮФУ. 5-HT_{2A} – блокирующая активность изучалась на in vitro модели серотонин-индуцированной активации тромбоцитов с использованием лазерного анализатора частиц, по методу Деркачева (1998). Уровень серотонин-блокирующей активности оценивался как разница между показателями светопропускания в контрольном и опытном образцах (Δ%). Дополнительно активность в отношении 5-HT_{2A} – рецепторов in vitro изучалась на препарате изолированной матки крыс по методу Блаттнера с соавт.,1973. Об уровне 5-HT_{2A}–блокирующей активности исследуемых веществ судили по изменению сократительной активности матки в сравнении с эффектом серотонина(Δ%). Острую токсичность изучали по методу Березовской И.В., 2003. Сроки гибели особей регистрировались в течение 14 дней после однократного внутрибрюшинного введения. На последнем этапе исследовали антисеротониновые свойства молекулы допплерографическим методом, путем модели-

рования серотониновой нагрузки в бассейне средней мозговой артерии, по методике Мирзояна с соавт., 2012. О выраженности антисеротонинового действия судили по изменению эффекта серотонина (Δ%) Статистическая обработка проводилась с помощью программы GraphPad Prism 6.0, с использованием критерия Ньюмана – Кеулса, и метода нелинейного регрессионного анализа.

В результате сравнения 5-HT_{2A}–блокирующей активности на модели in vitro серотонин-индуцированной активации тромбоцитов было выявлено, что показатели всех трех солей статистически значимо отличались от показателей ципрогептадина. При этом РУ-31 и РУ-476 достоверно превосходили показатели РУ-477. При исследовании острой токсичности было выявлено статистически значимое отличие в показателях LD_{50}, между новыми, синтезированными солями имидазобензимидазола и показателями уже изученного РУ-476 и препарата сравнения – ципрогептадина (табл. 1.)

Таблица 1.

LD_{50} и ингибирующая активность на модели активации тромбоцитов РУ-476, РУ-31, РУ-477 и ципрогептадина

Вещество	Ингибирование серотонин-индуцированной активации тромбоцитов, Δ %	LD_{50}, мг/кг
РУ-476	83,9±1,59*#	78,0±3,6
РУ-31	82,2±1,3*#	93,0±3,9
РУ-477	77,76±0,9*	113,2±5,7
Ципрогептадин	51,0±0,9	68,0±2,8

* изменение достоверно по отношению к показателям ципрогептадина (критерий Ньюмена-Кеулса $p<0,05$;)

\# изменение достоверно по отношению к показателям РУ-477(критерий Ньюмена-Кеулса $p<0,05$;)

На основании данных, полученных при исследовании серотонин-блокирующей активности на препарате изолированной матки крыс, было выявлено, что кумулятивная кривая для всех трех солей соответствует кривой обратимого связывания, а для ципрогептадина – необратимого связывания, что находит подтверждение в ряде литературных источников [4]. При этом для всех соединений был рассчитан показатель IC_{50}. На последнем этапе – изучении антисеротониновых эффектов исследуемых соединений in vivo, при моделировании серотониновой нагрузки в бассейне средней мозговой артерии, был использован диапазон доз от 5 до 30 мг/кг. По полученным данным была высчитана IC_{50} для изучаемых солей и ципрогептадина (табл. 2).

Таблица 2.

Антисеротониновые свойства РУ-476, РУ-31 и РУ-477 на модели *in vivo* и *in vitro*

Вещество	Подавление сократительной активности изолированной матки, $LogIC_{50}$	Устранение серотониновой нагрузки, в бассейне средней мозговой артерии, IC_{50} мг/кг
РУ-476	-5,9	12,32
РУ-31	-5,4	11,05
РУ-477	-5,6	14,22
Ципрогептадин	-5,7	14,20

Выводы

Установлено, что соединения РУ-31 и РУ-477 не уступают по фармакологической активности уже исследованной молекуле РУ-476 и препарату сравнения – ципрогептадину, а по показателям безопасности превосходят их. Таким образом, изменение солевого остатка молекулы влияет на ее токсикологические и антисеротониновые свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patel A., Stuart A. J., Ferro A., Patel N. Pharmaceutical salts: a formulation trick or a clinical conundrum? The British Journal of Cardiology, 2009; November, 2009.

2. Анисимова В.А., Минкин В.И., Спасов А.А., Яковлев Д.С., Петров В.И. Средства, проявляющие свойства антагонистов серотониновых 5-ht2a-рецепторов. РФ №2 465 901. Бюллетень изобретений №31 (2012).

3. Яковлев Д.С., Спасов А.А., Мальцев Д.В. и др. 5-НТ2А-антагонистическая активность c2,n9-дизамещенных имидазо[1,2-a]бензимидазолов. Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета// издательство ВолгГМУ, 2015: 54-56.

4. Rashid M., Watanabe M., Nakazawa M., et al. Assessment of affinity and dissociation ability of a newly synthesized 5-HT2 antagonist, AT-1015: comparison with other 5-HT2 antagonists. Jpn. J.Pharmacol.;87:189.

SUMMARY

**ANTISEROTONIN PROPERTIES OF DIFFERENT
N9,C2-IMIDAZOBENZIMIDAZOLE SALTS: COMPARATIVE EVALUATION.**

Morkovina I.V., 1st year postgraduate student

Volgograd State Medical University, Volgograd Medical Research Center;
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

In this study performed the pharmacological properties of three salts N^9, C^2- imidazobenzimidazole substituted: dihydronitrate (RU-476) dihydrochloride (RU-31), and dihydrobromide (RU-477). The results of the study show that RU-31, RU-476 and RU-477 have high serotonin-blocking activity versus cyproheptadine, but have statistically significant differences in acute toxicity and expression of 5-HT_{2A}-blocking properties. The most perspective of this salts RU-31.

Keywords: 5-HT_{2A} – receptors, serotonin, benzimidazoles, serotonin antagonists.

REFERENCES

1. Patel A., Stuart A. J., Ferro A., Patel N. Pharmaceutical salts: a formulation trick or a clinical conundrum? The British Journal of Cardiology, 2009; November, 2009.

2. Spasov A.A., Anisimova V.A., Yakovlev D.S., Petrov V.I., Minkhin V.I. Compounds, demonstrating the properties of antagonists of serotonin 5-HT2A-receptors. Bulletin of inventions. 2012. №23. Patent RF №2465901.

3. Yakovlev D.S., Spasov A.A., Maltsev D.V., 5-HT2A-antagonistic activity c2,n9-disubstituted imidazo[1,2-α] benzimidazoles // Faculty staff digest of articles of the scientific conference, dedicated to the 80th anniversary Volgograd State Medical University. Publishing office VolgGMU 2015: 54-56.

4. Rashid M., Watanabe M., Nakazawa M., et al Assessment of affinity and dissociation ability of a newly synthesized 5-HT2 antagonist, AT-1015: comparison with other 5-HT2 antagonists. Jpn. J.Pharmacol.; 87:189.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Морозова Ю.В., студ. 3 курса

Руководитель: **Сысоев Ю.И.,** аспирант 2-го года

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**,**
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14

***E-mail**:* morozkina93@list.ru

Возрастные изменения наряду с повреждениями ЦНС различного генеза могут негативно влиять на когнитивные функции, что в значительной степени сказывается на качестве жизни человека. В ходе исследования изучалось действие малых доз различных препаратов на такие когнитивные функции, как обучаемость и память с помощью Т-образного лабиринта у мышей.

Ключевые слова : *Т-лабиринт, память, аминоэтанол.*

Изучение моделей обучения и памяти на животных имеет большое значение в развитии методов лечения нейродегенеративных расстройств. Поскольку, продолжительность жизни мирового населения уве-

личивается, такие заболевания как болезнь Альцгеймера увеличивают экономическую и социальную нагрузку.

Одними из наиболее эффективных препаратов в лечении последствий повреждений ЦНС являются препараты, оптимизирующие холинергическую передачу, участвующую в механизмах формирования долговременной памяти. Среди прекурсоров ацетилхолина большой интерес представляют производные аминоэтанола, в частности, диэтиламиноэтанола.

Экспериментальная часть

Исследование проводилось на мышах самцах линии СВА, ранее не участвующих в исследованиях. Животные были разделены на три группы. Первая группа получала производное диэтиламиноэтанола (75мг/кг), вторая – референсный препарат деанола ацеглумата (75мг/кг), третья (контрольная) группа – эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl. Препараты вводились перорально с помощью зонда.

Исследования выполнялись согласно письменному протоколу, в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя (СОП), санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник виварием.

Животных помещали в Т-лабиринт, где в конце обоих рукавов находилось вознаграждение в виде корма, животному давалось время выбрать рукав и съесть корм. Выбранный рукав впоследствии обозначался как «неправильный» и закрывался перегородкой на время обучения. Обучение происходило на протяжении пяти дней, в конце открытого «правильного» рукава находилось вознаграждение, каждое животное осуществляло 10 заходов.

Тесты по оценке памяти проводились на 1, 10 и 15 день после окончания обучения. В оценочном тесте оба рукава были открыты, с вознаграждением в «правильном». Фиксировалось количество посещений «правильного» и «неправильного» рукава в серии из 10 попыток.

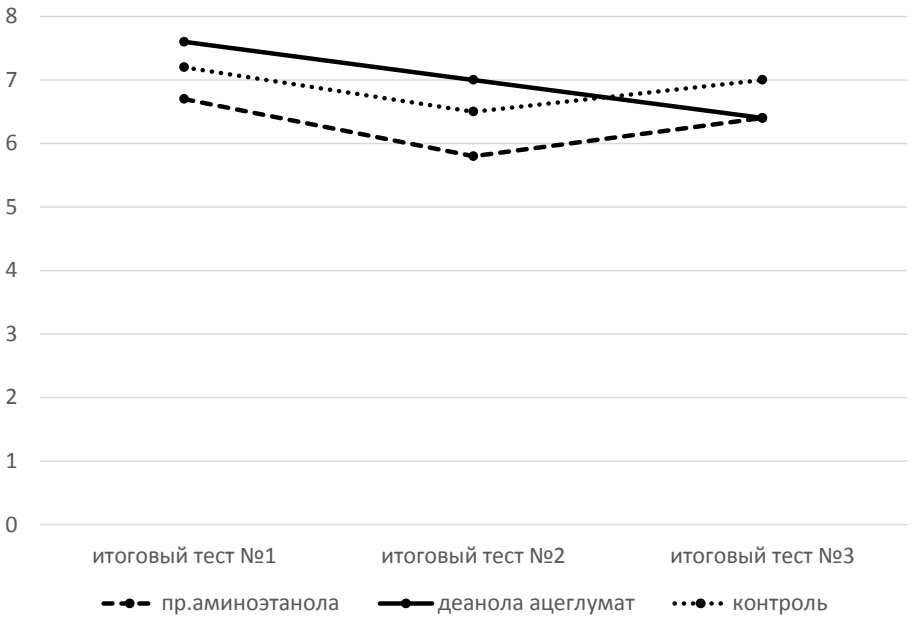


Рис. 1. Результаты теста по оценке памяти

Выводы

Полученные данные, представленные на рисунке 1, показывают, что препараты в терапевтической дозировке не оказывают влияния на память в данных условиях.

В результате сравнения группы, получавшей деанола ацеглумата, и контрольной группы отсутствует достоверно значимое снижение памяти. Так же отсутствуют достоверные различия между группой, получавшей производное диэтиламиноэтанола и контрольной группой. Это подтверждает данные о том, что нейротропные препараты не оказывают влияния на нестрессированных животных и животных, не имеющих повреждений ЦНС, приводящих к нарушению когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robert M.J. Deacon. Appetitive position discrimination in the T-maze. Nature Protocols, 2006; 1 (1):1-3.

SUMMARY

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF CERTAIN NEUROTROPIC DRUGS

Morozova J.V., 3rd year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Age-related changes along with CNS lesions of various origins may adversely affect cognitive function, which greatly affects the quality of human life. The study examined the effect of low doses of various drugs on cognitive functions such as the learning and memory using the T-maze in mice.

Keywords: T-maze, memory, aminoethanol.

REFERENCES

1. Robert M.J. Deacon. Appetitive position discrimination in the T-maze. Nature Protocols, 2006; 1 (1):1-3.

ТОВАРОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ПУПАВКИ КРАСИЛЬНОЙ

Мустафа Эль-Тейб М.М., студ. 5 курса

Руководитель: **Касьянов З.В.**, канд. фарм. наук

Пермская государственная фармацевтическая академия,

614099, Пермь, ул. Полевая, 2, Российская Федерация

***E-mail**:* shikarnyiparen@inbox.ru

Приведены сведения по определению некоторых товароведческих показателей травы пупавки красильной, произрастающей в Пермском крае. Выявлено, что оптимальным экстрагентом, при котором наблюдается максимальное извлечение экстрактивных веществ, является спирт этиловый 70 %.

***Ключевые слова**: Anthemis tinctoria, Пупавка красильная, трава, товароведческие показатели.*

Пупавка красильная (*Anthemis tinctoria* L., Asteraceae) – многолетнее растение семейства сложноцветных со слабоветвистыми прямыми стеблями высотой до 80 см. Растение имеет сероватый оттенок из-за того, что стебель и листья покрыты густыми прижатыми волосками; листья дважды-перисторассеченные, сидячие, очередные; одиночные корзинки цветов ярко-желтого цвета. Пупавка красильная цветет с июня по сентябрь и широко распространена в умеренной зоне Европы, Азии и Северной Америки.

Пупавка обладает лечебными свойствами, хотя химический состав данного растения изучен недостаточно. Настои и отвары применяются как гемостатические, желчегонные, антибактериальные, противопротозойные, противопаразитарные, диуретические, общетонизирующие и другие средства [3]. Таким образом, пупавка является перспективной и актуальной для комплексного фармакогностического изучения.

Целью настоящей работы является определение некоторых товароведческих показателей в траве пупавки красильной, заготовленной в фазу цветения, т.к. именно в этот период накапливается максимальное количество биологически активных веществ у большинства травянистых растений [4].

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали сборный образец травы пупавки красильной, заготовленной в фазу цветения в июле 2015 г. в разных районах Пермского края. В исследуемом объекте определяли показатели влажности, золы общей и нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, содержание экстрактивных веществ по методикам ГФ XI и XII издания [1, 2].

Числовые показатели качества травы пупавки красильной определяли в аналитических пробах образцов в трех повторностях. Образцы хранили в пакетах из полиэтиленовой пленки (ОСТ 64-7-147-82) в

сухом, чистом, хорошо вентилируемом помещении, не зараженном амбарными вредителями, без прямого попадания солнечных лучей. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Показатели влажности и золы в траве пупавки красильной

Влажность, % (х ср.± Δх)	Зола общая, % (х ср.± Δх)	Зола, нераств. в 10% HCl, % (х ср.± Δх)
6,47±0,32	6,89±0,34	2,76±0,13

Нами были изучены параметры экстрагирования суммы биологически активных веществ из травы пупавки. Определение содержания экстрактивных веществ проводили гравиметрическим методом с использованием различных экстрагентов: воды очищенной и спирта этилового 40 %, 60 %, 70 %, 90 % и 95 %. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Содержание экстрактивных веществ в траве пупавки красильной

Экстрагент	вода очищенная	спирт 40%	спирт 60%	спирт 70%	спирт 90%	спирт 95%
Содержание экстрактивных веществ, %	18,21	8,06	7,80	**26,65**	9,02	11,53

Таким образом, наибольшее содержание суммы экстрактивных веществ отмечалось при использовании спирта этилового 70 %.

Выводы

1.Определены показатели влажности, золы общей и золы, нерастворимой в 10% HCl в траве пупавки красильной, заготовленной в Пермском крае.

2. Установлено, что оптимальным экстрагентом, при котором наблюдается максимальное извлечение экстрактивных веществ, является спирт этиловый 70 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Часть 1. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.

2. Государственная фармакопея СССР: вып. 2. 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.

3. Касьянов З.В. Перспективы использования в медицине пупавки красильной (Anthemis tinctoria L., Asteraceae). Фармацевтическая наука и практика: достижения, инновации, перспективы: сб. мал-лов науч.-практ. конф. с междунар. уч. 25-27 ноября 2015. Пермь: ПГФА, 2015: 57 – 58.

4. Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б., Мазур Л.В., Павлова Е.П. Проблема изучения лекарственных растений Забайкалья. Ученые записки Забайкальского государственного университета. Серия: Естественные науки. 2014; 1 (54): 6-12.

SUMMARY

MERCHANDISING ANALYSIS OF ANTHEMIS TINCTORIA L. HERB

Moustapha El-Teyb M.M., 5th student
Perm State Pharmaceutical Academy;
2, Polevaya St., Perm, 614099, Russian Federation

Data of some merchandising indicators definition of Anthemis tinctoria L. grass, growing in Perm Krai are provided. It is revealed that an optimum ekstragent at which the maximum extraction of extractive substances is observed, ethyl alcohol 70% is.

***Keywords**:* Anthemis tinctoria L., herb, merchandising indicators.

REFERENCES

1. State Pharmacopeia of Russian Federation. XII edition. Part 1. – Moscow, 2008. – 704 p.
2. State Pharmacopeia of USSR; vol.2. XI edition. – Moscow: Medicine, 1989. – 400 p.
3. Kasyanov Z.V. Use prospects in medicine of Anthemis tinctoria L., Asteraceae. Farmacevticheskaya nauka i praktika: dostizheniya, innovacii, perspectivy: proceedings of scientific-practical conference with international participation 25-27 november 2015. Perm, 2015. P.57-58 (in Russ.).
4. Antsupova T.P., Endonov G.B., Masur L.W., Pavlova E.P. Problem of herbs studying of Transbaikalia. Uchenye zapiski Zabaikalskogo gosudarstvennoga universiteta. Seriya: Estestvennye nauki, 2014; 1(54):.6-12 (in Russ.).

РОЛЬ ИЗОПРОТЕРЕНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Мухтаров Т.А., студ. 5 курса, Гурова В.В., врач-ординатор
Руководитель: **Спасов А.А.**, докт. мед. наук, проф., академик РАН
Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

E-mail: teamka@bk.ru

Подтверждена роль изопротереноловой интоксикации в формировании эндотелиальной дисфункции у крыс *in vivo*. Данная экспериментальная модель может быть использована для изучения эндотелиопротекторных свойств новых соединений.

Ключевые слова: *изопротеренол, натрия нитропруссид, ацетилхолин, эндотелиальная дисфункция.*

Известно, что изопротеренол при длительном воздействии на миоциты вызывает окислительный стресс и усиленный синтез провоспалительных цитокинов, что приводит к их некрозу и фиброзу [1]. С этим связан патогенез формирования сердечной недостаточности при применении данного препарата. Целью настоящего исследования явилось изучить влияние изопротереноловой интоксикации на формирование эндотелиальной дисфункции.

Экспериментальная часть

Исследования проводились на 12 беспородных крысах-самцах (ООО «Питомник лабораторных животных АМТН», ветеринарное свидетельство 250 № 0505222 от 28.08.2014) весом 200-250 грамм. Были сформированы 2 группы: 1) «контрольная» – интактные животные (n=6); 2) «опытная» – животные с изопротеренолой интоксикацией (n=6). Изопротеренол («Sigma», США) вводили опытной группе ежедневно один раз в сутки подкожно в дозе 1 мг/кг в течение 10 дней [2].

На 11 день от начала моделирования изопротеренол-индуцированной эндотелиальной дисфункции под наркозом (хлоралгидрат 350 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации среднего артериального давления (САД) посредством электроманометра на механотронных датчиках с малым объемом смещения (0,05 мл на 250 мм рт.ст.) с помощью компьютерного гемодинамического анализатора на базе программы BEAT (Москва, Россия).

Для введения фармакологических агентов катетеризировали яремную вену с проведением следующих функциональных проб: эндотелийзависимая реакция – внутривенное введение ацетилхолина (АцХ) (J.B. Laursen, 1997) в дозе 40 мкг/кг; эндотелийнезависимая реакция – внутривенное введение натрия нитропруссида (Галаган М.Е., 1991) в дозе 30 мкг/кг [3]. Регистрировали показатели снижения САД в ответ на введение веществ и продолжительность его восстановления до исходных величин. Коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) рассчитывали как отношение площади над кривой среднего артериального давления после введения нитропруссида натрия к площади над кривой среднего артериального давления после введения ацетилхолина [3].

Статистическая обработка была проведена при помощи U-критерия Манна-Уитни в программе «GraphPad.Prism.5.0» (США).

Исследования одобрены Этическим комитетом ВолгГМУ (протокол № 191-2014 от 25 февраля 2014 года).

Результаты. При оценке динамики САД в условиях функциональной пробы на эндотелийнезависимую реакцию с нитропруссидом натрия было показано отсутствие существенной разницы в площадях над кривой у животных интактной и опытной групп. Площадь над кривой эндотелийзависимой реакции с ацетилхолином в группе с изопротереноловой интоксикацией была меньше, чем у интактных животных. КЭД в опытной группе превосходил аналогичный показатель у контрольных животных в 2,1 раза. Данные различия статистически значимы, что позволяет говорить о развитии эндотелиальной дисфункции.

Вывод

Показано, что ежедневное однократное подкожное введение изопротеренола в дозе 1 мг/кг в течение 10 дней приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Данная модель может быть использована при изучении эндотелиопротекторных свойств новых соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davel A.P., Brum P.C., Rossoni L.V. Isoproterenol Induces Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction via a Giα-Coupled β2-Adrenoceptor Signaling Pathway. PLOS ONE, 2014; 9(3): 1-12.

2. Cheg Y.S., Dai D.Z., Dai Y. Testis dysfunction by isoproterenol is mediated by upregulating end othelinreceptor A, leptin and proteinkinase C varepsilonandisattenuated by an endothelin receptor antagonist CPU0213. Reprod.Toxicol., 2010; 29(4): 421-426.

3. Кочкаров В.И. Резвератрол и его комбинации с основными антигипертензивными препаратами в фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции : дис. – Курск, 2009.

SUMMARY

NEW ROLE OF ISOPROTERENOL INTOXICATION IN FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Mukhtarov T.A., 5th year student, Gurova V.V., intern.
Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

It was confirmed the role of isoproterenol intoxication in formation of endothelial dysfunction in rats *in vivo*. This experimental model can be used to study the endothelial protection of new compounds.

***Keywords*:** isoproterenole, natrii nitroprusside, acetylcholine, endothelial dysfunction.

REFERENCES

1. Davel A.P., Brum P.C., Rossoni L.V. Isoproterenol Induces Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction via a Giα-Coupled β2-Adrenoceptor Signaling Pathway. PLOS ONE, 2014; 9(3): 1-12.

2. Cheg Y.S., Dai D.Z., Dai Y. Testis dysfunction by isoproterenol is mediated by upregulating end othelinreceptor A, leptin and proteinkinase C varepsilonandisattenuated by an endothelin receptor antagonist CPU0213. Reprod. Toxicol., 2010; 29(4): 421-426.

3. Kochkarov V.I. Resveratrol and its combination with the basic antihypertensive drugs in pharmacological correction of endothelial dysfunction: dis. – Kursk, 2009.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕЙ ПОЛИСЦИАСА КУСТАРНИКОВОГО

Нгуен Тхи Нган, студ. 5 курса
Руководители: **Ожигова М.Г.**, канд. фарм. наук, доц.,
Разаренова К.Н., канд. фарм. наук, ассист.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nganha_119@yahoo.com

Проведены макроскопический, микроскопический и фитохимический анализ корней полисциаса кустарникового (*Polyscias fruticosa* (L.) Harms).

Ключевые слова: *полисциас кустарниковый (Polyscias fruticosa), корни, сапонины, макро- и микроскопический анализ, растительные адаптогены*.

С древнейших времен человечество неустанно занимается целенаправленным поиском природных адаптогенов, способных усиливать собственный биологический потенциал организма. Растительные адаптогены – биологически активные вещества (БАВ), которые в отличие от синтетических препаратов обладают относительно небольшим анаболическим действием и при этом в значительной степени восстанавливают и повышают работоспособность при умственном и физическом переутомлении [3]. Перспективным для фармацевтической отрасли растительным адаптогеном является полисциас кустарниковый (*Polyscias fruticosa)*.

Полисциас кустарниковый – представитель семейства Аралиевые (*Araliaceae*), распространен в Юго-Восточной Азии и теплой части Индии [3].

Полисциас кустарниковый – ветвистый кустарник высотой 1,5-2 м с серовато-бурой корой. Листья очередные, черешковые, многократноперистосложные, листочки узкояйцевидные или ланцетные, по краю зубчатые. Цветки невзрачные, мелкие, белого цвета, собраны на длинных разветвляющихся цветоносах в рыхлые зонтиковидные соцветия. Плоды ценокарпные костянки, темно-зеленые, шаровидные, 3-4 мм в диаметре [3].

Корни полисциаса кустарникового используются как тонизирующее, повышающее работоспособность и сопротивляемость к инфекционным заболеваниям средство, также в качестве средства против головокружений [3]. В традиционной вьетнамской медицине экстракты полисциаса кустарникового употребляются для усиления лактации, для заживления открытых ран, в качестве антидиабетического средства. Эти фармакологические действия обусловлены богатым химическим составом растения, включающим алкалоиды, сапонины, флавоноиды, дубильные вещества, витамины группы B1, B2, B6, C, аминокислоты (включая лизин, цистеин и аминокислоты метионина) и др. Основная группа биологически активных веществ (БАВ) полисциаса кустарникового представлена тритерпеновыми сапонинами (производными олеаноловой кислоты). Они содержатся, главным образом, в корнях и листьях [3].

Экспериментальная часть

Для исследования использовалось сырьё фирмы «Thao Duoc», сырье было куплено в аптеке города Ханой (Вьетнам) в 2015 году (серия № 150, год сбора 2015).

Проведены макро-, микроскопический, товароведческий анализы сырья, а также качественные реакции.

Макроскопический анализ состоял в определении внешних признаков испытуемого сырья визуально – невооруженным глазом или с помощью лупы (х 10).

Макроскопические признаки: корни цилиндрические, длинные и слегка изогнутые. Снаружи беловато-серые, реже продольно-морщинистые, внутри – желтоватые. Запах специфический. Вкус горьковатый затем сладкий.

Внешний вид анализируемого сырья соответствует описанию, приведенному во Вьетнамской фармакопее IV издания [1].

Микроскопический анализ цельного сырья проводили в соответствии со статьей «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья» (ГФ XI, вып.1, с.277-282), проектом ОФС «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы».

Приготовление микропрепаратов корней полисциаса кустарникового. Несколько кусочков сырья кипятили в воде течение 3-5мин. Из воды кусочки сырья вынимали скальпелем или лопаточкой, делали тонкие поперечные и продольные срезы и помещали на предметное стекло в каплю раствора глицерина, накрывали покровным стеклом. Готовые препараты изучали под микроскопом Микромед 1 вар. 1-20 (увеличения Ч40; Ч100; Ч400). Препараты фотографировали с помощью цифрового фотоаппарата « Nikon D7100». Снимки, представленные на рисунках, обрабатывали на компьютере в программе «Microsoft Office 2010».

При выполнении микроскопического анализа срезов корней полисциаса кустарникового в зоне вторичной коры по всей длине корня обнаружены крупные овальные секреторные вместилища (рис. 1).

В клетках паренхимы вторичной коры было выявлено присутствие большое количество оксалата кальция в виде скоплений очень крупных друз или одиночных призматических кристаллов (рис. 2). Эти образования в наибольшей степени характерны для клеток наружной зоны коры, непосредственно под пробкой.

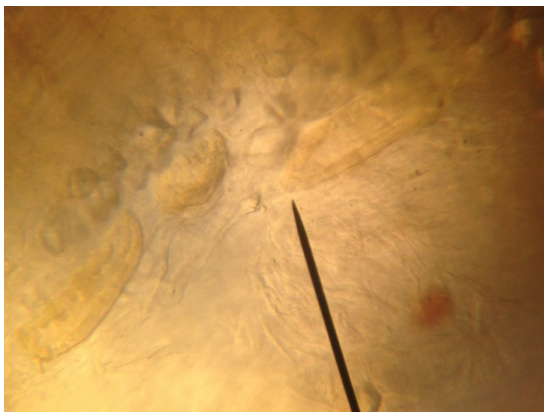


Рис. 1. Секреторные вместилища в зоне вторичной коры

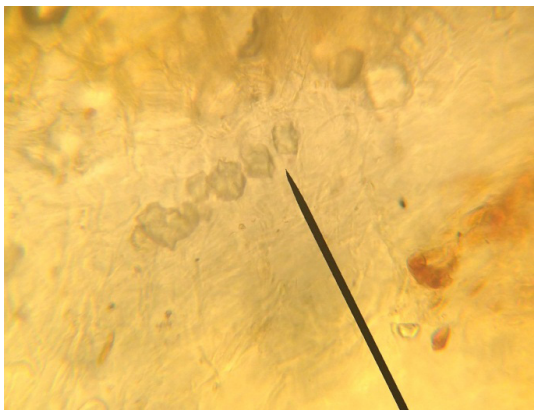


Рис. 2. Кристаллы оксалата кальция

По микроскопическим признакам анализируемое сырье соответствует описанию, приведенному во Вьетнамской фармакопее IV издания [1].

Для определения соответствия исследуемого сырья полисциаса кустарникового требованиям нормативной документации был проведен товароведческий анализ сырья. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты товароведческого анализа корней полисциаса кустарникового

Наименование показателя	Требования Вьетнамской фармакопеи IV издания	Экспериментальные данные
Влажность, %	не более 13	6,51±0,18
Зола общая, %	не более 8	7,41±0,19
Других частей растения, %	не более 1	0
Почерневших, поврежденных вредителями и болезнями корней, %	не более 1	0,4
Органическая примесь, %	не более 1	0
Минеральная примесь, %	не более 1	0,3

Результаты анализа каждого показателя получены как среднее из трех определений. Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что по всем проверенным показателям анализируемые корни полисциаса кустарникового соответствуют требованиям Вьетнамской фармакопеи IV издания [1].

Качественный анализ корней полисциаса кустарникового осуществляли в соответствии со статьей «Dinh Lang» Вьетнамской фармакопеи IV издания.

1 г воздушно-сухого измельченного сырья помещали в пробирку, заливали 5 мл очищенной воды и энергично встряхивали в течение 1 минуты. В результате реакции образовывалась пена, устойчивая в течение 10 мин, что свидетельствует о наличии сапонинов.

5 г воздушно-сухого измельченного сырья помещали в колбу вместимостью 50 мл, заливали 10 мл 90% этилового спирта, настаивали в течение 3 часов, встряхивают и фильтровали через складчатый фильтр. К 1мл извлечения прибавляли 0.5 мл уксусного ангидрида и медленно добавляют 0.5 мл кислоты серной концентрированной. В результате реакции появилось розово-красное окрашивание, что свидетельствует о наличии в сырье тритерпеновых сапонинов.

На предметное стекло помещали немного порошка корней полисциаса, затем прибавляли 1 каплю раствора Люголя. В результате реакции появлялось темно-синее окрашивание – реакция положительная.

Выводы

1) Установлены макро- и микроскопические признаки анализируемых образцов сырья полисциаса кустарникового, они соответствуют требованиям Вьетнамской фармакопеи IV издания.

2) В результате товароведческого анализа корней полисциаса кустарникового выявлено, что они соответствуют числовым показателям, приведенным во Вьетнамской фармакопеи IV издания.

3) Качественными реакциями подтверждено наличие тритерпеновых сапонинов, сахара и крахмала.

ЛИТЕРАТУРА

1 Вьетнамская фармакопея IV издания. – 2010.

2. Do Huy Bich & cs. () "*Cây thuốc và động vật làm thuốc"* Nxb Khoa Học Ky Thuat. Trang, 2004: 793-796.

3. Bernard M. B. A pharmacognostic report on the leaf and root of Polyscias fruticosa (L.) harms / Bernard, M.B, Pakianathan, N., Venkataswamy, R., Divakar, C. Ancient Science of Life 18, 1998: 165-172.

SUMMARY

PHARMACOGNOSTIC STUDY OF ROOTS POLYSCIAS FRUTICOSA

Nguyen Thi Ngan, 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Pharmacognostic analysys of *Polyscias fruticosa* roots are carried out.

REFERENCES

1. Vietnamese Pharmacopoeia Commission. 4rd edition. – 2010.

2. Do Huy Bich. Medicinal plants and animals as drugs / Do Huy Bich // Science-technology, 2004: 793-796.

3. Bernard M. B. A pharmacognostic report on the leaf and root of polyscias fruticosa (L.) harms / Bernard, M.B, Pakianathan, N., Venkataswamy, R., Divakar, C. Ancient Science of Life 18, 1998: 165-172.

К ВОПРОСУ О ГАРМОНИЗАЦИИ КРИТЕРИЕВ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Нгуен Тхи Хай Иен, аспирант 1-го года обучения

Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: nguyenhaiyen20190@gmail.com

В обзорной статье показана перспективность разработки унифицированных подходов к контролю качества ЛРС, единых для евроазийского экономического пространства, с учетом национальных особенностей

стандартизации, их гармонизация и корреляция с требованиями надлежащей фармакопейной практики (GPhP). Обзор литературных данных показал, что платан восточный (*Platanus orientalis* Linn.) и котовник кошачьий (*Nepeta cataria* L.) являются актуальными обьектами для подтверждения исследований.

Ключевые слова: *GPhP, унификация походов, Plantanus orientalis, Nepeta cataria.*

Последние 20 лет отмечается возрастание интереса к лекарственным растениям, лекарственному растительному сырью (ЛРС), а также фитопрепаратам и биологически активным добавкам во всем мире [1]. При этом наряду с поиском новых лекарственных растений продолжается изучение видов, издавна применяемых в народной медицине. Эти исследования направлены на более детальное изучение состава, динамики накопления биологически активных веществ (БАВ), фармакологического действия, новых аспектов применения. Особое внимание уделяется проблемам стандартизации ЛРС и фитопрепаратов [2].

В мировой практике государственным стандартом качества ЛС является фармакопейная статья (ФС) или монография. ФС, в свою очередь, входят в сборник государственных стандартов качества ЛС, называемый «Фармакопея» и публикуемый на уровне одного или нескольких государств. По данным ВОЗ (2012 г.) в настоящее время в мире существует 2 региональных фармакопеи – Европейская (ЕФ) и Африканская, и 46 национальных фармакопей. Национальные фармакопеи помимо классических (общеизвестных) подходов к стандартизации включают национальные особенности контроля качества ЛС такие как специфическое ЛРС и препараты, гомеопатические матричные настойки, специфические монографии национального формуляра и др.

Идея гармонизации фармакопейных требований не нова, поскольку проблема различия подходов к контролю качества ЛС встает перед производителями и регуляторными органами многих стран.

Дисскусии в рамках работы Международного комитета по гармонизации (ICH, разделы руководства Q4) привели к созданию в 2012 году проекта «Руководство по надлежащей фармакопейной практике (GPhP)». Данный документ устанавливает общие требования и стандарты по разработке ФС (монографий) на субстанции, готовые и экстемпоральные ЛС, ЛРС, механизмы обмена информацией между фармакопеями и регуляторными органами, взаимного признания и гармонизации [3]. В случае его принятия 194 государства – члена ВОЗ, будут иметь ориентиры в создании унифицированных подходов к качеству ЛС.

Фармакопея РФ (XIII издание вступило в действие 01.01.16) имеет свои национальные особенности, которые носят законодательный характер на территории нашей страны и иногда существенно отличаются от требований региональной ЕФ. Особенно это прослеживается в плоскости подходов к стандартизации ЛРС.

РФ наряду с другими государствами (Казахстан, Беларусь, Киргизстан и Армения) является членом ЕАЭС (Евразийский экономический союз) , что подразумевает работу в едином экономическом пространстве во многих отраслях, в т.ч. и фармацевтической промышленности. Это создает перспективы для унификации требований к качеству ЛС на территории ЕАЭС, что значительно упростит международное взаимодействие в работе фармацевтического сектора (разработка и создание ЛС, импорт и экспорт субстанций, ЛРС, ЛС и др.)

Учитывая, что государства – члены ЕАЭС имеют свои национальные фармакопеи, разработка унифицированных походов к стандартизации ЛРС в рамках реализации правил GPhP является актуальным и перспективным направлением исследования.

Одной из главных задач для подтверждения актуальности и перспективности данных исследований является разработка критериев стандартизации и проекта ФС на ЛРС с учетом национальных стандартов и требований GPhP.

При выборе объектов исследования руководствовались следующими параметрами: отсутствие критериев стандартизации данных видов ЛРС в фармакопее РФ, достаточная сырьевая база, опыт применения в медицине. Учитывая, что к стандаризации ЛРС, содержащего эфирные масла в ЕФ применяются дополнительные критерии стандартизации, представляет интерес выбор в качестве одного из объектов исследования эфиромасленичного растения.

Проанализировав и систематизировав данные литературы, в качестве перспективных объектов для создания проекта ФС с унифицированными критериями стандартизации были выбраны платан восточный (*Platanus orientalis* Linn.) и котовник кошачий (*Nepeta cataria* L.).

Платан восточный (чинара) встречается в естественной среде на Балканах, в странах Малой и Средней Азии, в Африке, Индокитае и Австралии. Является садово-парковой, декоративной культурой и разводится в Крыму, на Кавказе, в южных областях России. По данным этномедицины разных народов, листья платана применяли при укусах змей, использовали как кровоостанавливающее, вяжущее, противовоспалительное и обезболивающее средство [4].

Котовник кошачий встречается в западной и северной Европе, в районах Средиземноморья, Балканах и Малой Азии [5]. На территории России распростанен почти по все Европейской части. В народной медицине котовник кошачий используют в качестве седативного, спазмолитического, ветрогонного, стимулирующего и тонизирующего средства [6].

Отсутствие системных фармакогностических исследований и, как следствие, подходов к стандартизации ограничивает применение платана восточного и котовника кошачьего народной медициной. Это создает перспективы для дальнейших исследований.

Вывод

Разработка унифицированных подходов к контролю качества ЛРС, единых для евроазийского экономического пространства, с учетом национальных особенностей стандартизации, их гармонизация и корреляция с требованиями надлежащей фармакопейной практики (GPhP) является актуальным и перспективным направлением исследования. В качестве объектов исследования для разработки проекта ФС с унифицированными критериями выбраны Платан восточный и Котовник кошачий как ЛРС, на которые отсутствуют параметры стандартизации в ГФ РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robinson M.M. The world medicines situation 2011. Traditional medicines : global situation, issues and challenges / M. M. Robinson, X. R. Zhang. – 3rd ed. – Geneva : World Health Organization, 2011. – 14 p.

2. Киселева Т.Л. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества / Т.Л. Киселева, Ю.А. Смирнова. – М.: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. – 295 с.

3. WHO Good Pharmacopoeial Practices, Draft July, 2015 Working document QAS/13.526/Rev.6 – Режим доступа: http: // www. who. Int / medicines /areas/quality_safety/quality_assurance/GPhP-Rev5-QAS13-526.pdf.

4. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of Platanus orientalis Linn. and its ulcerogenic risk evaluation / S. Haider, S. Nazreen, M.M. Alam, H. Hamid // J. Ethnopharmacol., 2012; 143 (1): 236-240.

5. Количественные и качественные изменения эфирного масла котовника мятного (*Nepeta cataria* L. *f. citriodora*) в течение суток в условиях гидропоники / С. Х. Майрапетян, А.Э. Манукян, Г. В. Мамиконян, Ю.М. Дангян // Химический журнал Армении, 2001; 54 (1-2): 119-127.

6. Chemical composition and antimicrobial activities of essential oil of Nepeta cataria L. against common causes of oral infections / K. Zomorodian [et al.] // Journal of Dentistry (Tehran, Iran), 2013; 10 (4): 329.

SUMMARY

**TO THE QUESTION OF A HARMONIZED OF CRITERIA
OF STANDARDIZATION OF MEDICINAL PLANTS**

Nguyen Thi Hai Yen, 1st year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

The review article shows the prospects for the development of unified approaches to quality control for herbal drugs in the Single Economic Space (SES) member states, taking into account national peculiarities of standardization, harmonization, and their correlation with the requirements of Good pharmacopoeial practices (GPhP). Review of the literature data showed that the oriental plane tree (*Platanus orientalis* Linn.) and catnip (*Nepeta cataria* L.) are the relevant property is for confirmation studies.

***Keywords*:** GPhP, unification approach, Platanus orientalis, Nepeta cataria.

REFERENCES

1. Robinson, M. M. The world medicines situation 2011. Traditional medicines : global situation, issues and challenges / M. M. Robinson, X. R. Zhang. – 3rd ed. – Geneva : World Health Organization, 2011. – 14 p.

2. Kiseleva, T. L. Herbs in world medical practice : state regulation of the nomenclature and quality / T. L. Kiseleva, Y. A. Smirnov. – M. : Publishing house of Professional association of nature therapist, 2009. – 295 p.

3. WHO Good Pharmacopoeial Practices, Draft July, 2015 Working document QAS/13.526/Rev.6 – Access mode: http: // www. who. Int / medicines /areas/quality_safety/quality_assurance/GPhP-Rev5-QAS13-526.pdf.

4. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of Platanus orientalis Linn. and its ulcerogenic risk evaluation / S. Haider, S. Nazreen, M.M. Alam, H. Hamid // J. Ethnopharmacol., 2012; 143 (1): 236-240.

5. Indices of Nepeta cataria L. f. citriodora essential oil quantitative and physical-chemical changes during a day under hydroponics / S. K. Mairapetyan, A. E. Manukyan, G. V. Mamikonyan, Yu. M. Danghyan // Chemical journal Armenia, 2001; 54 (1-2): 119-127.

6. Chemical composition and antimicrobial activities of essential oil of Nepeta cataria L. against common causes of oral infections / K. Zomorodian [et al.] // Journal of Dentistry (Tehran, Iran), 2013; 10 (4): 329.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕКТРОСКОПИИ БЛИЖНЕГО ИНФРАКРАСНОГО СПЕКТРА В КОЛИЧЕСТВЕННОМ АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Нечаева Г.А., соискатель; Тарасова Ю.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Подушкин В.Ю.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: g_nechaeva@polysan.ru

Проведена разработка методики количественного определения содержания акридонуксусной кислоты в промежуточном продукте «гранулят» при производстве таблетированной лекарственной формы препарата ЦИКЛОФЕРОН® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг.

Ключевые слова: *спектроскопия в ближней инфракрасной области, режим пропускания, количественное определение действующих веществ, промежуточные продукты, фармакопейные методы анализа*.

Спектральный диапазон, расположенный между участками ультрафиолетового/видимого и инфракрасного излучения, называют ближней инфракрасной (БИК) областью. Под инфракрасной (ИК) спектроскопией понимают обычно область от 2500 до 25000 нм (от 4000 до 400 см-1), которую точнее можно обозначить как среднюю инфракрасную (ИК) область. БИК-спектроскопия представляет собой современный инструментальный метод количественного и качественного анализа, основанный на сочетании спектроскопии и статистических методов исследования многофакторных зависимостей [1].

Современные БИК-спектрометры работают в трёх режимах измерения: 1. Пропускания; 2. Диффузного отражения; 3. Отраженного пропускания.

Метод требует минимальной пробоподготовки: процесс измерения заключается в наполнении кюветы исследуемым объектом, установки кюветы в отделение для измерения и проведение измерения, которое длится от 5 секунд до 2 минут в зависимости от модификации прибора.

С января 2016 года вступило в действие тринадцатое издание Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ), в котором впервые для отечественной ГФ была опубликована общая фармакопейная статья, посвященная методу БИК-спектроскопии [2]. В Европейской Фармакопее 8.0 издания [3] данному методу посвящена новая расширенная глава – в ней описаны различные режимы исследования (пропускания, диффузного отражения и отраженного пропускания), приведены основы пробоподготовки, критерии проверки пригодности прибора к работе, факторы, которые могут повлиять на анализ, а также более подробно разобраны качественный и количественный анализ. Публикация данных фармакопейных статей показывает всё более возрастающий интерес к данному виду спектроскопии в фармацевтическом анализе.

Ранее он уже был широко внедрен и успешного используется в пищевой, нефтяной промышленности, а также для исследования объектов сельского хозяйства (успешно применим для исследования количественного содержания белков, жиров и влаги в семенах) [4]. Однако в фармацевтической промышленности в РФ метод до сих пор очень мало распространен, несмотря на свои очевидные преимущества.

Экспериментальная часть

Задачей нашего исследования была разработка методики количественного определения акридонуксусной кислоты (АУК) в промежуточном продукте «гранулят» при производстве препарата «ЦИКЛОФЕРОН® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг». Анализ промежуточных продуктов на производстве является необходимой составляющей частью производственного процесса и должен отвечать следующим требованиям: селективность, экспрессность, воспроизводимость, точность.

В предварительных исследования мы использовали режим отраженного пропускания, так как данный режим позволяет избежать пробоподготовки: достаточно насыпать гранулят в кювету и поместить в кюветный отсек для измерения. Были созданы модельные смеси гранулята с различными концентрациями АУК, сняты спектры данных модельных смесей и создана калибровочная кривая, удовлетворяющая критериям количественного определения. Однако, при дальнейшем измерении гранулятов, полученных в промышленном производстве была показана неприменимость данного метода, так как в БИК-области важную роль играет не только качественный и количественный состав компонентов, но так же их агрегатное состояние, а при промышленном выпуске грануляты имеют несколько иной гранулометрический состав, чем модельные смеси, полученные на маленьких лабораторных установках.

Было принято решение использовать для данной методики режим пропускания, подвергая объекты минимальной пробоподготовке: точная навеска гранулята массой 0,3 г растворяется в мерной колбе вместимостью 50 мл в 0,1М растворе натрия гидроксида, раствор доводится до метки и фильтруется через фильтр марки «красная лента», отбрасывая первые порции фильтрата. Нами были созданы модельные смеси в диапазоне 80-120% от номинального содержания АУК в грануляте. Каждая концентрация была измерена по 5 раз и построена калибровочная кривая в процентном выражении (рис. 1). При построении калибровки прибор сам определяет области спектра, в которых величина сигнала максимально зависит от введённых истинных значений концентраций (известное количество АУК, введённой в модельную смесь) и строит на основании этих данных зависимость.

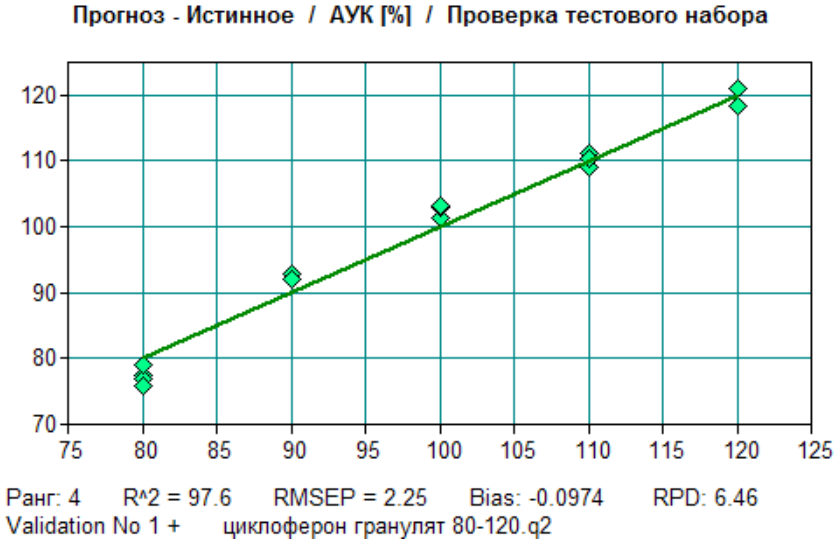


Рис. 1. Калибровочная кривая в процентном выражении

Как и любая спектрометрическая методика, методика БИК тем лучше, чем выше коэффициент корреляции. На рис. 1 мы видим его значение равным 97,6, что можно считать отличным результатом.

Однако, основной целью исследования является разработка методики, способной определять концентрацию не только в процентах от номинального, но и в граммах АУК на 1 грамм гранулята. Поэтому был

произведён перерасчет количества граммов АУК на 1 г гранулята (от 42 до 52 г АУК/на г гранулята). В данном случае калибровка показала результаты хуже, но также удовлетворяющие критерию R^2 ≥ 95,0 (рис. 2).

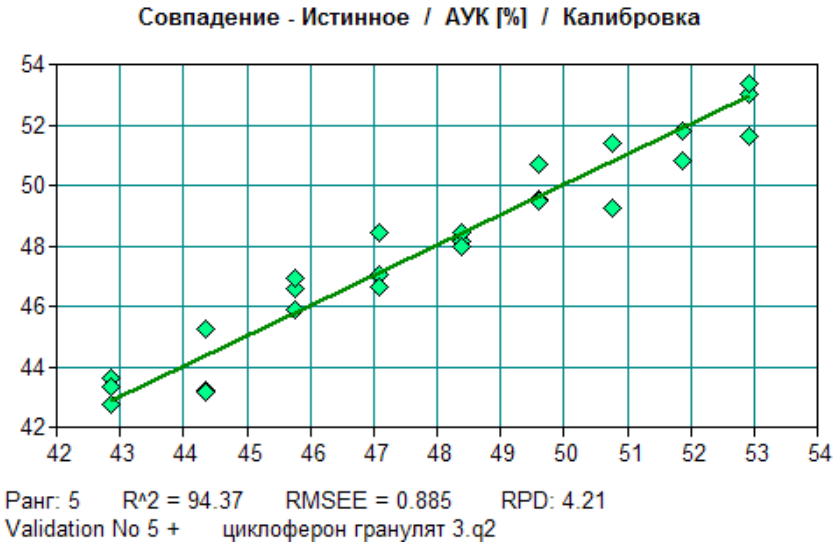


Рис. 2. Калибровочная кривая в граммах АУК на 1 г гранулята

Вывод

Разработанная методика может быть применена на производстве на этапе контроля промежуточного продукта «гранулят». В будущем мы планируем продолжать исследования полупродуктов, расширяя применимость данной калибровки для промежуточных продуктов «таблетки-ядра» и «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бёккер Ю. Спектроскопия. – М.: Техносфера, 2009. – С. 196-198.
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания, часть 1. – М., 2015. – С. 350-362.
3. Европейская Фармакопея на русском языке 8 издание. Том I. – М.: ООО «Группа Ремедиум», 2015. – С. 77-84.
4. Крищенко В.П. Ближняя инфракрасная спектроскопия. – М.: АО «Интерагротех», 1997. – С. 11-14.

SUMMARY

ABILITIES OF USAGE NEAR INFRARED SPECTROSCOPY IN ASSAY METHODS

Nechaeva G., applicant,
Tarasova J., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Development assay method for acridonacetic acid in semi-product granulate for in-process control the preparation of CYCLOFERON enteric-coated tablets 150 mg using near infrared spectroscopy.

Keywords: near infrared spectroscopy, transmission mode, assay methods, semi-products, pharmacopeia methods.

REFERENCES

1. Bücker J. Spectroscopy – Moscow: Technosphera, 2009. – P. 196-198.
2. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 1, Moscow: 2015. – P. 350-362.
3. European Pharmacopeia 8.0. Vol. I. – Moscow: Remedium group, 2015. – P. 77-84.
4. Krischenko W. Near infrared Spectroscopy. – Moscow: Firm Interagrotech, 1997. – P. 11-14.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИИ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ НА ПОРОШКЕ ДЕРНОВИНЫ СФАГНУМА БУРОГО

Новикова Я.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Келус Н.В.**, канд. фарм. наук, ст. преп.
Сибирский государственный медицинский университет,
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

E-mail: Novicova.yaroslavna@mail.ru

Исследована сорбция ионов Na+ порошком дерновины сфагнума бурого из водных растворов в статических условиях. Получена изотерма сорбции и рассчитаны параметры сорбции по уравнению Лэнгмюра.

Ключевые слова: *сорбция, изотерма сорбции, ионы металлов, сфагновый мох, порошок дерновины сфагнума бурого, уравнение Лэнгмюра.*

В настоящее время тяжелые металлы относятся к приоритетным загрязняющим веществам окружающей среды. Накопление металлов в организме может привести к тяжёлым заболеваниям человека. Металлы влияют на многие стороны метаболизма, их действие на клетки носит, как правило, неспецифический характер. Катионы тяжелых металлов могут взаимодействовать с гидроксильными, карбоксильными, фосфатными, сульфгидрильными и аминогруппами, вызывая изменения свойств белков, нуклеотидов, коферментов, фосфолипидов, в состав которых входят перечисленные группировки. В результате ингибирования ферментных систем нарушаются дыхание, синтез белка и РНК, функции цитоплазматической мембраны.

Энтеросорбенты, способные выводить из организма токсичные и патогенные вещества, находят возрастающее применение в профилактике и лечении различных заболеваний человека и животных.

Сфагновые мхи или торфяные мхи известны в народной медицине с XI века. Однако научное признание получили лишь в настоящее время в связи с исследованием их адсорбционных свойств [1].

Перспективным направлением применения растительного сырья на основе сфагновых мхов является сорбция ионов металлов из водных растворов различной природы, и в дальнейшем создание биологически активных добавок и фармацевтических препаратов.

Цель данной работы – изучение процесса сорбции ионов металлов из водных сред порошком дерновины сфагнума бурого.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлся порошок дерновины сфагнума бурого (ПДСБ). Дерновину сфагнума бурого высушивали в проветриваемом помещении до воздушно-сухого состояния. Высушенное сырье измельчали до высокодисперсного порошка при помощи аналитической мельницы (IKA, Германия). Сорбционную активность ПДСБ с дисперсностью 0,1 мм по ионам натрия исследовали на атомно-эмиссионном спектрометре с микроволновой плазмой Agilent 4100 (Agilent Technologies, США).

Методика определения сорбции ионов натрия: В мерную колбу на 50 см3 помещали 500 мг ПДСБ и доводили до метки раствором нитрита натрия (РСО) следующих концентраций: 0,00001, 0,00002, 0,0001, 0,001, 0,003, 0,005, 0,015, 0,02, 0,1 и 0,2 моль/л. Колбы герметично укупоривали и оставляли на 2 часа при комнатной температуре (23±2°С). После суспензию образца отфильтровывали через бумажный фильтр под давлением.

Содержание натрия определяли в растворах РСО и растворах после сорбции навеской ПДСБ. Концентрацию сорбируемого натрия в граммах на один грамм образца определяли по формуле:

$$X = (C_{РСО} - C_{ИР})*1000, \quad (1)$$

где: $C_{РСО}$ – концентрация натрия мг/г в РСО,

$C_{ИР}$ – концентрация натрия мг/г в испытуемом растворе после сорбции.

Концентрацию натрия определяли на атомно-эмиссионном спектрометре с микроволновой плазмой Agilent 4100 (Agilent Technologies, США) при длине волны 588,995 нм.

Предварительно строили градуировочную кривую. Для построения градуировочной зависимости в диапазоне 1,0-4 мг/л готовили 3 градуировочных раствора. На аналитических весах в мерных колбах взвешивали 52 мкл; 104 мкл; 126,3 мкл стандартного образца ионов натрия (ГСО 7474-98 ионов натрия 1 мг/см^3), переносили в мерную колбу и доводили до метки водой очищенной. Далее производили расчет концентрации ионов натрия в градуировочных растворах по формуле:

$$X_{гр} = \frac{C_{ст} \cdot m_{ст}}{V} \quad (2)$$

где $X_{гр}$ – концентрация ионов натрия в градуировочном растворе, мг/л;
$C_{ст}$ – концентрация ионов натрия в ГСО, мг/л;
$m_{ст}$ – масса взвешенного стандарта, мг;
V – объем колбы, мл.

Параметры изотер адсорбции оценивались по экспериментальным данным с помощью регрессионной функции Fit пакета Statisitc системы компьютерной алгебры Maple.

Сорбция из растворов является основой многих физико-химических процессов, связанных как с жизнедеятельностью живых микроорганизмов, так и с техногенной деятельностью. Это обусловило необходимость установления физико-химических закономерностей процесса сорбции ионов тяжелых металлов из водных сред порошком дерновины сфагнума бурого.

Для исследования закономерностей сорбционного излечения ионов тяжелых металлов порошком дерновины сфагнума бурого необходимы сведения его физико-химических свойствах.

Важнейшей характеристикой рассматриваемых явлений является изотерма сорбции, связывающая количество поглощенного сорбентом сорбата с равновесной концентрацией сорбата в растворе.

Для обработки изотерм сорбции используют ряд моделей, которые достаточно хорошо описывают равновесие в гетерофазной системе водный раствор соли металла – растительный сорбент.

Изменение концентрации ионов натрия в водной фазе растворов при контакте с ПДСБ отражено в табл. 1.

Таблица 1.

Изменение концентрации ионов nA^+ в водной фазе раствора

№	Исходная концентрация Na^+ (C^o, мг/л)	Равновесная концентрация Na^+ (С, мг/л)	Объем раствора, Л	Навеска сорбента, г	Величина адсорбции, мг/г	Процент связывания Na^+, %
1	42,94	38,67	0,05	0,5	0,42	90,05
2	58,19	52,75	0,05	0,5	0,54	90,65
3	76,25	69,77	0,05	0,5	0,64	91,50
4	104,03	95,75	0,05	0,5	0,82	92,04
5	325,19	312,32	0,05	0,5	1,28	96,04
6	442,02	428,52	0,05	0,5	1,34	96,94
7	519,23	505,53	0,05	0,5	1,36	97,36

По экспериментальным данным построена изотерма сорбции, которая представлена на рисунке 1. Изотерма адсорбции ионов Na^+ на ПДСБ описывается изотермой Лэнгмюра:

$$a = a_\infty \frac{KC}{1+KC}, \quad (3)$$

где: a – величина адсорбции, мг/г;
a_∞ – предельная величина адсорбции (соответствующая монослойному заполнению поверхности), мг/г;
С – равновесная концентрация адсорбируемого вещества, мг/л;
К – константа адсорбционного равновесия.

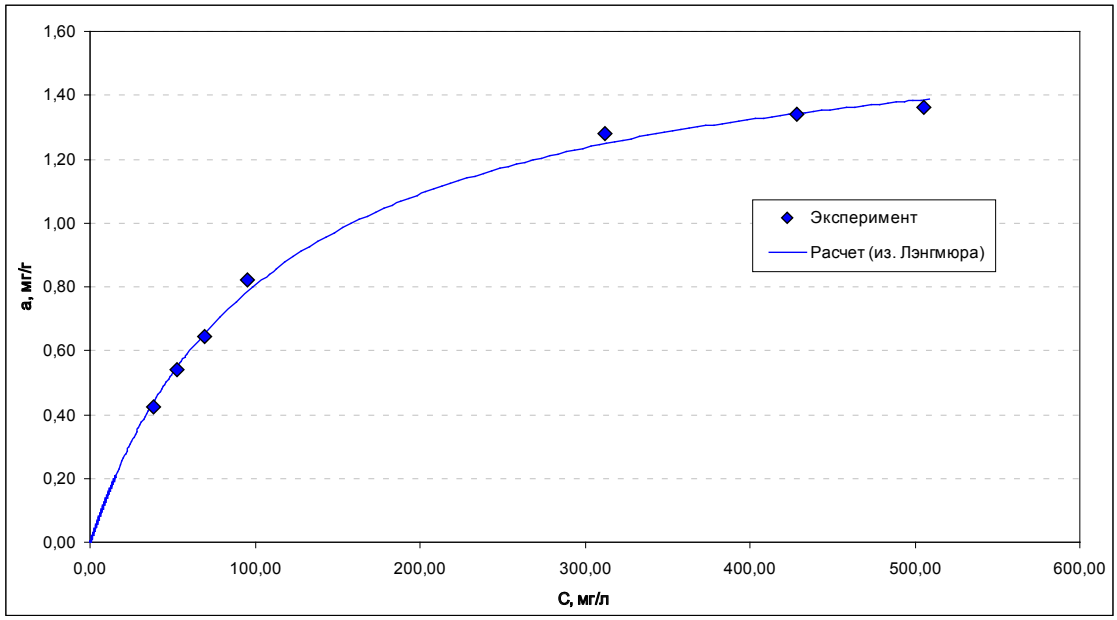


Рис. 1. Изотерма сорбции ионов Na^+ на ПДСБ

Параметры адсорбционного равновесия приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Параметры адсорбционного равновесия

Модель	Параметры	
Изотерма Лэнгмюра:	a_∞	K
$a = a_\infty \frac{KC}{1+KC}$	1,68	$9{,}15 \cdot 10^{-3}$

Выводы

Выявлена выраженная сорбционная способность порошка дерновины сфагнума бурого по отношению к ионам натрия. Максимальная степень сорбции составила 97,36% от исходной концентрации.

Установлено, что функциональная зависимость сорбции от содержания ионов натрия подчиняется уравнению Лэнгмюра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Келус, Н. В. Адсорбционная активность сырья водно-болотных растений Западной Сибири / Н. В. Келус, Л.Г. Бабешина, С.Е. Дмитрук др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 4. – С. 37-41.

2. H. Xu, Y. Liu Mechanisms of Cd 2+, Cu2+ and Ni2+ biosorption by aerobic granules, Sep. Purif. Technol., 2008; 58: 400-411.

SUMMARY

INVESTIGATION OF METAL IONS SORPTION OF BROWN PEAT MOSS POWDER

Novikova Y.A. 4th year student

Siberian State Medical University, 634050, Moscowski Trakt, 2, Tomsk, Russia

Sorption of metal ion Na+ was investigated on brown peat moss powder in aqueous solutions under static conditions. Adsorption isotherm was obtained and adsorption parameters were calculated.

***Keywords*:** sorption, sorption isotherm, metal ions, sphagnum mosses, brown peat moss powder, Langmuir equation.

REFERENCES

1. N.V. Kelus, L.G. Babeshina, S.E. Dmitruk, Adsorption activity raw materials wetland plants of Western Siberia, Bulletin of Siberian medicine, 2009; 4: 37-41.

2. H. Xu, Y. Liu Mechanisms of Cd 2+, Cu2+ and Ni2+ biosorption by aerobic granules, Sep. Purif. Technol., 2008; 58: 400-411.

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА КУЗИНИИ ТЕНЕВОЙ

Нуридуллаева К.Н., ассистент
Руководитель: **Урманова Ф.Ф.,** докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбека, 45, Узбекистан

E-mail: pharmi@ pharmi.uz

В эксперименте установлено, что сухой экстракт кузинии теневой повышает число антителообразующих и ядросодержащих клеток селезенки подопытных животных, а также увеличивает общее число клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунитета. Не влияя на число эритроцитов крови, он повышает число лейкоцитов в периферической крови мышей. Показано, что изучаемое растительное средство обладает бифункциональным действием: одновременно стимулирует систему иммунитета и кроветворения (лейкопоэз).

Ключевые слова: *иммунитет, антителообразующие и ядросодержащие клетки, тимус, костный мозг, лимфатические узлы, эритроциты, лейкоциты, лейкопоэз, кроветворение.*

Среди природных биологически активных соединений в качестве иммуномодулирующего фактора особый интерес представляет инулин, широко используемый в лечебно-профилактическом питании в пищевых добавках специального назначения для укрепления иммунитета.

Ранее при изучении возможности мобилизации сырья отечественных растений для разработки инулинсодержащих лекарственных средств и биологически активных добавок нами выявлен новый перспективный источник инулина – кузиния теневая [1,2].

Настоящее исследование посвящено изучению иммуномодулирующего действия сухого экстракта корней кузинии теневой, содержащего порядка 60% инулина.

Экспериментальная часть

Исследования проводили на беспородных мышах массой 19-22 г обоего пола. Мышей однократно внутрибрюшинно иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) в дозе $2X10^7$ и спустя 4 дня определяли число антителообразующих клеток (АОК) в селезенках прямым методом локального гемолиза по Jerne и Nordin (1963). Число АОК рассчитывали как на всю селезенку (абсолютный показатель), так и на 10^6 клеток селезенки (относительный показатель). Помимо этого подсчитывали общее количество ядросодержащих клеток селезенок (ЯСКС). В тимусе, костном мозге, брыжеечных лимфатических узлах подсчитывали общее количество клеток. В периферической крови иммунизированных мышей определяли число эритроцитов и лейкоцитов. Препараты вводили в течение 3-х дней внутрижелудочно.

Животные были распределены на 2 группы по 7 голов в каждой. Первая группа – контрольная, получала только ЭБ. Вторая группа – получала ЭБ и 1% раствор сухого экстракта кузинии теневой в дозе 1 мл/мышь (50 мл/кг).

Результаты исследований по изучению влияния экстракта кузинии на уровень АОК и число ЯСКС представлены в таблице 1.

Как видно из данной таблицы, в селезенках мышей контрольной группы в среднем образуется 2392,9±176,8 АОК. В селезенках мышей, получавших сухой экстракт, формируется 4550,0±331,1 АОК, что в 1,90 раза выше контрольных показателей ($P<0,05$), т.е. изучаемое растительное средство обладает способностью существенно повышать иммунный ответ мышей к ЭБ.

Таблица 1

Влияние сухого экстракта кузинии теневой на иммунный ответ к эритроцитам барана (M±m)

Группа	Доза вещества, мл/кг	Количество ЯСКС x10^6	ИС	Колтичество антителообразующих клеток на			
				всю селезенку	ИС	10^6 клеток селезенки	ИС
1. Контроль (7)	-	169,7±7,5	-	2392,9±176,8	-	14,0±0,6	-
2. Сухой экстракт кузинии теневой (7)	50,0	191,8±8,5	+1,13	4550,0±333,1[a]	+1,90	23,6±1,1[a]	+1,69

Примечание: ЯСКС – ядросодержащие клетки селезенки, ИС – индекс соотношения к контролю, а – достоверно к 1 г, в скобках – число мышей.

При расчете АОК на 1 млн. клеток селезенки (относительный показатель) установлено, что в контрольной группе их число равно 14,0±0,6 (табл.1.).У животных, получавших сухой экстракт кузинии теневой, число АОК на 1 млн. клеток селезенки достоверно повышается в 1,69 раза (23,6 ±1,1). Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать заключение о наличии у него иммуностимулирующей активности.

У этих же мышей было подсчитано общее число ЯСКС. Установлено, что в контрольной группе данный показатель равен 169,7±7,5x10^6. Под воздействием сухого экстракта показатель ЯСКС повышался в 1,13 раза (191,8 ±8,5 x10^6).

Следующим этапом было изучение влияния сухого экстракта кузинии теневой на общее число клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунитета. Результаты этих исследований представлены в таблице 2.

В контрольной группе общее число клеток в тимусе равно 38,0 ±1,7 x10^6. Установлено, что под воздействием сухого экстракта число тимоцитов достоверно повышается в 1,21 раза (46,0 ±2,1 x10^6).

Таблица 2.

**Влияние сухого экстракта кузинии теневой на количество клеток
в центральных и периферических органах иммунитета у мышей (M±m)**

Группа	Доза вещества, мл/кг	Клетки тимуса x10^6	ИС	Клетки костного мозга x10^6	ИС	Клетки лимф. узлов x10^6	ИС
1. Контроль (7)	-	38,0±1,7	-	11,0±0,5	-	26,7±1,1	-
2.Сухой экстракт кузинии теневой (7)	50,0	46,0±2,1[a]	+1,21	12,6±0,5[a]	+1,15	32,9±1,4[a]	+1,23

Примечание: ИС – индекс соотношения к контролю, а- достоверно к 1 г, в скобках – число мышей.

При исследовании влияния сухого экстракта кузинии теневой на другой центральный орган иммунной системы – костный мозг в контрольной группе общее число клеток в костном мозге составляло в среднем 11,0 ±0,5 x10^6. У животных, получавших сухой экстракт, число костномозговых клеток достоверно повышается в 1,15 раза (12,6 ±0,5 x10^6).

Стимулирующий эффект препарата выявлен и в отношении периферических органов иммунитета – брыжеечных лимфатических узлов. В контрольной группе общее число клеток в лимфатических узлах составляло 26,7±1,1x10^6. Сухой экстракт кузинии теневой достоверно повышает общее число клеток в лимфатических узлах в 1,23 раза (32,9±1,4x10^6).

На основании полученных данных можно заключить, что сухой экстракт кузинии теневой обладает способностью повышать общее количество клеток в центральных и периферических органах иммунитета мышей.

Результаты исследования по оценке влияния препарата на некоторые гематологические показатели приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Влияние сухого экстракта кузинии теневой на количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови у мышей (M±m)

Группа	Доза вещества, мл/кг	Эритроциты $x10^9$/мл	ИС	Клетки лимф.узлов $x10^6$	ИС
1. Контроль (7)	-	5,2±0,2	-	6,3±0,1	-
2.Сухой экстракт кузинии теневой (7)	50,0	5,6±0,3	+1,08	6,8±0,1[a]	+1,08

Примечание: ИС – индекс соотношения к контролю, а- достоверно к 1 г, в скобках – число мышей.

Установлено, что сухой экстракт кузинии теневой недостоверно повышает число эритроцитов периферической крови мышей в 1,08 раза. В контрольной группе число лейкоцитов равнялось 6,3 ±0,1 $x10^6$/мл. Под воздействием сухого экстракта уровень лейкоцитов крови достоверно возрастал в 1,08 раза (6,8±0,1 $x10^6$/мл). Полученные данные свидетельствуют о том, что сухой экстракт кузинии теневой, не влияя на уровень эритроцитов, стимулирует белый росток кроветворения.

Выводы

1. В результате проведенных исследований установлено, что сухой экстракт кузинии теневой в 1,90 раз повышает число АОК на всю селезенку (абсолютный показатель) и в 1,69 раза – при расчете АОК на 1 млн. клеток селезенки (относительный показатель), а также повышает общее число клеток в тимусе в 1,21 раза, в костном мозге – в 1,15 раза, в лимфатических узлах – в 1,23 раза. Не влияя на число эритроцитов крови, он в 1,08 раза повышает число лейкоцитов периферической крови мышей.

2. Показано, что исследуемый экстракт обладает бифункциональным действием: одновременно стимулирует систему иммунитета и кроветворения (лейкопоэз).

ЛИТЕРАТУРА

1. Нуридуллаева К.Н., Урманова Ф.Ф. Поиск перспективных источников инулина во флоре Узбекистана // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Tashkent, 2014; 2: 34-37.

2. Флора Узбекистана. – Ташкент: Уз АН, 1962. – Т.6. – С. 254-255.

SUMMARY

STUDY OF IMMUNOMODULATORY ACTION OF COUSINIA UMBROSA'S DRY EXTRACT

Nuridullayeva K.N., assistant
Tashkent Pharmaceutical Institute
45, Oybek st., Tashkent, 100015, Uzbekistan

It was ascertained in the experiments that Cousinia Umbrosa's dry extract increases the number of anti-body forming and nuclear-containing cells of spleen of the experimental animals and also the total number of cells in central (thymus, bone marrow) and peripheral (lymph nodes) immunity organs. The extract not having effect on the amount of erythrocytes in blood increases the number of leucocytes of peripheral blood in mice. It was shown that the studied plant remedy has bi-functional action: it stimulates at the same time the immune system and hematopoiesis (leucopoiesis).

Keywords: immunity, anti-body forming and nuclear-containing cells, thymus, bone marrow, lymph nodes, erythrocytes, leucocytes, leucopoiesis, hematopoiesis.

REFERENCES

1. Nuridullayeva K.N., Urmanova F.F. Search of perspective sources of inulin in flora of Uzbekistan // Pharmaceutical Bulletin of Uzbekistan. – Tashkent, 2014; 2: 34-37.

2. Flora of Uzbekistan – Tashkent: Uz AS, 1962 – V.6. – P. 254-256.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА И РЕАКТИВА ЭЛЛМАНА

Пац К.М., студ. 3 курса
Руководитель: **Разыграев А.В.,** канд. биол. наук,
науч. сотр. лаборатории фармакологических исследований СПХФА
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

E-mail: karina.paz@pharminnotech.com

Метод определения глутатионпероксидазной активности с использованием пероксида водорода в качестве восстанавливаемого субстрата и 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислоты) (ДТНБ, реактив Эллмана) для детекции убыли восстановленной формы глутатиона (GSH) адаптирован для работы с гиппокампом лабораторных крыс. Установлены оптимальные разведение биоматериала и длительность инкубации для определения скорости ферментативной реакции.

Ключевые слова: *глутатионпероксидаза, окислительный стресс, перекись водорода, гиппокамп*.

Нарушения когнитивных функций – одна из наиболее сложных проблем, существующих в настоящее время. Эта проблема часто сопряжена с нарушением функционирования гиппокампа, который играет в данных процессах ключевую роль [1]. К нарушениям когнитивных функций часто приводит, например, бессонница, в результате которой ослабевают антиоксидантные защитные механизмы головного мозга и, соответственно, усиливается окислительный стресс, прогрессируют расстройства памяти [2].

При разработке препаратов для лечения расстройств памяти и других когнитивных нарушений важным этапом является подбор адекватных условий определения активности антиоксидантных ферментов, поскольку необходимо регистрировать уровни их активности во время испытаний этих препаратов. Среди антиоксидантных ферментов выделяют глутатионпероксидазы (ГПО), катализирующие восстановление пероксидов с использованием восстановленной формы глутатиона (GSH).

В настоящей работе поставлена цель – выполнить подбор условий, подходящих для определения активности ГПО в гомогенатах гиппокампа модельных объектов – лабораторных крыс.

Экспериментальная часть

Образцы отпрепарированного головного мозга крыс линии Wistar любезно предоставлены ст. н.с. лаб. биохимии НИИАГиР им. Д. О. Отта, д.б.н. А. В. Кореневским. Гиппокампы выделены из мозга 6 крыс-самок возраста 3-6 мес. Гомогенаты смешанных образцов готовились в стеклянном гомогенизаторе на физиологическом растворе в соотношении 1:2 (33.3%, w/v) с последующим центрифугированием при комнатной температуре в течение 10 мин при 1000g. Для выбора оптимальной концентрации биоматериала готовили серию разведений супернатанта, соответствующую 4,16–16,65%-м экстрактам ткани.

Определение ферментативной активности проводили по методу из работ [3, 4]. Реактив А – 0,636 мМ раствор GSH в 0,097 М трис-HCl-буфере (pH 8,5), с 11,07 мМ азидом натрия и 0,33 мМ ЭДТА. Реактив В – 5 мМ водный раствор H_2O_2. Реактив А (360 мкл) преинкубировали в течение нескольких минут при 37°С, затем вносили 40 мкл биоматериала (либо физиологического раствора – для оценки неферментативного окисления (НФО) глутатиона пероксидом водорода) и 16 мкл реактива В одновременно (предварительно не смешивая их). Время инкубации составляло 60 с, после чего реакцию останавливали добавлением 80 мкл 30% ТХУ. Для учета возможных изменений концентрации GSH, вызванных биоматериалом, готовили пробу, в которую реактив В вносили одновременно с ТХУ, а не с биоматериалом, также предварительно не смешивая. Аналогично готовили стандартную пробу, в которой биоматериал заменен на его растворитель. После остановки реакции пробы центрифугировали при комнатной температуре 10 мин при 1000g. К 135 мкл супернатанта, содержащего GSH, добавляли 920 мкл 0,1 М трис-HCl-буфера с 0,34 мМ ЭДТА (pH 8,5) и 7,5 мкл раствора ДТНБ. Затем регистрировали наступление максимума поглощения при 412 нм. Убыль GSH (мкМ/мин) в общей реакции (ферментативная реакция вместе с НФО) оценивалась по разнице в содержании GSH между пробами, содержащими гомогенат и имеющими длительность инкубации с H_2O_2, равную 0 и 60 с; убыль GSH в НФО – по разнице между

содержанием GSH в стандартной пробе и в пробе для НФО. В данном случае 1 единица оптической плотности соответствует концентрации GSH 0,663 мМ в первичной реакционной смеси (при расчетах используется коэффициент молярного поглощения продукта реакции взаимодействия GSH с ДТНБ (2-нитро-5-тиобензоата) при 412 нм, равный 14150 $M^{-1} \times см^{-1}$).

Измерение концентрации белка проводилось по описанию в работе [3]. Измерения оптической плотности проводились на спектрометрах Lambda 25 (Perkin Elmer) и DU-65 (Beckman Coulter).

Поскольку в исследованиях используют пробы, взятые от разных животных, и, соответственно, с разным содержанием белка в биоматериале, приемлема оценка удельной активности, которая представляет собой количество израсходованного субстрата за единицу времени на 1 мг белка. Важно, чтобы соблюдалась линейная зависимость между скоростью реакции и содержанием белка в пробе. Пропорциональность скорости реакции содержанию белка наблюдается до значения, равного 567,6 мкг белка на 1 мл реакционной смеси (рис. 1), что соответствует 8,325%-ому экстракту до добавления в реакционную смесь.

Также принципиально важным шагом является проверка на линейность зависимости убыли GSH от времени инкубации пробы, так как необходимо убедиться в том, что скорость реакции не снизилась преждевременно, до добавления ТХУ в реакционную смесь. При использовании 8%-ого экстракта гиппокампа скорость суммарной реакции и скорость НФО остаются постоянными в течение более чем 1 мин инкубации (при длительности инкубации 75 с величина R^2 для НФО составляет 0,9916, для суммарной реакции – 0,9775).

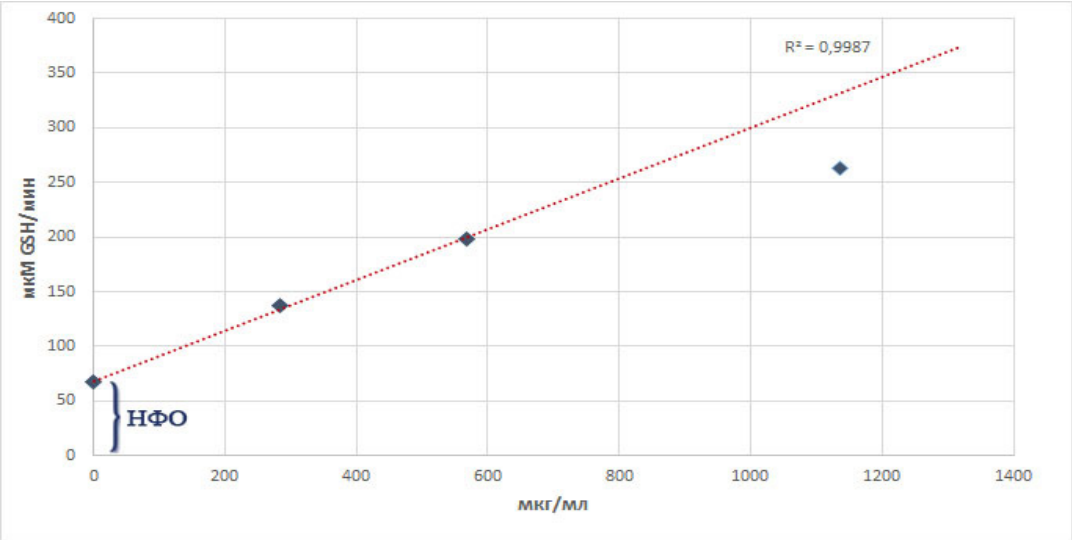


Рис. 1. Зависимость скорости общей реакции (мкМ GSH/мин) от содержания белка (мкг/мл) в реакционной смеси. Время инкубации – 1 мин, концентрация H_2O_2 в реакционной смеси до остановки реакции ТХУ – 0,192 мМ, глутатиона – 0,55 мМ

Выводы

На основании проведенного исследования было выбрано оптимальное предварительное разведение гомогената гиппокампа – до концентрации 8% (w/v): при таком разведении изменение начальной концентрации GSH за 1 мин носит следовой характер, при этом скорость суммарной реакции не менее чем в 2 раза выше скорости НФО.

Поскольку исследуемые зависимости носят линейный характер, можно заключить, что выбранное предварительное разведение биоматериала (8%-й экстракт) и длительность инкубации 60 с позволяют сопоставлять между собой образцы с разными уровнями активности ГПО.

ЛИТЕРАТУРА

1. McEwen B. S. Protective and damaging effects of stress mediators. // Dialogues Clin. Neurosci. 2006; 8(4): 367-381.

2. Silva R. H., Abilio V. C., Takatsu A. L., et al. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. // Neuropharmacology. 2004; 46(6): 895-903.

3. Разыграев А. В. Активность глутатионпероксидазы в ткани шишковидной железы крыс и ее изменение при старении // Успехи геронтологии. 2010; 23(3): 392-395.

4. Разыграев А. В. Гомоцистеин – вероятный субстрат глутатионпероксидазы сыворотки крови человека // Бутлеровские сообщения. 2014; 39(8): 105-108.

SUMMARY

DETERMINATION OF GLUTATHIONE PEROXIDASE ACTIVITY IN RAT HIPPOCAMPUS USING HYDROGEN PEROXIDE AND ELLMAN'S REAGENT

Pats K.M., 3d year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

The method of the detection of glutathione peroxidase activity using hydrogen peroxide as a substrate and 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB or Ellman's reagent) for determination of reduced form of glutathione (GSH) was adapted for the assay of this activity in rat hippocampus. We established the optimal dilution of the biomaterial and duration of incubation for determination of the rate of the enzyme reaction.

Keywords: glutathione peroxidase, oxidative stress, hydrogen peroxide, hippocampus.

REFERENCES

1. McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators. // Dialogues Clin. Neurosci. 2006; 8(4): 367-381.

2. Silva R.H., Abilio V.C., Takatsu A.L., et al. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. // Neuropharmacology. 2004; 46(6): 895-903.

3. Razygraev A.V. Glutathione peroxidase activity in rat pineal gland and its age-associated change // Uspekhi Gerontologii. 2010; 1(3): 392-395 [article in Russian].

4. Razygraev A.V. Homocysteine – a probable substrate for glutathione peroxidase of human serum // Butlerov Communications. 2014; 39(8): 105-108.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСТРОГО ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Полянских Л.С., науч. сотр.,
Балашова Н.Н., лаборант-иссл., магистр
Руководитель: **Петросян М.А.**, ст. науч. сотр., канд. биол. наук
ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, Российская Федерация

E-mail: polyanskikh-83@mail.ru

В статье описан способ моделирования острого жирового гепатоза у беременных (ОЖГБ) крыс с помощью введения клеточного детергента Тритона WR-1339. Новая модель печеночной патологии может быть использована для проведения скрининга как вновь синтезированных, так и применяющихся в клинике фармакологических средств, обладающих гепатотропной активностью.

Ключевые слова: *острый жировой гепатоз, моделирование печеночной патологии, беременность*.

Острый жирового гепатоз является одним из самых тяжелых осложнений беременности (1 на 13.000 родов), приводящих к высокой материнской и перинатальной смертности. Успех лечения определяется, прежде всего, своевременным распознаванием этого заболевания и ранним родоразрешением, а также совершенствованием методов интенсивной фармакотерапии [1].

В настоящее время существует около 20 моделей печеночной патологии. У животных наиболее близкие к человеку морфологические изменения паренхимы печени возникают в экспериментальных условиях

при введении гепатотоксинов. Это наиболее эффективный способом индуцирования патологии печени у лабораторных животных.

К наиболее распространенным гепатотоксинам для создания моделей повреждения печени относятся: четырёххлористый углерод (CCl_4) [2, 3], ацетаминофен, ацетон, D – галактозамин гидрохлорид, этанол [4], α-нафтилизотиоцианат (АНИТ) и др. Оральное, внутрибрюшинное, подкожное или ингаляционное введение этих гепатотоксинов приводит к острому, обратимому повреждению печени, дистрофическим изменениям печени, почек и др. органов, поражению ЦНС.

В литературе также имеются данные о моделировании липемии, вызываемой введением препаратов Тритон WR-1339 (тилоксапол) и поликсамер 407 у мышей. Преимуществами этих моделей являются простота воспроизведения, низкая токсичность полимеров, дозозависимый эффект соединений при воспроизведении липемии разной степени выраженности.

Экспериментальная часть

Моделирование ОЖГБ проводили на крысах линии Вистар на 15-18 день беременности. Всего в эксперименте было использовано 24 самки крыс, из которых были сформированы две группы животных:

- контрольная группа (n=8) получала с 15 по 18 день беременности инъекции растворителя (вода для инъекций);

- подопытная группа (n=16) получала в те же сроки беременности инъекции препарата Тритон WR-1339.

Ранее проведенные нами пилотные исследования, показали, что стабильный гепатотоксический эффект наблюдается только в случае ежедневного назначения препарата в дозе не менее 300 мг/кг более 3-х дней. Основываясь на этих данных, с целью моделирования ОЖГБ животным подопытной группы проводили внутрибрюшинное введение препарата Тритон WR-1339 в дозе 300 мг/кг ежедневно в течение 4-х дней. О развитии токсического поражения печени судили по изменениям биохимических показателей крови. На протяжении эксперимента животных обеих групп ежедневно осматривали, определяли массу тела для расчета дозы вводимого препарата и сравнительной оценки относительной массы печени. За время опыта не было случаев гибели животных. Однако на фоне препарата в подопытной группе отмечалась вялость и апатия животных. Эвтаназию всех животных осуществляли на 19 день беременности. Для проведения гистологического исследования ткани печени фрагмент органа фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Обезвоживание тканей проводили в этиловом спирте и заливали в парапласт. Далее готовили срезы толщиной 3-5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали при помощи микроскопа (ув. ×400).

При биохимических исследованиях сыворотки крови определяли 12 основных показателей: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), желчные кислоты, билирубин, холинэстераза, глутаматдегидрогеназа (ГлДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий белок, мочевина, триглицериды, холестерин, щелочная фосфатаза (ЩФ). Наиболее значительные изменения были отмечены для показателей липидного обмена – триглицеридов и холестерина, уровень которых вырос в 80 и 15 раз, соответственно. Также значительно увеличилась активность ЛДГ – в 5,4 раза, концентрация желчных кислот и активность ГлДГ – в 3 раза, АСТ – в 2 раза, АЛТ – в 1,3 раза. Повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и ЛДГ свидетельствовало о повреждении целостности клеток, развитии цитолитического синдрома. При этом наблюдалось снижение в сыворотке крови экспериментальных животных концентрации холинэстеразы и уровня общего белка (в 1,5 раза). Вместе с тем, активность ЩФ, уровни билирубина и мочевины оставались без значимых изменений.

При макроскопическом исследовании печень подопытных крыс была бледная, рыхлая, с оливковым оттенком и наличием вкраплений. При этом масса органа соответствовала результатам в контрольной группе.

Гистологическое исследование образцов печени экспериментальной группы показало, что балочное строение сохранено лишь в половине исследуемых случаев. Дистрофические изменения гепатоцитов выявлены во всех исследуемых образцах. В 30% случаев выявлялась деформация центральных вен за счет расширения перицентральных синусоидальных капилляров с преобладанием слабой степени расширения.

Паренхиматозная жировая дистрофия печени присутствовала в 44% случаев. Выявлялось ожирение с некробиозом гепатоцитов, и ожирение с мезенхимально-клеточной реакцией без перестройки дольковых структур печени. Превалировала мелкокапельная и крупнокапельная жировая дистрофия, определяющаяся в 75 и 25% случаев, соответственно.

Выводы

По совокупности результатов биохимических и гистологических исследований можно сделать вывод о том, что 4-х дневное внутрибрюшинное введение беременным крысам (на 15–18 день беременности) препарата Тритон WR-1339 в дозе 300 мг/кг приводит к токсическому поражению печени по типу ОЖГ.

Таким образом, проведенные исследования позволили получить новый способ моделирования ОЖГБ, наиболее приближенный к клиническому течению заболевания, подтвержденный морфологическим анализом печени и биохимическими показателями крови. Данная модель может быть использована для проведения скрининга фармакологических средств, обладающих гепатотропной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. Hepatology. 2008; 47(3): 1067-1076.

2. Изменение токсичности и иммунотоксичности тетрахлорметана и карбофоса под влиянием 2,4,5-трифенил-4Н-селенопирана и их связь с Р-450-зависимой монооксигеназной системой / П.Ф. Забродский, Б.И. Древко, В.Г. Мандыч и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2008; 6: 42-44.

3. Хильчук, М.А. Состояние системы про-/антиоксиданты и активность пищеварительных протеиназ у крыс при острой интоксикации четыреххлористым углеродом до и после коррекции растительными маслами / М.А. Хильчук, Е.Е. Есауленко, И.М. Быков // Медицинские науки, 2013; 1: 567-573.

4. Эффективность применения препарата Прогепар при эксперементальном повреждении печени алкоголем и парацетамолом: биохимия и гистология / В.И. Демидов, О.А. Назаренко, Е.Ю. Егорова и др. // Фарматека, 2011; 2: 1-8.

SUMMARY

MODELING OF ACUTE FATTY LIVER OF PREGNANCY RATS

Polyanskih L.S., researcher,
Balashova N.N., assistant researcher
D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; 3, Mendeleyevskaya Line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation

The article describes a method for modeling of acute fatty liver in pregnant female rats by introducing cellular detergent Triton WR-1339. A new model of hepatic pathology can be used to screen both the newly synthesized and well-known pharmacological agents having hepatotropic activity.

Keywords: acute fatty liver, hepatic disease modeling, pregnancy.

REFERENCES

1. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. Hepatology. 2008; 47(3): 1067-1076.

2. Changing the toxicity and immunotoxicity of carbon tetrachloride and malathion by the influence of 2,4,5-triphenyl-4H-selenopirana and their link with P-450-dependent monooxygenase system / P.F. Zabrodsky, B.I. Drevko, V.G. Mandych et al. Experimental and clinical pharmacology, 2008; 6: 42-44.

3. Hilchuk, M.A .Status of pro- / anti-oxidants and activity of digestive proteases in rats with acute intoxication with carbon tetrachloride before and after correction of vegetable oils. M.A. Hilchuk, E.E Esaulenko, I.M Bykov. Medical sciences, 2013; 1: 567-573.

4. The effectiveness of an experimental drug Progepar when the liver is damaged by alcohol and paracetamol: biochemistry and histology. V.I. Demidov, O.A. Nazarenko, E.Y. Egorova et al. Farmateka, 2011; 2: 1-8.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА И СОКА ОЧИТКА БОЛЬШОГО SEDUM MAXIMUM (L.) HOFFM.

Пластун В.О., аспирант 4-го года обучения;
Приходько В.В., студ. 5 курса
Руководители: **Дурнова Н.А.**, докт. биол. наук, проф.;
Райкова С.В., канд. мед. наук, доц.
Саратовский государственный медицинский университет,
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, Российская Федерация

***E-mail**:* sly.eyes@yandex.ru

Исследованы антимикробные свойства водного раствора спиртового экстракта и сока очитка большого (о. большого). Установлено антимикробное действие водного раствора спиртового экстракта о. большого на исследуемые штаммы микроорганизмов *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) экстракта для обеих культур оставила 6,2 мг/мл. Выявлено отсутствие у сока изучаемой активности.

***Ключевые слова:** трава очитка, антимикробная активность, экстракция.*

Нерациональное применение антибактериальных препаратов ведет к возникновению антибиотикорезистентности, а также сужению спектра лекарственных средств, обладающих эффективностью при лечении инфекционных заболеваний [1,2]. В связи с этим актуальными являются поиск и разработка новых препаратов, содержащих в своем составе компоненты растительного происхождения, обладающие антимикробной активностью [3].

Экспериментальная часть

Для изучения антимикробной активности из травы о. большого был получен сок, а также спиртовой экстракт, приготовленный по методике [4].

Для получения сока использовали свежесобранные надземные части о. большого. Растительное сырье измельчали, сок процеживали через марлю, остаток отжимали, жмых отбрасывали. До момента использования в эксперименте полученный сок хранили в замороженном виде при температуре -15ºС. Перед проведением работы сок размораживали при температуре 20°С.

В качестве сырья для приготовления экстракта использовали измельченную и фиксированную в 95% этиловом спирте надземную часть растений, собранную в фазу цветения августе 2015 года. Для получения исследуемого экстракта навеску сырья массой 10 г измельчали в ступке, помещали в круглодонную колбу, заливали экстрагентом в соотношении 1:4 и нагревали на кипящей водяной бане. В качестве экстрагента использовали 95% этиловый спирт. Экстракцию длительностью 30 минут проводили дважды. Полученное извлечение упаривали на водяной бане при температуре 50°С. Из полученного сухого остатка готовили водный раствор.

В качестве тест-культур использовали *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27835. Наличие противомикробного эффекта определяли методом двукратных серийных разведений в среде Мюллер-Хинтона.

Разведения сока о. большого использовались в соотношениях 1:10, 1:20, 1:40 и 1:80.

Для приготовления серийных разведений экстрактивных веществ использовали рабочий раствор, полученный путем разведения сухого остатка экстрактивных веществ дистиллированной водой из расчета 100 мг/мл. Из рабочего раствора готовили ряд последовательных разведений, концентрации экстрактивных веществ в растворах составляли от 25 до 0,7 мг в 1 мл питательной среды. Суточные культуры тестируемых штаммов суспензировали в стерильном физиологическом растворе, доводя концентрацию микроорганизмов до 3×10^8 КОЕ/мл (по стандарту мутности McFarland 1), затем доводили концентрацию бактерий до 2×10^6 КОЕ/мл. Бактериальную взвесь в количестве 0,1 мл вносили в каждую пробирку. Для контроля высевали тестируемые культуры микроорганизмов без добавления экстракта. Инкубацию посевов осуществляли при температуре 37º С в течение 24 ч в термостате. По наличию роста бактерий или его отсутствию отмечали результаты опыта. Для более полной оценки антимикробной активности производи-

ли высевы на плотные питательные среды из пробирок, содержащих экстрактивные вещества в концентрации, принятой за МПК. Эффект антимикробного действия оценивали по процентному соотношению количества колоний выросших на чашках с высевами из опытных пробирок в сравнении с контролем.

Во всех опытных пробирках с соком о. большого наблюдался бактериальный рост, что возможно связано с загрязнением микроорганизмами растительного сырья при сборе, а соответственно и обсемененностью приготовленного сока.

Установлено антимикробное действие водного раствора спиртового экстракта о. большого на оба исследуемых штамма микроорганизмов. МПК экстракта для этих культур в отношении как *S. aureus*, так и *P. aeruginosa* составила 6,2 мг/мл. При этом наблюдалось полное подавление роста *S. aureus,* количество колоний *P. aeruginosa* снижалось на 63,3% в сравнении с контролем, что можно расценивать как оказываемое бактериостатическое действие.

Использование сока в качестве антимикробного средства представляется неэффективным в отличие от спиртового экстракта, так как во время его приготовления растительное сырье обеззараживается экстрагентом.

Выводы

1. Исследуемый образец сока травы о. большого не проявляет антимикробного действия в отношении *S. aureus* и *P. aeruginosa.*

2. Водный раствор спиртового экстракта травы о. большого обладает антимикробной активностью в отношении *S. aureus* и *P. aeruginosa.* МПК экстракта для обех культур составила 6,2 мг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунов В.А. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и эффекты комбинаций антибиотиков in vitro // Медицинский журнал: научно-практический рецензируемый журнал, 2007; 4: 51-53.

2. Мамонова И.А., Бабушкина И.В. Экспериментальное исследование антибактериального действия наночастиц никеля на клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa* // Фундаментальные исследования, 2012; 2: 174-178.

3. Fair R.J., Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. Perspectives in Medicinal Chemistry, 2014; 6: 25–64.

4. Пластун В.О., Райкова С.В., Дурнова Н.А. и др. Изучение антимикробной активности экстрактов очитков (*Sedum maximum* (L.) Hoffm., *S. telephium* L.) // Саратовский научно-медицинский журнал, 2013; 9 (4): 640-643.

SUMMARY

RESEARCH OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PLANT EXTRACTS STONECROPS LARGE (SEDUM MAXIMUM (L.) HOFFM

Plastun V.O., postgraduate student of the 4th year
Prikhodko V.V., 5th year student
Saratov State Medical University;
112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012 Russian Federation

Antimicrobial properties of stonecrop herb juice and aqueous alcoholic extract were researched. Antimicrobial action of big stonecrop aqueous alcoholic extract on the studied microorganism strains of S. aureus and P. aeruginosa was established. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the extract for both cultures was 6.2 mg /ml. The juice showed lack of antimicrobial activity.

Keywords: stonecrop herb, antimicrobial activity, extraction.

REFERENCES

1. Gorbunov V.A. Antibiotic resistance of clinical strains of Pseudomonas aeruginosa and the effects of combinations of antibiotics in vitro // Medical Journal: scientific-practical and peer-reviewed journal, 2007; 4: 51-53.

2. Mamonov I.A., Babushkin I.V. Experimental study of the antibacterial action of nanoparticles of nickel on the clinical strains of Pseudomonas aeruginosa // Basic Research., 2012; 2: 174-178.

3. Fair R.J., Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. Perspectives in Medicinal Chemistry, 2014; 6: 25–64.

4. Plastun V.O., Raikov S.V., Durnova N.A. et al. Study of antimicrobial activity of extracts stonecrops (Sedum maximum (L.) Hoffm., S. telephium L.) // Saratov Journal of Medical Scientific, 2013; 9 (4): 640-643.

СУБСТРАТНЫЕ АНТИГИПОКСАНТЫ В ПОВЫШЕНИИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

Радько С.В., аспирант 2-го года обучения
Руководитель: **Оковитый С.В.**, докт. мед. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

***E-mail**:* stepan.radko@pharminnotech.com

Важным компонентом снижения физической и умственной работоспособности является развитие энергодефицита в процессе работы. Многообещающим направлением коррекции нарушений умственной и физической работоспособности, является применение фармакологических средств, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот. Одним из наиболее перспективных средств такого типа является янтарная кислота (ЯК), окисление которой в эндогенных условиях является физиологическим приспособительным механизмом, благодаря которому повышается устойчивость организма к недостатку кислорода.

Ключевые слова: *янтарная кислота, сукцинат, физическая работоспособность*.

Возникающий во время работы избыток ЯК может играть важную роль в обеспечении процессов восстановления после окончания физической нагрузки. Расход накопившейся ЯК наиболее интенсивен в течении первого получаса отдыха, когда имеет место усиления синтеза креатина фосфата и выведение молочной кислоты. Возрастание концентрации янтарной кислоты отмечается через час после завершения нагрузки, одновременно с суперкомпенсаций содержания креатинфосфата и гликогена [2].

Большой интерес представляет потенцирующая активность янтарной кислоты, добавляемой к различным традиционно применяемым препаратам для увеличения их антигипоксического действия. Так, при исследования совместного действия ЯК и цитохрома С на явления энергодефицита в клетках при недостаточности снабжения кислородом, у животных, получавших комбинацию, было выявлено повышение содержания гликогена и АТФ (на 25%), отсутствие изменений активности глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижение уровня лактата на 17,7% по сравнению с контролем. У группы, не получавшей препарат, было отмечено повышение активности Г6ФДГ и ЛДГ (соответственно на 146% и 113%), лактата – на 216% относительно контроля, в то время как содержание АТФ было на 16.8% ниже [7].

Антигипоксическая активность ЯК является давно и хорошо изученной. Однако, антигипоксический эффект сукцината может быть связан не только с активацией суцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной цепи митохондрий – цитохромоксидазы [Сыренский 2008]. Интересной в терапевтическом плане представляется потенциальная буферная активность натриевых солей янтарной кислоты. Именно способность сукцината к внутриклеточному окислению с заменой одной молекулы водорода на натрий с образованием бикарбоната может быть уникальной с точки зрения возможностей купирования внутриклеточного метаболического ацидоза – одного из серьезнейших последствий перенесенной гипоксии практически любой этиологии [1, 3, 5, 6, 8, 9].

ЯК, будучи универсальным внутриклеточным метаболитом, широко участвует в обменных реакциях организма, что позволяет широко применять ее для регуляции физиологического состояния спортсменов. Путем улучшения реологических свойств крови, увеличению содержания эритроцитов, ЯК стимулирует процесс поступления кислорода в клетки и кровоснобжения тканей в целом. За счет своих актопротекторных и адаптогенных свойств ЯК облегчает стресс, восстанавливает энергообмен, нормализует процесс образования новых клеток, обладает общеукрепляющими и восстанавливающими свойствами. Она используется для профилакти-

ки синдрома эндогенной интоксикации, состояния пониженной иммунологической реактивности и формирования статуса повышенной резистентности организма к различным неблагоприятным факторам.

Все это позволяет рассматривать ЯК как перспективный препарат в спортивной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк), 2005.

2. Кондрашова М.Н. , Чаговец Н.Р. Янтарная кислота в скелетных мышцах при интенсивной деятельности и в период отдыха. // Доклады АН СССР. – 1971. – С. 243-246.

3. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – Пущино, 2001. – С. 56-69.

4. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического поражения. // Рос. физиол. журнал им. Сеченова. – 2008. – Т.94. – №10. – С. 1171-1180.

5. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Теплов В.М., Смирнов Д.Б., Кырнышев А.Г. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 170. – № 6. – С. 93-97.

6. Davenport A., Will E.J., Davison A.M. Hyperlactatemia and metabolic acidosis during hemofiltration using lactate buffered fluids // Nephron. – 1991. – Vol. 59. – №3. – P. 461-465.

7. Kostnikova I.V., Ovchinnikov I.V. The effect of succinate combined with cyt chrome C on postischemic disorders in the skeletal muscle of the extremities// Eksp Klin Farmakol. – 1995. – Vol. 58. – №2. – P.42-43.

8. Oh M.S., Uribarri J., Del Monte M.L., Heneghan W.F., Kee C.S., Friedman E.A. Carroll H.J. A mechanism of hypoxemia during hemodialysis Consumption of CO2 in metabolism of acetate.// Am. J. Nephrol. – 1985. – Vol. 5. – №5. – P. 366-371.

9. Zander R. Physiology and clinical aspects of the extracellular bicarbonate pool: plea for cognizant use of HCO3// Infusionsther. Transfusionsmed. – 1993. – Vol. 20. – №5. – 217-235.

SUMMARY

THE SUBSTRATE ANTIHYPOXANTS IN INCREASING OF PHYSICAL PERFORMANCE

Radko S.B. , 2nd year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

An important component of reducing the physical and mental health is the development of the energy deficit in time. A promising direction of correction of disorders of mental and physical performance is the use of pharmacological agents that contain citric acid cycle intermediates. One of the most promising means of this type is succinic acid (SA). Oxidation of SA by endogenous physiological system is the adaptive mechanism, which increases the body's resistance to lack of oxygen.

Keywords: succinic acid, succinate, physical efficiency.

REFERENCES

1. Afanasyev V.V. Clinical Pharmacology reamberin (essay), 2005.

2. Kondrashov M.N., Chagovets N.R. Succinic acid in skeletal muscle during intense activity and rest period. // Reports of the USSR Academy of Sciences. – 1971. – S. 243-246.

3. Lukyanova L.D. Hypoxia pathologies. Molecular mechanisms and principles of correction // perfluororganic compounds in biology and meditsine.- Pushchino, 2001. – P. 56-69.

4. Syrensky A.V., Galagudza M.M., Egorova E.I. Effect of changes in metabolic and antioxidant status of myocardial ischemia on the severity of his injury. // Ros Fiziol magazine named Sechenov. – 2008 – T. 94. – № 10. – C. 1171-1180.

5. Shah B.N., Lapshin V.N., Teplov V.M., Smirnov D.B., Kyrnyshev A.G. Mechanisms of development of multiple organ failure in shock genicity injury: a clinical approach to the problem // Vestn. Surgery. II Grekov. – 2011. – № 6. – T. 170. – P. 93-97.

6. Davenport A., Will E.J., Davison A.M. Hyperlactatemia and metabolic acidosis during hemofiltration using lactate buffered fluids // Nephron. – 1991. – Vol. 59. – №3. – P. 461-465.

7. Kostnikova I.V., Ovchinnikov I.V. The effect of succinate combined with cyt chrome C on postischemic disorders in the skeletal muscle of the extremities// Eksp Klin Farmakol. – 1995. – Vol. 58. – №2. – P.42-43.

8. Oh M.S., Uribarri J., Del Monte M.L., Heneghan W.F., Kee C.S., Friedman E.A. Carroll H.J. A mechanism of hypoxemia during hemodialysis Consumption of CO2 in metabolism of acetate // Am. J. Nephrol. – 1985. – Vol. 5. – №5. – P. 366-371.

9. Zander R. Physiology and clinical aspects of the extracellular bicarbonate pool: plea for cognizant use of HCO3// Infusionsther. Transfusionsmed. – 1993. – Vol. 20. – №5. – P. 217-235.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО СУБСТРАТОВ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И АМИНОЭТАНОЛА НА СКОРОСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Регеза И.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Радько С.В.**, ассист.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

***E-mail**:* irina.regeza@pharminnotech.com

Высокоскоростные движения осуществляются за счет быстрых мышечных волокон, которые так же называются гликолитическими. Пируват, образующийся в конце гликолитического пути, включается в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), обеспечивающий образование АТФ, необходимого для интенсивной мышечной деятельности. Это позволяет рассматривать интермедиаты ЦТК в качестве перспективного средства для повышения скоростных характеристик и улучшения тренировочных результатов.

***Ключевые слова**: субстраты ЦТК, аминоэтанол, физическая работоспособность, скоростные характеристики*.

Быстрые, или белые, мышечные волокна используют анаэробный (бескислородный) метаболизм при производстве энергии для сокращения. Они выполняют высокоскоростные движения, которые характеризуются большой или взрывной силой, однако утомляются они значительно раньше, чем медленные. И те и другие типы клеток производят примерно одинаковое количество работы за одно сокращение, но белые клетки делают это значительно быстрее [1].

Система анаэробного гликолиза обеспечивает непрерывный синтез АТФ в течении нескольких минут (60-180 сек), когда кислород, необходимый для аэробного метаболизма, отсутствует в активных мышцах. Такая ситуация возникает на старте, когда необходимо некоторое время, что бы сердечно-сосудистая система включилась в работу на полную мощность и доставила насыщенную кислородом кровь к работающим клеткам.

Экспериментальная часть

В исследовании используются мыши самцы C57BL. Животные разделяются на три группы, по 6-8 животных в каждой. Плавание осуществляется в специальном плавательном бассейне длинной 1,8 м, шириной 15 см и высотой 30 см. Бассейн заполняется на половину своей глубины десатурированной водой температуры 22-24ºС (десатурацию воды проводится путем предварительного отстаивания воды в течение суток).

Не менее чем за 2 часа до исследования животные лишаются корма и воды. Проводится взвешивание животного, и затем к хвосту, в области крестца, фиксируется утяжеляющий груз, составляющий 18% от массы тела животного. Каждое животное в группе осуществляет 8 заплывов с перерывом 40 секунд между ними, далее животное извлекается из бассейна, обсушивается мягкой тканью и помещается в стандартную клетку. Тренировки проводятся один раз в день, пять дней в неделю, в течение четырех недель.

В протоколе исследования для каждого животного фиксируется его масса, масса груза утяжеления и продолжительность каждого заплыва.

Вывод

Данная методика позволяет оценивать действие препаратов на тренировочный процесс в динамике. Измерение скорости плавания в начале и в конце тренировочного цикла позволяет делать сравнительную характеристику влияния исследуемых веществ на данный показатель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferraro E. et al. Exercise-Induced Skeletal Muscle Remodeling and Metabolic Adaptation: Redox Signaling and Role of Autophagy // Antioxidants & redox signaling, 2014; V.21 (1): 154-176.

SUMMARY

EFFECT OF DERIVATIVE OF SUBSTRATES CITRIC ACID CYCLE AND AMINOETHANOL ON SPEED PERFORMANCE

Regeza I.A., 3rd year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

High-speed movements are carried by fast-twitch muscle fibers, which are also called glycolytic. Pyruvate, formed in the end of the glycolytic pathway,is involved in the citric acid cycle (TCA), which provides the formation of ATP, needed for intensive muscular activity. This allows us to consider intermediates of the TCA cycle as a promising means to improve speed performance and improve training results.

Keywords: TCA substrates, aminoethanol, physical performance, speed characteristics.

REFERENCES

1. Ferraro E. et al.Exercise-Induced Skeletal Muscle Remodeling and Metabolic Adaptation: Redox Signaling and Role of Autophagy // Antioxidants & redox signaling, 2014; V.21 (1): 154-176.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Саидкаримова Н.Б., магистрант 1 курса

Руководитель: **Юнусходжаев А.Н.**, докт. фарм. наук., проф.

Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: nodira_botirovna@mail.ru

В статье проведены результаты изучения возможности использования Рамановской спектроскопии в анализе дротаверина гидрохлорида. Анализы проводили на приборе Рамановской спектрометрии, производство США, компании «Enhanced Spectroscopy», марки «R532». На базе полученных результатов разработана электронная база данных для дротаверина гидрохлорида.

Ключевые слова: *Рамановская спектроскопия, дротаверина гидрохлорид, комбинационное рассеяние света(КР-спектр).*

В настоящее время перспективным направлением фармацевтической практике является использование Рамановской спектроскопии. Рамановская спектроскопия или спектроскопия комбинационного рассеяния (КР)– спектроскопический метод изучения колебательных, вращательных и иных низкочастотных мод исследуемого вещества в интервале от 100 до 4000 $см^{-1}$, основанный на явлении неупругого (комбинационного, Рамановского) рассеяния монохроматического света в видимом, ближнем УФ или ближнем ИК диапазонах.

Преимуществом Рамановской спектрометрии является возможность проведения анализа материалов исследуемых образцов без предварительного их разрушения (растворения, концентрирования), быстрота

анализа и других предшествующих анализу операций, например, вскрытия упаковки, высокая воспроизводимость результатов, надежность регистрации спектров в условиях складских и производственных помещений, удобность транспортировки и быстра перехода к измерениям. Конструкция прибора позволяет снимать Рамановские спектры не только твердого образца (поверхности или вкрапления на глубине образца), но и порошков, жидкостей в прозрачной и полупрозрачной таре (герметичные пакеты, прозрачные и полупрозрачные бутылки, флаконы, ампулы). Регистрация спектра занимает не более нескольких секунд [1-4].

На сегоднешний день Рамановская спектроскопия с успехом применяется: в материаловедении для исследования любых типов неорганических и органических материалов, в нанотехнологиях для исследования любых типов наноструктур, в геммологии, минералогии для изучения драгоценных камней, минералов, в органической химии для изучения механизмов реакций и характеризации продуктов синтеза, при разработке и контроле различных производственных процессов, при проведении криминалистической и таможенной экспертиз, в косметологии для оценки эффективности косметических средств, в биологии для изучения культур микроорганизмов, клеточных культур, тканей и природных волокон, а также в фармацевтике при разработке и контроле производства таблетированных форм и кремов [5].

В Узбекистане Рамановская спектрометрия находится на стадии освоения и развития и пока не является фармакопейным методом. В рамках реализации идеи международной гармонизации методов анализа, внедрение Рамановской спектрометрии в систему контроля качества ЛС является актуальной и перспективной задачей.

Цель работы – разработать новые методики для оценки показателей качества лекарственных средств на основе Рамановской спектрометрии и обосновать необходимость его внедрения в практику фармацевтического анализа.

Экспериментальная часть

Для получения КР-спектров использовали прибор Рамановский спектрометр, производства США компании «Enhanced Spectroscopy», марки «R532». Технические характеристики прибора: спектральный диапазон от 100 до 6000 $см^{-1}$, разрешение 5-8 $см^{-1}$, входная щель размером 20-30 мкм, голографическая дифракционная решетка 1800 штрихов/мм, набор высокоэффективных селективных и отрезающих фильтров, а также 50 мВт одномодовый лазер с длиной волны 532 нм. Измерение производили при комнатной температуре.

В качестве объекта анализа были выбраны таблетки дротаверина гидрохлорида. Для изучения спектра лекарственного средства проводили анализ с его стандартным образцом (RA Chem Pharma LTD. India). Данные с устройства передаются на компьютер через USB порт.

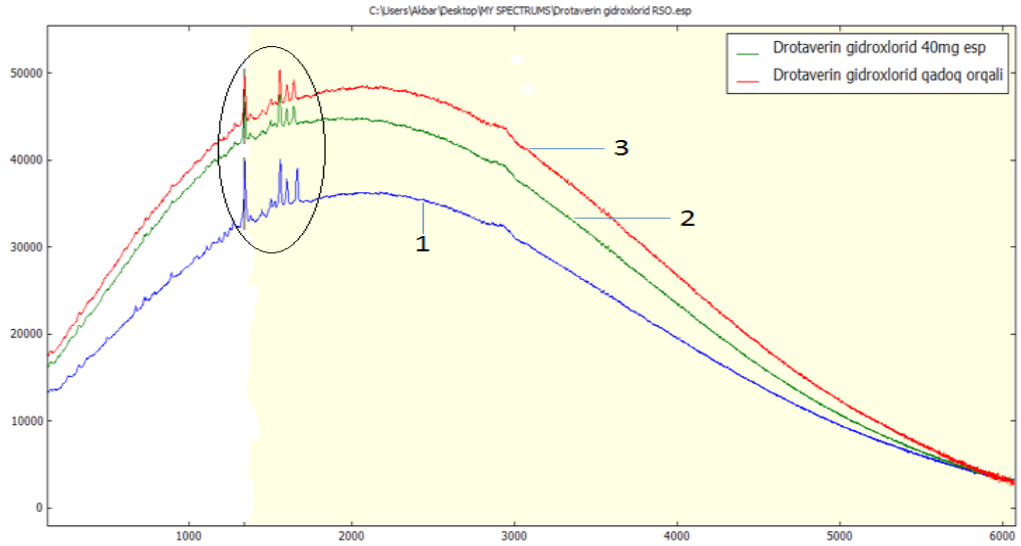


Рис. 1. Рамановский спектр дротаверина гидрохлорида:
1 – спектр стандартного образца, 2 – спектр таблетки, 3 – спектр таблетки в контурной ячейковой упаковке

Из полученных спектров (рис. 1) видно, что КР-спектр таблетки дротаверина гидрохлорида и в упаковочным материале имеет 3 в характерным для его пика(1344, 1563, 1606 $см^{-1}$) в той же области, что и стандартный КР-спектр дротаверина гидрохлорида.

Вывод

Впервые получены Рамановские спектры стандартного образца дротаверина гидрохлорида. Установлено, что в КР-спектре таблеток дротаверина гидрохлорида присутствуют пики, характерные для его стандартного образца. Полученные данные могут быть использована в фармацевтической промышленности для проверки процесса очистка оборудования при производстве дротаверина гидрохлорида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркин А. В. Возможности спектроскопии комбинационного рассеяния применительно к анализу наноструктурированных объектов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. – Саратов. – 2013. – 19 с.

2. Никитин П.А., Панина Л.К. Рамановская спектроскопия в диагностике деструкции микромицетами старинной бумаги. Проблема медицинской микологии. – 2011. – 13. – № 2. – 94 с.

3. Соркина А.А., Голубева И.С., Смирнова Н.С. Использование Рамановский спектроскопии для идентификации сырья и настоя корней Алтея. Фармация. – Москва, 2009. – С.10-12.

4. www.intertech-corp.ru

5. http://www.enspectr.com/

SUMMARY

USE OF RAMAN SPECTROSCOPY TO IDENTIFY THE DROTAVERIN HYDROCHLORIDE

Saidkarimova N.B., 1st year postgraduate
The Tashkent pharmaceutical institute;
45, Aybek St., Tashkent, 100015, Republic of Uzbekistan

The first was derived Raman spectrum of a standard sample drotaverine hydrochloride. It was found that the Raman spectrum of the tablets drotaverine hydrochloride are present peaks characteristic of the standard sample. Results of the research indicated that the obtained spectrums can use for identification of drotaverine hydrochloride.

***Keywords*:** Raman spectroscopy, drotaverine hydrochloride, Raman scattering.

REFERENCES

1. Markin A.V. Capabilities of Raman spectroscopy applied to the analysis of nanostructured objects. Abstract of dissertation for the degree of candidate of chemical science. – Saratov, 2013. – 19 p.

2. Nikitin P.A., Panina L.K. Raman spectroscopy in the diagnosis of destruction micromycets in old papers. The problem of medical mycology. – 2011. – 13. – № 2. – 94 с.

3. Sorkin A.A., Golubeva I.S., Smirnova N.S. Using Raman spectroscopy to identify the raw materials and the infusion of the roots of Althea. Pharmacy. – Moscow, 2009. – P. 10-12.

4. www.intertech-corp.ru

5.http://www.enspectr.com/

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В СТАЦИОНАРАХ Г. ДУШАНБЕ

Сангинова Н.С., ассистент
Руководитель: **Савченкова Л.В.,** докт. мед. наук, проф.
Таджикский национальный университет,
Душанбе, просп. Рудаки, 17, Республика Таджикистан

***E-mail**: slv.05@mail.ru*

Проведен фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в стационарах г. Душанбе. Было установлено, что антибактериальная терапия данной категории больных, не всегда соответствует современным рекомендациям и часто проводится с использованием тактики выбора ЛС без доказанной эффективности при лечении внебольничной пневмонии, что диктует необходимость проведения образовательных программ во всех специализированных отделениях.

Ключевые слова: *фармакоэпидемиологический анализ, внебольничная пневмония, антибактериальная терапия.*

На сегодняшний день внебольничная пневмония занимает одно из ведущих мест по частоте и тяжести в структуре заболеваемости болезнями органов дыхания во многих развитых странах мира. Согласно статистике ВОЗ, пневмония входит в список 10 самых распространенных причин смерти во всем мире. В 2012 г. пневмония стала причиной смерти 3,1 млн. людей. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, распространенность пневмоний среди взрослого населения России составляет 5-8 на 1000 человек [1]. В США ежегодно регистрируется 2-3 млн. случаев внебольничной пневмонии, по поводу которой совершается около 10 млн. врачебных визитов в год. При этом общие затраты, направленные на лечение внебольничной пневмонии, составляют в США около 10 млрд. долларов в год. В Европе ежегодно на лечение пневмонии тратится 10,1 млрд. евро [2]. В Республике Таджикистан заболеваемость органов дыхания, и в первую очередь пневмонии, по обращаемости занимает первое место в структуре патологии.

Несмотря на наличие большого количества антибактериальных препаратов разных классов, за последние годы во всех развитых странах мира наблюдается отчетливая тенденция к увеличению смертности от пневмонии [3, 4]. Так, по данным многочисленных исследований, летальность при внебольничной пневмонии в среднем составляет 1-5%, а у пациентов высокой степени риска может достигать 20-25%, что в определенной степени связано с ростом резистентности основных возбудителей заболевания к антибактериальным препаратам [5, 6].

В последние годы в России проведен ряд фармакоэпидемиологических исследований лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях и в условиях стационара [2]. Эти исследования выявили проблему нерационального использования лекарственных средств (ЛС), в частности полипрагмазию и высокую частоту назначения антибактериальных средств, не входящих в современные рекомендации.

В Республике Таджикистан исследования такого рода не проводились. В связи с этим, представляется актуальным проведение фармакоэпидемиологических исследований лечения внебольничной пневмонии для формирования представления о локальных особенностях возбудителей пневмонии и уровня их резистентности к антибактериальным препаратам, о применяемых схемах лечения данного заболевания в реальной практике, определения их соответствия современным стандартам рациональной антибактериальной терапии внебольничной пневмонии.

Экспериментальная часть

Для фармакоэпидемиологического анализа лечения внебольничной пневмонии проведена ретроспективная экспертиза 61 истории болезни пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, находившихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях г. Душанбе в 2015 году. Диагноз внебольничной пневмонии во всех случаях был выставлен в случае развития острого заболевания, возникшего во внебольничных условиях и соответствующего критериям диагноза «Внебольничная пневмония».

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с рекомендациями S.A. Glantz и с использованием прикладных программ STATISTIC A v. 6.0 for Windows, разработки StatSoft, Inc.

При проведении анализа 61 истории болезни пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, находившихся на стационарном лечении, выявлено, что мужчины составили 42,6%, женщины – 57,4% (26 и 35 человек соответственно). Возраст пациентов колебался от 18 до 81 года, средний возраст составил 41,4 ± 1,5 лет. Сопутствующая патология отмечена у 18% госпитализированных пациентов. Наиболее часто имела место сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др.), встречались отдельные случаи гипотиреоза, цирроза печени, аденомы предстательной железы.

В дальнейшем была изучена частота назначения ЛС, в первую очередь антибактериальных препаратов. При анализе «стартовой» антибактериальной терапии выявлено, что в качестве монотерапии наиболее часто назначали цефалоспорины (76%), природные и полусинтетические пенициллины (16%) и фторхинолоны (8%), что не в полной мере соответствует современным рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии [1, 5]. Из препаратов группы цефалоспоринов использовали исключительно цефалоспорины III поколения (цефтриаксон – 97,8% и цефотаксим – 2,2% случаев). Препараты с низкой антипневмококковой активностью, ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин и офлоксацин) применялись у 8% больных, что нельзя считать научно обоснованным и целесообразным.

С позиции комплексного лечения внебольничной пневмонии изучили частоту назначения ЛС, относящихся к категории вспомогательных – отхаркивающих, противовоспалительных средств, антигистаминных и других групп ЛС. Результаты проведенных исследований показали, что при лечении внебольничной пневмонии в условиях стационара применяли 16 групп ЛС. Препараты для лечения заболеваний органов дыхания применяли у 86,9% пациентов. Из них противокашлевые и отхаркивающие средства назначали в 79,3% случаев, препараты для лечения бронхиальной астмы – у 20,75 % пациентов. Противовоспалительные препараты назначались 65,6% пациентов. При этом следует отметить, что нестероидные противовоспалительные средства (использовался исключительно диклофенак натрия) назначались в 60,5% случаев и в 5% случаев больные получали стероидные противовоспалительные средства (дексаметазон). Как известно, назначение нестероидных противовоспалительных средств является обоснованным только в виде коротких курсов, с целью достижения болеутоляющего либо жаропонижающего эффекта. Однако в ходе исследования была выявлена весьма длительная средняя продолжительность назначения диклофенака натрия (9,2±0,5 дня), что не позволяет отнести терапию препаратами этой группы к рациональным вариантам лечения внебольничной пневмонии.

Витамины были назначены почти в 13% случаев внебольничной пневмонии, из них подавляющее большинство получали витамины группы В и аскорбиновую кислоту. Антигистаминные препараты (дизолин и супрастин) были назначены 21,3% пациентов. Следует отметить, что выявленное назначение противовоспалительных средств, антигистаминных препаратов и витаминов у 20%-65% пациентов с внебольничной пневмонией подтверждает существование проблемы широкого назначения ЛС, не входящих в современные рекомендации и не влияющих на исходы лечения пневмонии при одновременном назначении с антибиотиками. В 36% случаев больным назначались гипотензивные средства различных групп (50% диуретики, 28% блокаторы кальциевых каналов и 22% ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), в 10% – антиагреганты, препараты метаболического типа действия, препараты калия, в 20% случаев назначались сердечные гликозиды, что было обусловлено наличием у пациентов сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы).

Таким образом, фармакоэпидемиологический анализ лечения ВП в условиях стационара показал, что антибактериальная терапия данной категории больных, не всегда соответствует современным рекомендациям и часто проводится с использованием тактики выбора ЛС без доказанной эффективности при лечении ВП, что диктует необходимость проведения образовательных программ во всех специализированных отделениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальникова, Р.С. Козлов [и др.]. – Москва, 2010. – 106 с.

2. Грищенко А.В. Фармакоэпидемиологический анализ эффективности антибиотикотерапии при повторных внебольничных пневмониях у военнослужащих по призыву / А.В. Грищенко, М.Н. Лебедева // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2013. – Vol.3, № 6. – P. 964-966.

Казанцев В.А. Антибактериальная терапия обострений нетяжелой хронической обструктивной болезни легких / В.А. Казанцев, И.А. Гучев // Пульмонология. – 2014. –№ 4. – С. 105-111.

3. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – summary / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // Clin Microbiol.infect. – 2011. – № 17 (6). – P. 1-24.

4. Сачек М.М. Внебольничные пневмонии: актуальные вопросы диагностики и антимикробной терапии / М.М. Сачек // Лечебное дело. – 2010. – №2. – С.47-55.

SUMMARY

**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS
OF ANTIBIOTIC THERAPY ACQUIRED PNEUMONIA IN HOSPITAL OF DUSHANBE**

Sanginova N.S., Assistant of the Department of Pharmacy
Tajik National University,
17, prosp. Rudaki, Dushanbe, Tajikistan

Spend pharmacoepidemiological analysis of the treatment of community-acquired pneumonia in hospitals of Dushanbe. It has been found that antibiotic treatment of these patients do not always correspond to the current guidelines, and are often carried out with the use of tactics choice drugs without proven, which dictates the need for educational programs in all specialized departments.

Keywords: pharmacoepidemiological analysis, community-acquired pneumonia, antibiotic therapy.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-НТ2А-АНТАГОНИСТА, СОЕДИНЕНИЯ РУ-31 С АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ, ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМАМИ ЦНС IN VIVO

**Семенова Ю.В., студ. 4 курса, Салихов Д.А., студ. 3 курса,
Караваева Т.В., студ. 3 курса, Морковина Я.В., аспирант 1 года обучения**
Руководитель: **Яковлев Д.С.**,канд. мед. наук, ст. препод.
Волгоградский государственный медицинский университет,
ГБУ Волгоградский медицинский научный центр
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

E-mail: zod.dr13@yandex.ru

Было изучено взаимодействие нового 5-HT_{2A}-антагониста, соединения РУ-31, с адренергической, дофаминовой и серотониновой системами in vivo. Было показано, что молекула РУ-31 является селективной в отношении серотониновых рецепторов и не проявляет выраженной активности в отношении адренергической и дофаминергической систем.

Ключевые слова: серотонин, бензимидазолы, 5-HT_{2A}, 5-ГТФ гиперкинез, галоперидоловая каталепсия, резерпиновая гипотермия.

В предыдущих исследованиях было выявлено соединение РУ-31, с высокой 5-HT_{2A}-антагонистической активностью [1, 4]. Учитывая схожесть химического строения и GPCR-опосредованной трансдукции сигнала серотонина, дофамина и норадреналина [2], а также литературные данные, указывающие на наличие у большинства известных 5-HT_{2A}-блокаторов сродства к дофамино- и адренорецепторам, стало актуальным исследовать возможность влияния РУ-31 на данные медиаторные системы, в рамках изучения его возможных механизмов действия в тестах in vivo.

Целью исследования являлось изучение взаимодействия нового 5-HT_{2A}-антагониста, соединения РУ-31, с адренергической, дофаминовой и серотониновой системами in vivo.

Экспериментальная часть

При изучении возможного влияния соединения РУ-31 на медиаторные системы in vivo использовались методики резерпиновой гипотермии, галоперидоловой каталепсии и 5-гидрокситриптофанового гиперкинеза [3].

Влияние соединения РУ-31 на адренергическую систему исследовалось в тесте резерпиновой гипотермии. В качестве индуктора использовался резерпин в дозе 2,5 мг/кг внутрибрюшинно. О влиянии на адренергическую систему активности судили по выраженности изменений эффекта резерпина (температуры тела) в опытной и получавшей соединение РУ-31 группах.

Взаимодействие соединения РУ-31 с дофаминергической системой исследовалось в тесте галоперидоловой каталепсии. В качестве индуктора использовался галоперидол в дозе 3 мг/кг, внутрибрюшинно.

Об уровне дофаминергической активности судили по выраженности изменения показателей каталепсии в опытной группе, получавшей соединение РУ-31, и контрольной группе.

Влияние соединения РУ-31 на серотониновую систему исследовалось в тесте 5-гидрокситриптофанового (5-ГТФ) гиперкинеза. В качестве индуктора использовался 5-ГТФ в дозе 300 мг/кг внутрибрюшинно. Об уровне серотонинергической активности судили по выраженности показателей гиперкинеза в опытной группе, получавшей соединение РУ-31, в сравнении с группой 5-ГТФ контроля.

При исследовании адреноблокирующей активности соединения РУ-31 статистически значимых различий между группой резерпинового контроля и опытной группой в тесте резерпиновой гипотермии зафиксировано не было, однако показатели обеих групп статистически значимо отличались от показателей группы интактного контроля (рис. 1).



** – изменение достоверно относителььно показателей интактного контроля, критерий Ньюмена-Кеулса ($p<0,05$)*

Рис. 1. Влияние соединения РУ-31 на показатели теста резерпиновая гипотермия.
Данные представленны в виде M±m

При статистической обработке данных по дофамино-блокирующей активности в тесте галоперидоловой каталепсии двухфакторным ANOVA, статистически значимое влияние в развитие эффекта галоперидола оказывал лишь фактор времени (p=0001). При этом достоверного изменения эффектов галоперидола на фоне перорального введения опытной группе соединения РУ-31 выявлено не было (рис. 2).

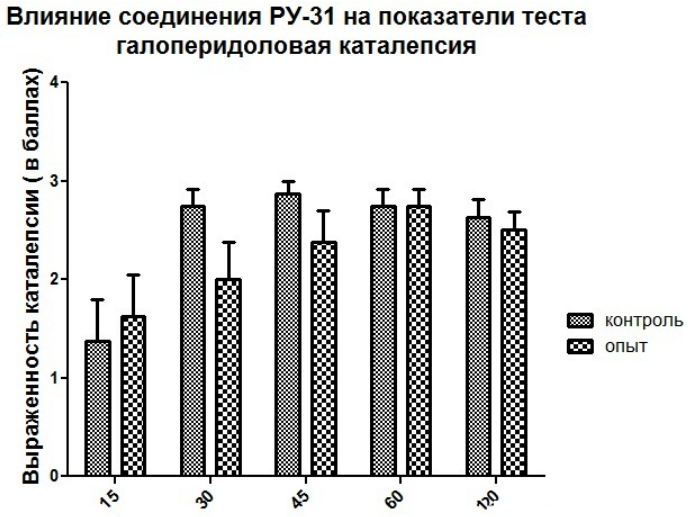
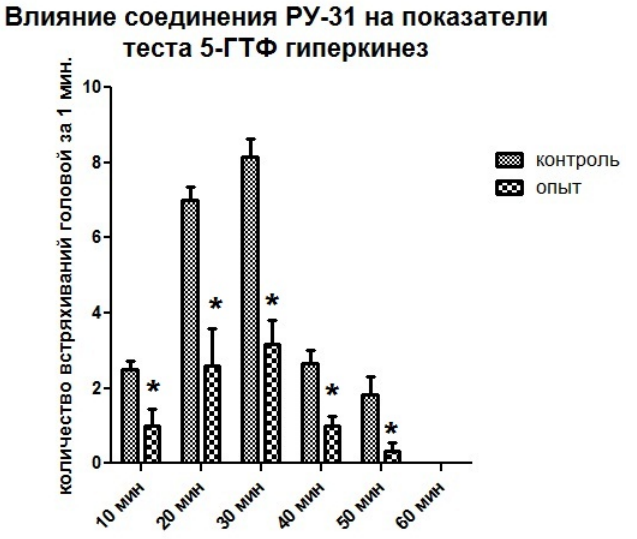


Рис. 2. Влияние соединения РУ-31 на показатели теста галоперидоловой каталепсии.
Данные представленны в виде M±m

Примечание: выраженность каталепсии оценивалась в баллах:

1 балл – передняя лапа слегка отводится и помещается на подставку высотой 3 см; 2 балла – крыса стоит на задних лапах, одна передняя помещена на подставку высотой 10 см; 3 балла – крыса стоит на передних лапах, одна задняя лапа помещена на подставку высотой 10 см.

При исследовании серотонин-блокирующей активности в тесте 5-ГТФ гиперкинеза были получены статистически значимые различия в показателях опытной группы по отношению к показателям группы контроля, что подтверждает выраженное влияние соединения РУ-31 на серотониновую систему (рис. 3).



** – изменение достоверно относительно показателей контроля, two-way ANOVA (p<0,05)*

Рис. 3. Влияние соединения РУ-31 на выраженность 5-ГТФ гиперкинеза. Данные представленны в виде M±m

Вывод

Таким образом, в ходе проведенных экспериментов было выявлено, что молекула РУ-31 является высокоактивной в отношении серотониновой системы и не оказывает влияния на адренергическую и дофаминовую системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент РФ на изобретение №2 465 901. Анисимова В.А., Минкин В.И., Спасов А.А., Яковлев Д.С., Петров В.И. Средства, проявляющие свойства антагонистов серотониновых 5-ht2a-рецепторов. Бюллетень изобретений №31 (2012).

2. IUPHAR/BPS Guide to pharmacology [Электронный ресурс] : база данных. – URL: http://www.iuphar-db.org/ (дата обращения: 27.01.2016).

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян и др. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 944.

4. Яковлев Д.С. 5-НТ2А-антагонистическая активность c2,n9-дизамещенных имидазо[1,2-a]бензимидазолов // Яковлев Д.С., Спасов А.А., Мальцев Д.В. и др. /Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета// издательство ВолгГМУ – 2015. – С. 54-56.

SUMMARY

THE INTERACTION OF 5-HT2A-ANTAGONIST, COMPOUND RU-31, WITH ADRENERGIC, DOPAMINERGIC AND SEROTONINERGIC CNS SYSTEMS IN VIVO

Semenova Yu.V., 4th year student, Salikhov D.A., 3rd year student, Karavaeva T.V., 3rd year student, Morkovina I.V., 1st year PhD student

Volgograd State Medical University,

Volgograd Medical Research Center 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131

This study is to estimate the influence of compound RU-31, a novel 5-HT2A-antagonist, on adrenergic, dopaminergic and serotoninergic systems in vivo. It was found that RU-31 molecule is selective to serotonin receptors and does not demonstrate adrenergic and dopaminergic activity.

Keywords: serotonin, benzimidazoles, 5-HT2A, 5-GTP-induced hyperkinesis, haloperidol-induced catalepsy, reserpine-induced hypothermia.

REFERENSES

1. Spasov A.A., Anisimova V.A., Yakovlev D.S., Petrov V.I., Minkhin V.I. Compounds, demonstrating the properties of antagonists of serotonin 5-HT2A-receptors. Bulletin of inventions. 2012. №23. Patent RF №2465901.

2. IUPHAR/BPS Guide to pharmacology [online resource] : database. – URL: http://www.iuphar-db.org/ (date of the application: 27.01.2016).

3. Guidelines for pre-clinical studies of medical agents. Part one / Mironov A.N., Butanyan N.D. et al. – M.: Griph and K,2012. – P. 944.

4. Yakovlev D.S., Spasov A.A., Maltsev D.V., 5-HT2A-antagonistic activity c2,n9-disubstituted imidazo[1,2-α]benzimidazoles // Faculty staff digest of articles of the scientific conference, dedicated to the 80th anniversary Volgograd State Medical University// Publishing office VolgGMU – 2015. – P. 54-56.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЕНОЛЬНЫХ И КОРИЧНЫХ КИСЛОТ В РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТАХ МЕТОДОМ ВЭЖХ МС

Сипкина Н.Ю., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Скорик Ю.А.**, докт. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

E-mail: nadya.sipkina@pharminnotech.com

Представлены условия хроматографического разделения и детектирования фенольных и коричных кислот с использованием обращённо-фазовой ВЭЖХ при одновременном детектировании с помощью спектрофотометрического и МС детекторов.

Ключевые слова: *высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, фенольные соединения, растительное сырье.*

В связи с многочисленностью и разнообразием форм фенольных соединений их идентификация, в таких сложных объектах как растительные экстракты, является сложной задачей, для решения которой иногда не достаточно применения только хроматографических методов со спектрофотометрическим детектированием.

Настоящая работа посвящена разработке условий хроматографического разделения и детектирования фенольных и коричных кислот в растительных экстрактах с помощью масс-спектрометрического детектора при ионизации методом распыления в электрическом поле.

Экспериментальная часть

Работа была выполнена на жидкостном хроматографе Flexar FX15 фирмы PerkinElmer (США), снабженным ультрафиолетовым (УФ) детектором и масс-спектрометрическим (МС) детектором SQ 300. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Kromasil C18 150 × 2.1 с размером частиц 3.5 мкм, объём введения пробы – 2 мкл, скорость потока подвижной фазы – 0.2 мл/мин, температура термостата колонок – 40°C. В качестве подвижной фазы использовали смесь 0.01%-ного водного раствора муравьиной кислоты и ацетонитрила. Элюирование проводили в градиентном режиме. Стандартные растворы готовили, используя чистые вещества с содержанием основного компонента не менее 99.0% [1]. Детектирование осуществляли с помощью УФ детектора при длине волны 276 нм и МС детектора при сканировании выбранных ионов. Источник ионизации – электроспрей, режим ионизации – отрицательный, газ-осушитель – азот, скорость газа-осушителя – 8 л/мин, температура газа-осушителя – 300°C. Напряжение на капилляре для каждого определяемого соединения подбирали экспериментально, диапазон напряжений – от -70 до -120 В [2, 3].

Хроматограмма стандартного раствора фенольных кислот, полученная в описанных условиях, представлена на рис. 1.

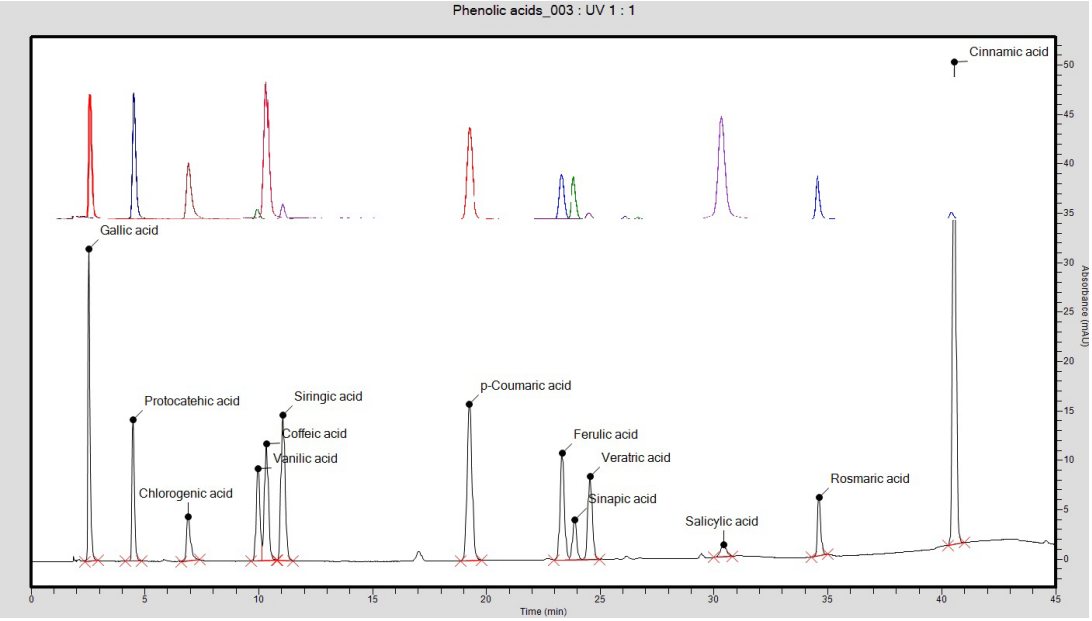


Рис. 1. Хроматограмма стандартного раствора 13-ти фенольных и коричных кислот с концентрацией 0,05 мкг/мл при одновременном детектировании с помощью УФ детектора при длине волны 276 нм и МС детектора в режиме выбранных ионов

При использовании вышеописанных условий анализировали сухой экстракт Астрагала коротколопастного, предоставленный кафедрой технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института. Хроматограмма раствора сухого экстракта Астрагала коротколопастного представлена на рис. 2. Одновременным детектированием с помощью УФ и МС детекторов были идентифицированы галловая, протокатеховая, ванилиновая, сиреневая, п-кумаровая, феруловая и салициловая кислоты. При этом из хроматограммы раствора сухого экстракта Астрагала коротколопастного видно, что для некоторых кислот чувствительность МС детектора при сканировании выбранных ионов много больше, чем чувствительность УФ детектора, что позволило обнаружить ранее неидентифицированную салициловую кислоту в данном экстракте [4].

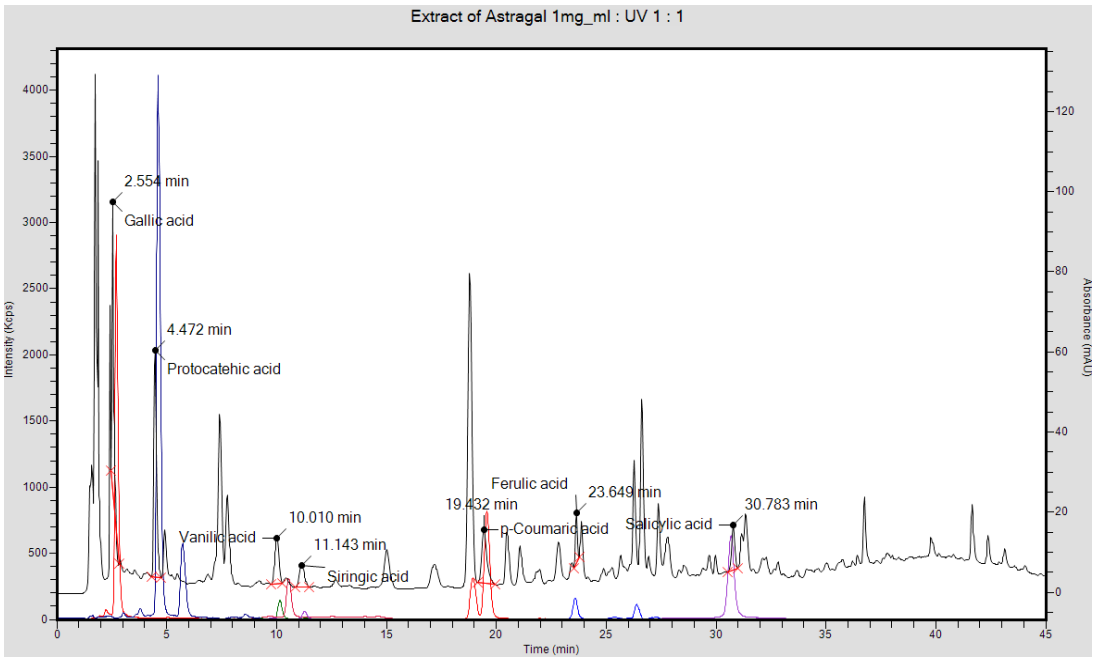


Рис. 2. Хроматограмма раствора сухого экстракта Астрагала коротколопастного при одновременном детектировании с помощью УФ детектора при длине волны 276 нм и МС детектора в режиме выбранных ионов

Вывод

Разработана методика хроматографического разделения и детектирования 13 фенольных и коричных кислот с помощью масс-спектрометрического детектора при ионизации методом распыления в электрическом поле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев К.С. Практическое руководство по жидкостной хроматографии. – М.: Техносфера, 2010. – 272 с.
2. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. – М.: Техносфера, 2015. – 704 с.
3. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия для анализа объектов окружающей среды. – М.: Техносфера, 2013. – 632 с.
4. Сипкина Н.Ю. Скорик Ю.А. Обнаружение и определение некоторых фенольных и коричных кислот в растительных экстрактах. Журнал аналитической химии. 2015; 70: 1224-1229.

SUMMARY

IDENTIFICATION OF PHENOLIC AND CINNAMIC ACIDS IN PLANT MATERIALS BY HPLC MS

Sipkina N. Yu., 3rd year PhD student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation

The conditions of chromatographic separation and detection of phenolic and cinnamic acids by HPLC with UV and MS detectors were presented.

Keywords: high-performance liquid chromatography, mass-spectrometry, phenolic compounds, plant materials.

REFERENCES

1. Sychev, K.S. A Practical guide to liquid chromatography. – M.: Technosphere, 2010. – 272 p.
2. Lebedev A.T. Mass-spectrometry in organic chemistry. – M.: Technosphere, 2015. – 704 p.
3. Lebedev A.T. Mass-spectrometry for the analysis of environmental objects. – M.: Technosphere, 2013. – 632 p.
4. Sipkina N.Yu., Skorik Yu.A. Detection and Determination of Some Phenolic and Cinnamic Acids in Plant Extracts. Journal of Analytical Chemistry. 2015; 70: 1224-1229.

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ БИЯДЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (II) С ТЕТРАЗОЛАМИ

Склянкина А.А., студ. 5 курса
Руководители: **Яковлев К.И.,** канд. хим. наук, доц.;
Караваева А.В., канд. биол. наук, ст. науч. сотр.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

E-mail: nastya.vitrum@yandex.ru

Проведено исследование антимикробной активности новых биядерных комплексов платины(II) с тетразолом (Т) и 5-метилтетразолом (МТ) состава цис-[{$Pt(NH_3)_2$(L-H)Cl}$_2$]Cl, где L – Т и МТ и определены значения полулетальной дозы полученных соединений в сравнении с цисплатиной.

Ключевые слова: *комплексные соединения платины, тетразол, 5-метилтетразол, антибактериальная активность, острая токсичность.*

Опираясь на литературные данные можно утверждать, что комплексные соединения двухвалентной платины проявляют как противоопухолевые, так и антимикробные свойства [1,2]. При этом наблюдается определённая корреляция между противоопухолевой и антимикробной активностью комплексов платины

(II). Это позволяет использовать сравнительно простой и доступный способ для предсказания противоопухолевых свойств соединений.

Целью настоящего исследования было изучить биологическую активность комплексов платины с тетразолом и 5-метилтетразолом, которая включает в себя антибактериальную активность и острую токсичность (определение LD_{50}). Биологическая активность комплексов изучалась в сравнении с известным противоопухолевым препаратом цисплатиной.

Экспериментальная часть

Антимикробную активность определяли методом радиальной диффузии в агар по Государственной фармакопее XII издания (ГФ XII). В качестве тест-микроорганизмов использовали: *Staphylococcus aureus* АТСС 209Р, *Bacillus subtilis* АТСС 6633, *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027 и *Escherichia coli* АТСС 25922.

Готовили растворы исследуемых веществ по точной навеске в воде очищенной следующих концентраций: 0,02; 0,01; 0,005 и 0,025 моль/л. Чашки Петри с мясо-пептонным агаром засевали «газоном» суточной культуры тест-микроорганизмов из расчета 10^8 клеток на чашку Петри. Лунки делали сверлом с диаметром 7 мм ($d_л$). В каждую лунку вносили по 0,1 мл исследуемых растворов. Один раствор помещали в 3 лунки. Чашки инкубировали при температуре 37°С в течение 24 часов, затем измеряли диаметр зоны задержки роста микроорганизмов ($d_з$). Результаты представлены в табл. 1.

Анализ данных табл. 1 показывает, что на *St. aureus* оказывали действие все исследуемые вещества. Самое слабое антимикробное действие оказала цисплатина, которая, кроме того, в исследуемой дозе не задерживала рост спорообразующей палочки *B. subtilis.* Наибольшую антибактериальную активность цисплатина оказывала на грамотрицательные бактерии: *E. coli* и *Ps. aeruginosa.* В отличие от цисплатины, синтезированные комплексы (I) и (II) губительно действовали на грамположительные (*St. aureus, B. subtilis)*, грамотрицательные (*E. coli, Ps. aeruginosa)* и спорообразующие бактерии (*B. subtilis)*. Тетразол и метилтетразол были активны только в отношении стафилококка.

Таблица 1.

Антимикробная активность соединений в концентрации 0,01 моль/л

Соединение	Диаметр задержки роста $d_з$, мм			
	St. aureus	*E. coli*	*Ps.aeruginosa*	*B. subtilis*
цисплатина	13,0±0,0	22,3±0,4	26,3±0,4	-
цис-[{$Pt(NH_3)_2$(T-H)Cl}$_2$]Cl (I)	19,3±1,1	13,0±0,7	11,3±0,8	10,7±0,4
цис-[{$Pt(NH_3)_2$(MT-H)Cl}$_2$]Cl (II)	16,7±1,1	14,3±0,4	14,0±0,7	12,3±0,4
Тетразол (Т)	13,3±1,1	-	-	-
Метилтетразол (МТ)	17,3±1,8	-	-	-

Примечание: "-" – отсутствие зоны задержки роста.

На основании результатов, приведенных в табл. 1, строили график зависимости зоны задержки роста ($d_з$-$d_л$)/2 от концентрации. По методике, описанной в [3], устанавливали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), экстраполируя графики зависимости на ось абсцисс. Таким образом, установили, что МИК цисплатины в отношении *Ps. aeruginosa* – 0,001 моль/л, в отношении *E. coli* – 0,0006 моль/л, МИК соединения (I) – 0,0016 и 0,0019 моль/л, а соединения (II) – 0,001 и 0,0018 моль/л соответственно. Следовательно, уровень противомикробной активности комплексов (I) и (II) в отношении грамотрицательных бактерий был сопоставим с веществом сравнения цисплатиной.

Исследование острой токсичности было выполнено согласно «Методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» [4]. Сравнительное определение острой токсичности (расчет однократной полулетальной дозы – LD_{50}) проводили по экспресс-методу Прозоровского [5]. В эксперименте были использованы 32 беспородные белые мыши-самцы массой тела 23 – 35 г к мо-

менту введения веществ. Поставщик – питомник лабораторных животных РАН «Рапполово». Исследуемые комплексы вводили внутрибрюшинно однократно в диапазоне доз – от 10 до 31,6 мг/кг. Состояние мышей оценивали в течение первых 4 часов после введения комплексов и через сутки. Критериями оценки острой токсичности препаратов служили: число павших животных, сроки их гибели, LD_{50} через сутки, картина интоксикации, изменения поведенческих реакций. Так, после введения доз более 15,8 мг/кг у животных наблюдались заторможенность, вялость, судороги. У выживших особей отмечали выпадение шерсти в первую неделю, которая восстанавливалась спустя две недели.

Исходя из данных, приведенных в табл. 2, LD_{50} комплексов цис-[{$Pt(NH_3)_2$(T-H)Cl}$_2$]Cl (I) и цис-[{$Pt(NH_3)_2$(MT-H)Cl}$_2$]Cl (II) и их средние ошибки при испытании 4-х соседних доз воздействия по 3 наблюдения на каждую дозу равны 14,2±0,8 и 22,7±1,9, соответственно. Это позволяет сделать заключение, что комплекс платины с тетразолом (I) по токсичности сопоставим с цисплатиной, имеющий LD_{50} равной 14,3 [6], а комплекс платины с 5-метилтетразолом (II) имеет меньшую токсичность.

Таблица 2.

Соотношение погибших/выживших мышей в группах после однократного внутрибрюшинного введения комплексов платины (II) с тетразолами

Соединение	Доза вещества, мг/кг					
	10,0	12,6	15,8	20,0	25,0	31,6
цис-[{$Pt(NH_3)_2$(T-H)Cl}$_2$]Cl (I)	**0/3**	**0/3**	**3/0**	**3/0**	-	-
цис-[{$Pt(NH_3)_2$(MT-H)Cl}$_2$]Cl (II)	0/3	0/3	**0/3**	**1/2**	**2/1**	**3/0**

Примечание: жирным шрифтом выделена последовательность, по которой производился расчет.

Выводы

На основании полученных данных, можно сделать ряд заключений об биологической активности изучаемых комплексов:

- впервые синтезированные комплексы платины (II) с тетразолами обладают широким антибактериальным спектром – они действуют как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии в отличие от цисплатины, активной только в отношении грамотрицательных бактерий; в отношении грамотрицательных бактерий полученные комплексы обладают сопоставимой с цисплатиной антибактериальной активностью.

- полулетальная однократная доза комплекса комплекса платины (II) с тетразолом сопоставима с веществом сравнения – цисплатиной, а комплекса платины (II) с метилтетразолом – выше, то есть его острая токсичность ниже, чем у цисплатины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев К.И., Седова Ю.С., Потехина Т.С., Котова Н.И. Комплексы платины(II) с 2,3-дикарбоксипиразином и их антимикробная активность // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб.науч.тр., Пятигорск:ПГФА, 2009. – Вып.64. – С. 369-374.

2. Joyce K., Saxena Sh., Williams A. et al. Antimicrobial spectrum of the antitumor agent, cisplatin // The Journal of Antibiotics. – 2010. – Vol.63. – P. 530-532.

3. du Toit E.A., Rautenbach M. A sensitive standardised micro-gel well diffusion assay for the determination of antimicrobial activity // Journal of Microbiological Methods. – 2000. – Vol.42. – P. 159-165.

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012 – 944 с.

5. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология, 2007. – т.7. – №3-4. – С. 2090-2120.

6. Патент США, PCT/US2005/040489 «Methods of treating cancer with lipid-based platinum compound formulations administered intraperitoneally» // Roman Perez-Soler, Frank G Pilkiewicz, Yiyu Zou; заявлено 8.11.2005; Опубл. 26.05.2006.

SUMMARY

Sklyankina A.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Researches the new binuclear platinum complexes with tetrazole and 5-methyltetrazole on antimicrobic activity of complexes were conducted and values of a semi-lethal dose of the received complexes in comparison with cisplatinum are defined.

Keywords: complex platinum compounds, tetrazole, 5-methyltetrazole, antimicrobial activity, acute toxicity.

REFERENCES

1. Yakovlev K.I., Sedova J.S., Potechina T.S., Kotova N.I. Platinum complexes with 2,3-dicarboxypyrazini and antimicrobial activity // Development, research and marketing of new pharmaceutical products : Pyatigorsk:PGPHA, 2009. –Vol.64. – P. 369-374.

2. Joyce K. , Saxena Sh. , Williams A. et al. Antimicrobial spectrum of the antitumor agent, cisplatin // The Journal of Antibiotics. – 2010. – Vol.63**. –** P. 530-532.

3. du Toit E.A., Rautenbach M. A sensitive standardised micro-gel well diffusion assay for the determination of antimicrobial activity // Journal of Microbiological Methods. – 2000. – Vol.42. – P. 159-165.

4. Guidelines for pre-clinical studies of drugs . Part one. M .: Grief and K, 2012 – 944 c.

5. Prozorovskiy V.B. Statistical analysis of the results of pharmacological studies // Psychopharmacology and Biological Narcology, 2007. – т.7. – №3-4. – P. 2090-2120.

6. Patent USA, PCT/US2005/040489 «Methods of treating cancer with lipid-based platinum compound formulations administered intraperitoneally» // Roman Perez-Soler, Frank G Pilkiewicz, Yiyu Zou; 8.11.2005; 26.05.2006.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОЛОСАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ КИСЛОТНОГО И ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА

Слустовская Ю.В., асп. 2 года обучения; Крысько М.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Стрелова О.Ю.,** канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

E-mail: yulia8356@yandex.ru

Разработана методика моделирования накопления производных барбитуровой кислоты в шерсти лабораторных животных и проведена сравнительная характеристика эффективности методов кислотного гидролиза волос с использованием 6М и 0,1 М растворов хлористоводородной кислота и ферментного гидролиза с использованием протеолитического фермента химопсин.

Ключевые слова: *волосы; химико-токсикологический анализ; пробоподготовка; кислотный гидролиз; ферментативный гидролиз, производные барбитуровой кислоты.*

Волосы как объект исследования химико-токсикологической практике имеют преимущества, т.к. они наиболее долго удерживают попавших в организм человека токсиканты, не требуют специальных внешних условий для отбора пробы, не нуждаются в специальных условиях хранения и стабильны при хранении в простом бумажном конверте. Анализ наркотических средств в волосах становится альтернативой анализу мочи, которая может обеспечить лишь кратковременную информацию об употреблении данных веществ, в то время как образцы волос обеспечивают больший временной диапазон и позволяют сделать вывод о давности и продолжительности приема наркотических средств [1,2,3,4]. 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, извлечение веществ из образцов во-

лос, 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. Опыт работы с описанными в литературе методиками показал их плохую воспроизводимость [1,3,4].

Целью данной работы стала разработка методики изолирования производных барбитуровой кислоты в волосах на основе кислотного и ферментативного гидролиза.

Экспериментальная часть

Для моделирования ситуации длительного употребления лекарственных средств из группы барбитуратов нами были использованы шесть белых беспородных крыс самок средней массой 250 г и две белые морские свинки (Cavis cobaya) самцы средней массой 525 г. В течение 2 месяца ежедневно животные получали раствор фенобарбитала в количестве 7 мг/кг массы тела, что в перерасчете соответствует суточной дозе для человека. Ежесуточно подопытным крысам вводили 3 мл водного раствора, содержащего 1,75 мг фенобарбитала, подопытным морским свинкам 3 мл водного раствора, содержащего 3,66 мг фенобарбитала. Контрольные животные получали равный объем воды. Забор шерсти производили на 29 и 61 дни эксперимента. Шерсть срезали хирургическими ножницами максимально близко к коже. Масса полученных навесок шерсти крыс составила от 0,293 до 0,430 г, масса навесок шерсти морских свинок от 1,582 до 3,534 г. Параллельно произвели отбор шерсти у контрольных животных. Масса навесок составила 0,769 г. Полученные навески шерсти отмывали от внешних загрязнений водой очищенной и метанолом, высушивали при комнатной температуре, измельчали ножницами, затем в шаровой мельнице в течении 10 мин. Выполняли кислотный гидролиз по двум методикам: к навескам добавляли 4 мл 6 М раствора хлористоводородной кислоты или равный объем 0,1 М раствора хлористоводородной кислота и гидролизовали при 37^{0}С 12-14 ч. Проводили жидкость-жидкостную экстракцию при pH=1-2 среды хлороформом порциями по 3 мл 3 раза. Полученные вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 500 мкл хлороформа и исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. Анализ выполняли на хроматографе Agilent 7890 A/5977 MSD, колонка HP – 5ms (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм). Условия анализа: газ-носитель гелий, скорость потока через колонку 0,8 мл/мин, температура испарителя 260 ^{0}С, температура интерфейса МС детектора 290 ^{0}С, температура колонки программируемая: начальная – 80 ^{0}С в течение 0,4 мин, нагревание со скоростью 50^{0}С/мин до 100 ^{0}С, далее 20 ^{0}С/мин до 300 ^{0}С 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 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты были получены пики на уровне шума или в следовых количествах.

На хроматограммах извлечений из исследуемых проб шерсти после гидролиза 6 М раствором хлористоводородной кислоты наблюдали пики со временем удерживания 8,98 мин, на масс-спектре отмечался пик молекулярного иона 232, базовые и осколочные пики 204, 117, 146, 161, 103, 115, 118, что совпадает с библиотечными спектрами и соответствует фенобарбиталу. В пробе шерсти от контрольного животного производное пиримидина обнаружено не было.

В последнее время возрос интерес к использованию ферментативного гидролиза в целях химико-токсикологического анализа. Ранее была показана высокая эффективность применения ферментативного гидролиза для изолирования некоторых лекарственных веществ из крови и плазмы крови [5].

Подбор оптимальных условий способствует полноте ферментативного гидролиза. К основным параметрам относят: состав буферного раствора; соотношение фермент:субстрат; температура; время [6].

Для проведения ферментного гидролиза полученные пробы навесок измельчали на вибрационной мельнице до получения порошкообразной массы. К полученным навескам шерсти добавляли раствор фермента химопсин в фосфатном буфере с pH 7,4 в соотношении фермент: субстрат 1:50. Выдерживали в термостате 3 часа при 37 ^{0}С, затем пробы центрифугировали и отбирали центрифугат. К пробе добавляли вторую порцию раствора фермента, снова выдерживали в термостате в аналогичных условиях 3 часа. Затем снова центрифугировали и отбирали центрифугат. Полученные центрифугаты доводили до pH=2 раство-

ром серной кислоты и экстрагировали 2 раза хлороформом. Вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Полученный остаток растворяли в 0,5 мл хлороформа и анализировали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием в условиях описанных выше. На хроматограммах извлечений из исследуемых проб шерсти после проведения ферментного гидролиза наблюдали пики со временем удерживания 9,08 мин и масс-спектр, совпадающий с библиотечными спектрами и соответствует фенобарбиталу.

Выводы

Показано, что методика гидролиза с использованием 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты не позволяет получить положительные результаты. Количественное содержание фенобарбитала в шерсти белых крыс после проведения кислотного гидролиза 6М раствором хлористоводородной кислоты составило в среднем 23,6 ±1,6 нг/мг, в шерсти белых морских свинок 29,9±1,8 нг/мг. После проведения ферментативного гидролиза количественное содержание фенобарбитала в шерсти крыс составило 30,7+2,5 нг/мг, для морских свинок – 36,9±3,02 нг/мг шерсти.

Следует выделить ряд преимуществ ферментного гидролиза: более чистый экстракт с минимальным содержанием соэкстративных веществ; время инкубации: кислотный гидролиз – 12-14 ч, ферментативный гидролиз – 6 ч; интенсивность пика определяемого вещества больше; количественное содержание фенобарбитала в экстракте после проведения ферментативного гидролиза выше, чем после кислотного.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.

2. Boumba V. A. Hair as a Biological Indicator of Drug Use, Drug Abuse or Chronic Exposure to Environmental Toxicants / V. A. Boumba, K. S. Ziavrou, T. Vougiouklakis // International Journal of Toxicology, 2006; 25: 143-163.

3. Савчук С.А. Идентификация наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях и волосах методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием / С.А. Савчук, Б.Н. Изотов // Информационное письмо. – М., 2014. – 42 с.

4. Савчук С.А. Идентификация синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, в волосах и ногтях методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием / С.А. Савчук, Б.Н. Изотов // Информационное письмо. – М.,2014. – 147 с.

5. Чувина Н.А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов: дис. канд. фарм. наук: 14.04.02: защищена 17.09.2013: утв. / Чувина Наталия Александровна. – Санкт-Петербург, 2013. – 140 с.

6. Дарбре А. Практическая химия белка (пер. с англ. Н.А. Алдановой, И.В. Назимова, П.Д. Решетова) / под ред. А. Дарбре. – М.: «Мир», 1989. – 623 с.

SUMMARY

**QUANTIFICATION OF BARBITURIC ACID DERIVATIVES
IN HAIR USING METHODS ACIDIC AND ENZYMATIC HYDROLYSIS**

Slustovskaja Y.V., second year postgraduate, Krisko M.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Developed a technique of modeling the accumulation of barbituric acid in wool of laboratory animals, carried out the comparative efficiency characteristic acidic hydrolysis method of hair using 6M, and 0.1 M hydrochloric acid and enzymatic hydrolysis with a proteolytic enzyme himopsin.

Keywords: hair; chemical and toxicological analysis; sample preparation; acid hydrolysis; enzymatic hydrolysis, derivatives of barbituric acid.

REFERENCES

1. Simonov E.A. Drugs: methods of analysis in the skin, its appendages and secretions. /E.A. Simonov, B.N. Izotov, A.V. Fesenko. – Moscow: Anaharsis; 2000. – 130 p. (in Russian).

2. Boumba V.A. Hair as a Biological Indicator of Drug Use, Drug Abuse or Chronic Exposure to Environmental Toxicants / V. A. Boumba, K. S. Ziavrou, T. Vougiouklakis // International Journal of Toxicology, 2006; 25: 143-163.

3. Savchuk S.A. Identification of drugs and psychoactive substances in biological fluids and hair using gas chromatography with mass selective detection./S.A. Savchuk, B.N. Izotov. Informacionnoe pis'mo, Moscow: FBGU NNC Narkologii; 2014. – 42 p. (in Russian).

4. Savchuk S.A. Detection of synthetic cannabimimetics, drugs, psychoactive substances and their metabolites in the urine, hair and nails liquid chromatography method with mass spectrometric detection./S.A. Savchuk. Informacionnoe pis'mo, Moscow: FBGU NNC Narkologii; 2014. – 147 p.(in Russian).

5. Chuvina N.A. Isolation of drugs from blood plasma using proteolytic enzymes. Dr. pharm. sci. diss. Saint-Petersburg; 2013 (in Russian).

6. Darbre A. Practical protein chemistry (trans. from eng.N.A. Aldanova, I.V. Nasimova, P.D. Rashetova)/ red. A. Darbre. – M.: "Mir", 1989. – 623 p. (in Russian).

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ АВТОМАТИЧЕСКОЙ ОН-ЛАЙН ТФЭ В СОЧЕТАНИИ С ВЭЖХ-МС/МС ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Степанова Е.С., соискатель
Руководитель: **Чистяков В.В.,** докт. фарм.наук
ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,
Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр)
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8/2

E-mail: stepanova_25@inbox.ru

Рассмотрен способ автоматизации процесса анализа при помощи сочетания он-лайн твердофазной экстракции (ТФЭ) и ВЭЖХ-МС/МС. Разработана методика количественного определения аторвастатина в плазме крови при помощи он-лайн ТФЭ в сочетании с ВЭЖХ-МС/МС анализом.

Ключевые слова: *аторвастатин, он-лайн твердофазная экстракция, ВЭЖХ-МС/МС.*

Определение аналита в сложной биологической матрице возможно при использовании высокоселективных и чувствительных методов анализа. Метод ВЭЖХ-МС/МС, отвечающий этим требованиям, тем не менее, восприимчив к мешающему влиянию компонентов матрицы. Предварительная подготовка проб к анализу обычно представляет собой многоэтапный и трудоемкий процесс. Современное лабораторное оборудование предлагает возможности автоматизации пробоподготовки в целях снижения вероятности ошибки в ходе ее выполнения.

Одним из последних изобретений в области автоматической пробоподготовки стала он-лайн ТФЭ интегрированная в хроматографическую систему. Компанией Dionex разработана он-лайн ТФЭ, реализуемая при помощи дополнительного насоса и крана, переключающего направление потоков подвижной фазы через картридж для ТФЭ [1]. Принципиальная схема сочетанных систем он-лайн ТФЭ и ВЭЖХ представлена на рис. 1.

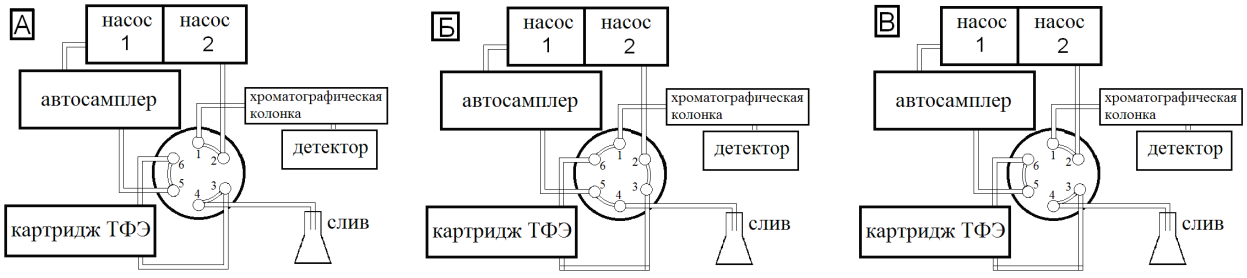


Рис. 1. Схема работы картриджа для он-лайн ТФЭ: А – нанесение пробы на картридж ТФЭ;
Б – смыв аналита с картриджа; В – хроматографический анализ и уравновешивание картриджа

Экспериментальная часть

Анализ проводился на ВЭЖХ «Dionex UltiMate 3000» (Германия), хроматографическая колонка Waters Symmetry C8, 3,5 мкм, 4,6*150 мм (США), предколонка Phenomenex C8 (США). Использовали масс-селективный детектор Bruker micrOTOF-Q II (Германия). Для системы он-лайн ТФЭ использовался картридж LiChrospher RP-4 ADS с держателем LiChroCART 25-4 Merck Millipore (Германия).

Тестирование пригодности такой системы проводили при определении аторвастатина в плазме крови человека.

Использовали субстанцию кальция аторвастатина (Biocon, Индия, CAS № 134523-03-8) и субстанцию розувастатина (ВС). Пересчет концентрации с кальциевой соли аторвастатина на аторвастатин-кислоту (далее аторвастатин) проводился по формуле: $C_{А.}=93{,}31*C_{А.соль}/100$, где $C_{А.}$ – концентрация аторвастатина (кислота) (нг/мл), $C_{А.соль}$ – концентрация кальциевой соли аторвастатина (нг/мл). Стандартные растворы аторвастатина для образцов контроля качества (КК) и калибровочных стандартов (КС) готовились отдельно.

Модельную плазму КС и образцов КК готовили смешивая 450 мкл плазмы крови, 50 мкл стандартного раствора аторвастатина с концентрацией 2,3; 4,7; 46,7; 93,3; 233,3; 466,6; 933,1 нг/мл и 20 мкл стандартного раствора ВС 0,5 мкг/мл во флаконе для анализа. Полученные концентрации аторвастатина в плазме крови составили 0,23; 0,47; 4,7; 9,3; 23,3; 46,7; 93,3 нг/мл.

Условия ТФЭ и ВЭЖХ-МС/МС анализа

Автосамплер отбирал на анализ 100 мкл пробы. Общее время анализа 12 мин. Переключение крана с позиции 1-2 на позицию 1-6 происходило в 2,5 мин, обратное переключение в 7,0 мин (рис. 1). Насос 1 работал в изократическом режиме, элюенты 0,1% водный раствор муравьиной кислоты и метанол использовались в соотношении 95:5 соответственно. Скорость потока подвижной фазы была постоянной 0,5 мл/мин, поток был выключен с 2,7 до 7,0 мин. Скорость потока насоса 2 составляла 0,8 мл/мин. Градиентный режим элюирования: 85:15→60:40→60:40→30:70→85:15→85:15 (0,1% водный раствор муравьиной кислоты:метанол) при временных границах 0→2,25→5,0→8,5→8,5→12,0 (мин) соответственно. В этих условиях времена удерживания аторвастатина 9,4 мин, розувастатина 7,6 мин.

Масс-спектрометрическое детектирование: ионизация электрораспылением, регистрация положительных ионов аторвастатина $[M+H]^+$ в режиме MRM, целевой переход m/z 559,2→442,2, газ фрагментации аргон. Регистрация положительных ионов ВС розувастатина в режиме MS, целевой ион $[M+H]^+$ m/z 482,2.

Для определения пригодности он-лайн ТФЭ с ВЭЖХ-МС/МС к анализу плазмы крови на содержание аторвастатина метод был протестирован по таким валидационным параметрам как селективность, чувствительность, линейность и воспроизводимость в соответствии с требованиями отечественной нормативной документации [2].

Селективность и чувствительность

Из рис. 2 А-Б видно, что метод высокоселективен, эндогенные соединения не мешают определению аторвастатина. Нижний предел количественного определения (НПКО) аторвастатина составил 0,23 нг/мл (рис. 2-В). При этом отношение сигнала к шуму (S/N=10/1).

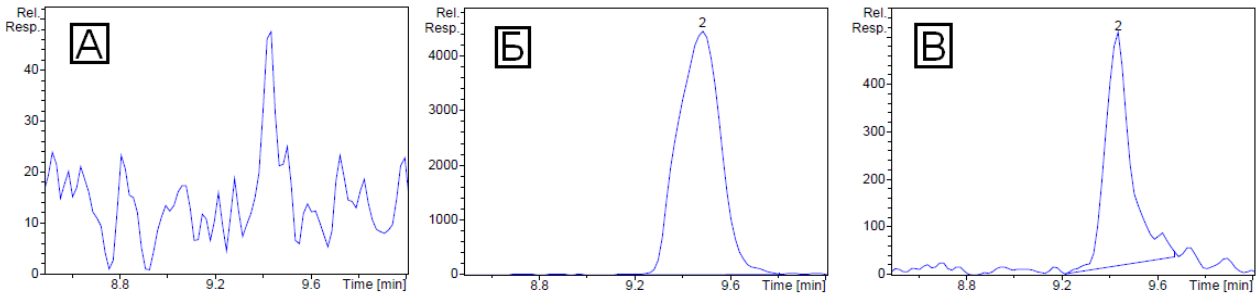


Рис. 2. А – проба не содержащая аторвастатин; Б – проба содержащая 9,3 нг/мл аторвастатина;
В – проба содержащая 0,23 нг/мл аторвастатина – НПКО

Линейность и воспроизводимость

В диапазоне концентраций аторвастатина 0,23 – 93,0 нг/мл в плазме крови методика линейна. Коэффициент корреляции > 0,999 (рис. 3).

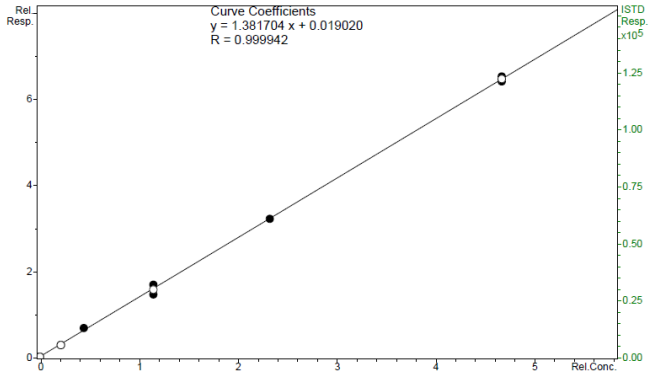


Рис. 3. График калибровки для количественного определения аторвастатина в плазме крови.
Rel. Conc. – отношение концентрации аналита к концентрации ВС в плазме крови.
Rel. Resp. – отношение площади пика аналита к площади пика ВС

Воспроизводимость определяли на образцах КК, с концентрацией аторвастатина 0,23 нг/мл. Результаты представленные в таблице 1 доказывают хорошую воспроизводимость методики.

Таблица 1.

Результаты анализа образцов контроля качества

№	Номинальное значение концентрации аторвастатина, нг/мл	Рассчитанное значение концентрации аторвастатина, нг/мл
1	0,23	0,2
2	0,23	0,24
3	0,23	0,24
4	0,23	0,26
5	0,23	0,22
Среднее значение		0,23
Стандартное отклонение		0,02
Коэффициент вариации, %		9,83

Согласно инструкции по использованию, картридж LiChrospher RP-4 ADS (Merk, Германия) выдерживает до 2000 инжекций 50 мкл плазмы крови без ухудшения сорбирующих свойств [3].

Вывод

Разработана методика автоматической он-лайн ТФЭ с ВЭЖХ-МС/МС/МС для определения аторвастатина в 100 мкл плазмы крови человека. Методика удовлетворяет таким валидационным требованиям как селективность, чувствительность, линейность, воспроизводимость. Данная методика подходит для проведения исследований фармакокинетики, биодоступности и биоэквивалентности препаратов аторвастатина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Automated on-Line SPE-LC for HPLC Sample Preparation and Automation [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.dionex.com/en-us/products/liquid-chromatography/lc-solutions/dual-configuration/automated-online/lp-80986.html. – (дата обращения 27.01.2016).

2. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. – М.: Гриф и К, 2014. – 328 с.

3. Rosa Morello. On-line coupling SPE with LC Chromedia Analytical Sciences [Электронный ресурс]// Chromedia Analytical Sciences. – обучающий электронный ресурс. – Режим доступа: http://www.chromedia.org/chromedia – (дата обращения 27.01.2016).

SUMMARY

DEVELOPMENT OF ON-LINE SPE COUPLED WITH HPLC-MS/MS FOR DETERMINATION OF ATORVASTATIN IN PLASMA

Stepanova E.S., applicant

Shared research and educational center of the People's Friendship University of Russia (SREC PFUR)
8/2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198

Method of On-line solid-phase extraction (SPE) coupled with HPLC-MS/MS has been studied. Quantitative determination of atorvastatin using on-line SPE with HPLC-MS/MS has been developed.

Keywords: atorvastatin, on- line solid-phase extraction, validation, HPLC-MS/MS.

REFERENCES

1. Automated on-Line SPE-LC for HPLC Sample Preparation and Automation [Electronic resource]. URL: http://www.dionex.com/en-us/products/liquid-chromatography/lc-solutions/dual-configuration/automated-on-line/lp-80986.html (date of the application 27.01.2016).

2. Manual examination of medicines. V.1. – M.: Grif and K, 2014. – 328 p.

3. Rosa Morello. On-line coupling SPE with LC Chromedia Analytical Sciences [Electronic resource] // Chromedia Analytical Sciences. URL: http://www.chromedia.org/chromedia (date of the application 27.01.2016).

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЫТОВОГО ГАЗА

Суина И.О., студ. 5 курса

Руководитель: **Степанова Е.Н.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

E-mail: suina.irishka@yandex.ru

Исследование состава бытового газа, токсикологического значения компонентов и методов его определения в биологических объектах.

Ключевые слова: *бытовой газ, компоненты бытового газа, газохроматографический анализ, парофазный метод анализа.*

Согласно статистике, в судебно-медицинской практике достаточно часто встречаются отравления бытовым газом (смесью метана, пропана и бутана) как при техногенных происшествиях, при использовании его в промышленности, так и в связи с попыткой применения смеси этих веществ с целью достижения наркотического эффекта. Помимо этого известно, что отравления бытовым газом представляют собой один из наиболее частых способов самоубийств.

Состав бытового газа: метан (70-98 %), этан, пропан, бутан, водород, сероводород, диоксид углерода, азот, гелий и другие инертные газы, тиолы (меркаптаны).

Газ быстро адсорбируется через слизистые оболочки дыхательных путей. При глубоком вдыхании газ попадает непосредственно в мелкие бронхи и альвеолы, откуда поступает в кровь, вытесняя кислород, вызывает острую гипоксию. Смерть наступает от остановки дыхания.

Клинические проявления отравления бытовым газом очень разнообразны. Это и нарушения со стороны системы кровообращения в виде изменения ритма, и расстройства в деятельности центральной нервной системы, проявляющиеся головокружением, потерей сознания, тошнотой, рвотой. Все это связано с разнообразными токсикологическими характеристиками данной газовой смеси [1,2].

Симптоматика отравлений бытовым газом может включать следующие признаки: головная боль, носящая тупой характер, нарушение координации движений, головокружение, спутанность сознания, выраженная тошнота или рвота, болезненность за грудиной, потеря сознания.

Обнаружение компонентов газовой смеси в биологических жидкостях и тканях представляет большие сложности в связи с высокой летучестью данных веществ. Единственным способом установить диагноз отравления бытовым газом является использование в комплексе с морфологическими исследованиями газохроматографический анализ.

Объекты исследования: ткани лёгких, головного мозга, кровь [5].

Идентификация компонентов бытового (природного) и сжиженного газа в биологических объектах проводится на газовых хроматографах с пламенно-ионизационными детекторами на колонках различной полярности. Хроматографическая колонка наиболее важная часть установки (хроматографа); в ней происходит разделение анализируемой смеси на основные компоненты [3]. Анализ проводится парофазным методом. Парофазный газохроматографический анализ основан на сочетании газовой экстракции с хроматографией. В герметично закрываемый флакон помещают исследуемый образец. Флакон герметично закрывается и помещается на определённое время в термостат при температуре 60-80 градусов. При нагревании летучие компоненты исследуемой биопробы переходят в газовую фазу. Затем парогазовую фазу шприцом вводят в инжектор газового хроматографа. Для определения компонентов бытового сжиженного газа в биоматериале используется скрининг – метод газожидкостной хроматографии на двух колонках с неподвижными жидкими фазами разной полярности.

Качественное исследование основывается на измерении абсолютных параметров удерживания [4,5]. Обнаружению компонентов бытового (природного) и сжиженного газа не мешают этанол и другие алифатические спирты, ацетон.

Компоненты бытового газа сохраняются в биоматериале не менее 3-х недель, а в ткани головного мозга, лёгких и крови до 4-х недель от момента воздействия токсиканта. Биоматериал должен храниться в герметично закупоренном сосуде при температуре 4 градуса [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Шугаев Б.Б. Токсичность и гигиеническое нормирование метилмеркаптана // Тез. докл. ХП науч. сессии по химии и технологии органических соединений серы и сернистых нефтей. – Рига: Зинатне, 1971. – С. 472-473.

2. Бучин В.Н., Селезнев С.Б. Особенности формирования и клиническая структура начальных форм пограничных нервно-психических расстройств у работников групного газоперерабатывающего производства // Тез. докл. науч.-практич. конференции «Экология и здоровье». – Пенза, 1993. – Ч.II. – С. 70-71.

3. Н.И. Калетина. Токсикологическая химия. – Москва, 2008.

4. А.Г. Витенберг, Б.В. Столяров, И.М. Савинов. Руководство к практическим работам по газовой хроматографии. – Л., 1978.

5. Калинина Е.Ю. Токсикологические аспекты судебно-медицинской экспертизы отравлений бытовым газом // Фундаментальные исследования. – 2015. – Вып. 1-9.

SUMMARY

CHEMICAL-TOXICOLOGICAL STUDIES OF DOMESTIC GAS

Suina I.O., 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Investigation of the composition of domestic gas, the toxicological significance of components and methods for its determination in biological objects.

Keywords: domestic gas, gas-chromatographic analysis, components of domestic gas, vapor phase method of analysis.

REFERENCES

1. Shugaev B.B. Toxicity and hygienic regulation of methyl mercaptan // Proc. rep. HP scientific. session on chemistry and technology of organic compounds of sulfur and sulfur crudes. – Riga: Zinatne, 1971. – S. 472-473.

2. Buchin V.N., Seleznev S.B. Clinical Features of formation and structure of early forms of borderline neuro-mental disorders in workers grupnogo gas processing production // Proc. rep. scientific-Practical. Conference "Ecology and Health". – Penza, 1993. – Ch. II. – S. 70-71.

3. N.I. Kaletina. Toxicological Chemistry. – Moscow, 2008.

4. A.G. Wittenberg, B.V. Stolyarov, .IM. Savinov. Guide to practical work on the gas chromatography. – L., 1978.

5. Kalinin E.Y. Toxicological aspects of forensics household gas poisoning // Basic Research. Issue. – 2015. – № 1-9.

ВЛИЯНИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ЦНС

Сысоев Ю.И., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Оковитый С.В.**, докт. мед. наук, проф**.**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

E-mail: susoyev92@mail.ru

Нарушение двигательной активности при заболеваниях и травмах нервной системы приводят к тяжелым расстройствам, резко ограничивающим уровень жизни пациентов и имеющим высокую социальную значимость. При этом нарушается важнейшее средство связи и взаимодействия человека со средой, его социальная активность и трудовая деятельность, что обусловливает важность разработки эффективных фармакотерапевтических методик при поражениях нервной системы, сопровождающихся нарушениями локомоторной и постуральной функции. Большой интерес для теоретической и практической медицины представляют исследования препаратов, оказывающих влияние на различные центры головного мозга, нисходящие супраспинальные системы, спинальные сети и другие структуры, управляющие позой и локомоцией. Приведены сведения об основных мероприятиях восстановительной фармакотерапии после перенесенных повреждений ЦНС.

Ключевые слова*: восстановление двигательных функций, повреждения ЦНС, холинотропные средства.*

Интегративный контроль позы и локомоции – одна из важнейших функций двигательных центров. Данные центры должны обеспечивать строго необходимую степень возбуждения и торможения мотонейронов, иннервирующих скелетные мышцы, чтобы возникающие мышечные сокращения вызывали только нужное и высококоординированное движение.

Структуры, обеспечивающие нервную регуляцию позы и движения (двигательные центры) распределены по всей центральной нервной системе – от коры больших полушарий до спинного мозга [1].

Большой интерес для теоретической и практической медицины представляют исследования препаратов, оказывающих влияние на различные центры головного мозга, нисходящие супраспинальные системы, спинальные сети и другие структуры, управляющие позой и локомоцией.

Несмотря на то, что группа нейромодулирующих средств весьма разнообразна, именно препараты с холинотропным действием являются одними из наиболее эффективных в лечении повреждений ЦНС [9].

Физиологическая роль холинорецепторов в регуляции двигательной активности

Считается, что ацетилхолин является медиатором в системе ствола мозга, инициирующим локомоцию [6], а, также, важен на спинальном уровне, поскольку, холинергические проприоспинальные клетки могут быть вовлечены в контроль спинального локомоторного генератора (СЛГ), представляющего собой интернейронные сети в пределах спинного мозга. Как известно, СЛГ инициирует генерацию шагательных движений даже после полной перерезки спинного мозга у позвоночных, структурами, находящимися каудальнее места перерезки. Результаты ряда исследований дают основания полагать, что СЛГ имеется и у человека [3].

Ацетилхолин также модулирует обработку спинальных сенсорных сигналов в дорсальных рогах спинного мозга, представляющих собой основное место объединения спинальной сенсорной информации [13].

В связи с недостатком лигандов, обладающих высокой степенью избирательности к определенным подтипам рецепторов, а также, с тем, что большинство тканей или клеток обладают двумя или более ти-

пами М-холинорецепторов, для определения физиологической и патофизиологической роли отдельных М-рецепторов используют нокаутных мышей с дефицитом того или иного подтипа из 5 известных М-холинорецепторов. Каждая из таких пород мышей обладает физиологическими, поведенческими, биохимическими или нейрохимическими нарушениями [15].

Во всех поведенческих тестах M_1-ХР-нокаутные мыши продемонстрировали явное увеличение локомоторной активности. Gerbel и др. установили, что гиперактивность данной породы связана со значительным увеличением (приблизительно 2-кратным) внеклеточной концентрации дофамина в полосатом теле, возможно, из-за большего выброса этого медиатора. Эти исследователи предположили, что недостаток M_1 рецепторов на ингибирующих нейронах полосатого тела, идущих к дофаминосодержащим нейронам черной субстанции, приводит к наблюдаемому переизбытку дофамина [7].

M_2-рецепторы широко представлены в ЦНС и по периферии, в то время как M_4-рецепторы находятся, преимущественно в различных отделах переднего мозга [10]. Кроме того, эксперименты с использованием радиографических методов, показали, что около 90% М-холинорецепторов спинного мозга мыши являются M_2-рецепторами [5].

Для генерации движений мотонейронам необходимо итегрировать входные сигналы (моторные команды), которые они получают, и генерировать на выходе сигнал, достаточный по силе, чтобы вызывать сокращение мышц. Miles G. B. и группа ученых в 2007 году показали, что активация M_2-холинорецепторов ведет к увеличению возбудимости мотонейронов посредством снижения амплитуды постгиперполяризации. Также, получены данные, что холинергические входные сигналы к мотонейронам действуют через M_2- рецепторы с целью увеличения возбудимости мотонейронов во время ритмических движений. Данная функция говорит о том, что мотонейроны проводят импульсы с достаточной скоростью для того, чтобы обеспечивать мышечное сокращение, сохраняя при этом возбуждающие входы к мотонейронам на минимуме. Поэтому, постгиперполяризация спинномозговых мотонейронов является одной из мишеней для регулирования двигательных реакций [9].

Несмотря на то, что M_2-рецептор-нокаутные животные не продемонстрировали никаких явных изменений в координации движений [10], это не обязательно преуменьшает роль M_2 рецепторов в увеличении возбудимости мотонейронов. Например, в отсутствие данных рецепторов может быть компенсаторная модуляция (от нисходящих серотонинергических систем) или усиление сигнала от интернейронов следующего порядка к мотонейронам [9].

Эндогенная холинергическая проприоспинальная система способна вызывать координированную локомоторную активность и в условиях проведенных ранее экспериментов контроль возбудимости мотонейронов управляется M_2-холинорецепторами, в то время как генерация ритма локомоторного паттерна регулируется M_3-рецепторами. Эта эндогенная спинальная система может вносить вклад в локомоторную деятельность у интактных животных и животных после перенесенной травмы спинного мозга [9].

В похожих тестах, мыши с дефицитом M_4-ХР показали небольшое, но статистически достоверное увеличение общей локомоторной активности. Более того, увеличение локомоции, вызванное после введения агониста центральных D_1-рецепторов, было значительно усилено у таких мышей [8]. Возбуждение данных рецепторов угнетает механизм так называемой «направленной активации» стриато-нигрального пути, предположительно, облегчающего локомоцию [4].

M_5-рецепторы не были обнаружены в вентральных рогах спинного мозга новорожденной крысы [5].

Н-холинорецепторы детально изучены в мышцах и, в меньшей степени, нейронах автономной нервной системы. Эти рецепторы вовлечены в патогенез многих заболеваний нервной системы человека. Например, при болезни Паркинсона отмечается сниженный уровень дофамина в полосатом теле, что, как считается, вызвано дегенерацией нейронов в участке черной субстанции, известном как pars compacta, чья функция заключается в доставке дофамина полосатому телу. У таких больных положительный эффект наблюдается от введения никотина, что, по-видимому, связано с увеличением содержания дофамина в синапсах черной субстанции и мезолимбической системы, а также, возможно, угнетения моноаминоксидазы В. Также, обнаружено, что курящие люди имеют более низкую частоту заболеваемости болезнью Паркинсона, примерно в 2 раза меньшую, чем некурящие [9].

В исследованиях никотин продемонстрировал наличие нейропротективных эффектов в ЦНС, включая замедление процессов старения нигростриальных нейронов и защиту от гибели клеток путем экзоцитоза. Нейро-

протекторное действие никотина включает в себя несколько механизмов, в числе которых увеличение экспрессии нейротрофических факторов, ингибирование продукции оксида азота и активация протеинкиназы С [9].

Холинотропные средства

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ)

Учитывая важную роль холинорецепторов в регуляции локомоции, восстановление двигательной активности потенциально может быть ускорено ингибиторами ацетилхолинэстеразы. В литературе встречаются примеры хорошо координированных локомоторно-подобных движений у животных, вызванных ингибиторами ацетилхолинэстеразы, которые увеличивают выброс ацетилхолина из внутренних холинэргических нейронов [7].

В исследовании, проведенном на людях, перенесших инсульт, продемонстрированы лучшие результаты в группе, принимавшей донепезил, по сравнению с контрольной при выполнении теста двигательной функции Вольфа. Это делает перспективным дальнейшее исследование по использованию ингибиторов холинэстеразы. Клинические исследования IIa фазы показали, что около половины пациентов, принимавших донепизил, показали результат в восстановлении двигательной активности даже по истечению 90 дней [3].

В 2014 году JordanL. M. и его коллеги провели эксперимент на новорожденных крысах. В качестве индуктора локомоции использовался ингибитор ацетилхолинэстеразы эдрофоний. Чтобы определить какой подтип холинорецепторов играет наиболее важную роль в эдрофоний-индуцированной локомоции, подопытные животные получали антагонисты мускариновых и никотиновых рецепторов [9].

Н-холинотропные средства

По-видимому, Н-холинорецепторы не участвуют в локомоции, так как в экспериментах селективный антагонист Н-холинорецепторов тубокурарин и не имел никакого эффекта на эдрофоний-индуцированную локомоцию [9].

Селективные М-холинолитические средства

Чтобы выяснить, какие именно М-холинорецепторы играют ключевую роль в локомоции, были протестированы эффекты избирательных М-холиноблокаторов, а именно: телензепина (M_1-холиноблокатор), метоктрамина (M_2-хб), 4-ДАМП (M_3-хб) и МТ-3 (M_4-хб) [8].

M_1-холиноблокаторы

Телензенин блокировал эдрофоний-индуцированную локомоцию только при достаточно высоких концентрациях. Во всех экспериментах, где телензепин вызывал блок локомоции, амплитуды импульсов электронейрограмм были снижены, но частота шагов значительно не изменялась. Необходимость использования больших доз телензепина для блока локомоции дает основание утверждать, что эффект опосредован не специфическим действием на M_1 рецепторы, а, скорее всего, тем, что телензепин имеет некоторый аффинитет к M_2 рецепторам, найденным на холинэргических проприоспинальных клетках и на мотонейронах. Кроме того, не исключена возможность его связывания в высоких концентрациях с M_3-холинорецепторами. Был сделан вывод, что телензепин действует не на элементы центрального генератора упорядоченной активности, ответственные за возникновение локомоторного ритма, а на клетки, контролирующие выходной сигнал мотонейронов или на мотонейроны сами по себе [9].

M_2-холиноблокаторы

В качестве антагониста M_2-холинорецепторов был протестирован метоктрамин. Как и телензепин, во всех экспериментах, где метоктрамин блокировал эдрофоний-индуцированную локомоцию, амплитуды электронейрограммы были снижены. Это согласуется с концепцией действия непосредственно на мотонейроны, которые, как известно, обладают M_2-холинорецепторами. При определенных дозах препарат вызывал увеличение частоты локомоторных импульсов. Есть основания полагать, что метоктрамин снижает выраженность некоторых форм м-холинергической иннервации, подавляющей локомоцию, возможно, благодаря ингибирующему действию на локомоторные нейроны или через избыточно-возбуждающее влияние на нейроны центрального генератора упорядоченной активности, что вызывает пролонгирование каждой фазы локомоторного цикла. При более высокой концентрации метоктрамин был способен подавлять локомоцию [9].

M_3-холиноблокаторы

В связи с высокой избирательностью действия на M_3-холинорецепторы для следующего эксперимента в качестве антагониста был выбран 4-DAMP. Последовательное добавление данного препарата в ванночку снижало локомоторный ритм и, в конечном счете, окончательно блокировало его. В отличие от атропина и метоктрамина, 4-DAMP не вызывал даже временного увеличение частоты локомоции [9].

M_4-холиноблокаторы

МТ-3 (M_4-холиноблокатор) был протестирован в трех разных экспериментах в различных концентрациях. Ни в одном из опытов препарат не оказывал эффекта на эдрофоний-индуцированную локомоцию. Значит, скорее всего, M_4-холинорецепторы не принимают участия в локомоторной деятельности, генерированной усилением эффекта эндогенной холинергической проприоспинальной системы при введении эдрофония [9].

Вывод

На сегодняшний день известно, что холинергические рецепторы могут вызывать конкретные и повторяющиеся изменения в кинематике, кинетике и электромиографических характеристиках локомоции, вызванной эпидуральной стимуляцией спинного мозга. Различные типы М-холинорецепторов могут увеличивать возбудимость мотонейронов и менять частоту возникновения локомоторных импульсов. Можно сделать предположение, исходя из данных исследований, что Н-холинорецепторы не участвуют в локомоции, однако по данному вопросу еще не сформировано окончательное суждение. Задача поиска новых, избирательно действующих и более эффективных препаратов, по сравнению с ранее апробированными, оставляет широкое поле деятельности для совместной работы фармакологов и физиологов. Кроме того, не до конца выяснены механизмы генерации двигательной активности, что со временем может обрисовать новые мишени для действия фармакологических агентов. Возможная роль холинотропных средств в восстановлении двигательной активности достаточно мало освещается в литературе, поэтому, изучение влияния препаратов с холинергическим действием на восстановление двигательных функций после различных повреждений ЦНС является важной и актуальной задачей, как для фармакологии, так и для всей медицины в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beristain X., Golombievski E. Pharmacotherapy to enhance cognitive and motor recovery following stroke. Drugs & Aging, 2015; 1-8.

2. Bernstein N. The coordination and regulation of movements. Oxford, UK: Pergamon, 1967.

3. Bussel B., Roby-Brami A., Azouvi P. Organization of reflexes elicited by flexor reflex afferents in paraplegic man: evidence for a spinal stepping generator. In: Jami L, Pierrot-Deseilligny E, Zytnicki D, editors. Muscle Afferents and Spinal Control of Movement. Oxford: Pergamon, 1991: 427.

4. Di Chiara G., Morelli M., Consolo S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. Trends Neurosci., 1994; 17: 228-233.

5. Duttaroy A., Gomeza J., Gan J., Siddiqui N., Basile A., et al. Evaluation of muscarinic agonist-induced analgesia in muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. Mol Pharmacol., 2002; 62: 1084-1093.

6. Garcia-Rill E. The basal ganglia and the locomotor regions. Brain Res., 1986; 396: 47-63.

7. Gerber D., Sotnikova T., Gainetdinov R., Hyang S., Caron M., Tonegava S. Hyperactivity, elevated dopaminergic transmission, and response to amphetamine in M_1 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001; 98: 15312-15317.

8. Gomeza J., Shannon H., Kostenis E., Felder C. et al. Pronounced pharmacologic deficits in M2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. PNAS, 1999; 96: 1692-1697.

9. Jordan L. M., McVagh J. R., Noga B. R. et al. Cholinergic mechanisms in spinal locomotion – potential target for rehabilitation approaches. Fromtiers in neural circuits, 2014; 8: 1-22.

10. Levey A. Immunological localization of M-M muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. Life Sci., 1993; 52: 441-448.

11. Miles G. B., Hartley R., Todd A. J., Brownstone R. M. Spinal cholinergic interneurons regulate the excitability of motoneurons during locomotion. PNAS, 2007; 104: 2448-2453.

12. Quinlan K. A., Placas P. G., Buchanan J. T. Cholinergic modulation of the locomotor network in the lamprey spinal cord. Neurophysiol., 2004; 92: 1536-1548.

13. Sandra M., Hockman G., Hockman S. Modulatory actions of serotonin, norepinephrine, dopamine, and acetylcholine in spinal cord deep dorsal horn neurons. J Neurophysiol., 2001; 86: 2183-2194.

14. Smith J. C., Feldman J. L. et al. In vitro brainstem-spinal cord preparation for study of motor systems for mammalian respiration and locomotion. J. Neurosci., 1987; 21: 321-333.

15. Wess J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol., 2004; 44: 423-450.

16. Wilson J. M. et al. Postnatal development of cholinergic synapses on mouse spinal motoneurons. J. Comp. neurol., 2004; 474: 13-23.

SUMMARY

**THE INFLUENCE OF CHOLINERGIC AGENTS
ON RECOVERY OF MOVEMENT FUNCTIONS AFTER VARIOUS INJURIES OF CNS**

Sysoev Y. I., 1st year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

The disturbance of movement activity caused by diseases and damages of nervous system lead to several disorders, which dramatically decrease the quality of patients life and which have the high society value. Herewith the important source of human communication and interaction with environment, also social and labor activity are disrupted. All this determine the importance of effective pharmacotheurapetic methods developing for treatment of different CNS injuries which followed by locomotor and postural deficits. A great interest for theoretical and practical medicine is presented by investigations of agents with activity on various areas of brain, descending supraspinal systems, spinal networks and other structures that control the locomotion and posture. This article contains information about the basic principles of recovering pharmacotherapy after CNS damages.

***Keywords**:* recovery of movement fuctions, CNS damages, cholinergic drugs.

REFERENCES

1. Beristain X., Golombievski E. Pharmacotherapy to enhance cognitive and motor recovery following stroke. Drugs & Aging, 2015; 1-8.

2. Bernstein N. The coordination and regulation of movements. Oxford, UK: Pergamon, 1967.

3. Bussel B., Roby-Brami A., Azouvi P. Organization of reflexes elicited by flexor reflex afferents in paraplegic man: evidence for a spinal stepping generator. In: Jami L, Pierrot-Deseilligny E, Zytnicki D, editors. Muscle Afferents and Spinal Control of Movement. Oxford: Pergamon, 1991: 427.

4. Di Chiara G., Morelli M., Consolo S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. Trends Neurosci., 1994; 17: 228-233.

5. Duttaroy A., Gomeza J., Gan J., Siddiqui N., Basile A., et al. Evaluation of muscarinic agonist-induced analgesia in muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. Mol Pharmacol., 2002; 62: 1084-1093.

6. Garcia-Rill E. The basal ganglia and the locomotor regions. Brain Res., 1986; 396: 47-63.

7. Gerber D., Sotnikova T., Gainetdinov R., Hyang S., Caron M., Tonegava S. Hyperactivity, elevated dopaminergic transmission, and response to amphetamine in M_1 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001; 98: 15312-15317.

8. Gomeza J., Shannon H., Kostenis E., Felder C. et al. Pronounced pharmacologic deficits in M2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. PNAS, 1999; 96: 1692-1697.

9. Jordan L. M., McVagh J. R., Noga B. R. et al. Cholinergic mechanisms in spinal locomotion – potential target for rehabilitation approaches. Fromtiers in neural circuits, 2014; 8: 1-22.

10. Levey A. Immunological localization of M-M muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. Life Sci., 1993; 52: 441-448.

11. Miles G. B., Hartley R., Todd A. J., Brownstone R. M. Spinal cholinergic interneurons regulate the excitability of motoneurons during locomotion. PNAS, 2007; 104: 2448-2453.

12. Quinlan K. A., Placas P. G., Buchanan J. T. Cholinergic modulation of the locomotor network in the lamprey spinal cord. Neurophysiol., 2004; 92: 1536-1548.

13. Sandra M., Hockman G., Hockman S. Modulatory actions of serotonin, norepinephrine, dopamine, and acetylcholine in spinal cord deep dorsal horn neurons. J Neurophysiol., 2001; 86: 2183-2194.

14. Smith J. C., Feldman J. L. et al. In vitro brainstem-spinal cord preparation for study of motor systems for mammalian respiration and locomotion. J. Neurosci., 1987; 21: 321-333.

15. Wess J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol., 2004; 44: 423-450.

16. Wilson J. M. et al. Postnatal development of cholinergic synapses on mouse spinal motoneurons. J. Comp. neurol., 2004; 474: 13-23.

ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Терещенко С.В., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Супрун Э.В.,** докт. мед. наук, проф.
Национальный фармацевтический университет,
61001, Харьков, пл. Восстания, д. 17, Украина

E-mail: MAKS_tereshenko@mail.ru

На модели аллоксанового диабета у крыс изучено влияние тиоцетама (500 мг/кг) и рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин) (0,01 мг/кг) на показатели системы глутатиона, энергетического метаболизма и окислительной модификации белков.

Ключевые слова: *интерлейкин-2, Ронколейкин, экспериментальный сахарный диабет, глутатион.*

Последние годы глобальной медико-социальной проблемой является сахарный диабет (СД), который входит в число 7 главных причин смертности населения в большинстве стран мира и занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1]. В настоящее время во всем мире накоплены доказательства того, что эффективный контроль диабета может свести к минимуму развитие многих связанных с ним осложнений, в том числе неврологических, которые и определяют продолжительность жизни больного и его работоспособность (энцефалопатии, дистальные невропатии, преходящие нарушения мозгового кровообращения, инсульт). К веществам, обеспечивающим в очаге ишемии/гипоксии как повреждающее действие, так и систему жизнеспособности клеток, относятся цитокины – трансмиттеры межклеточного взаимодействия, которые формируют сеть коммуникативных сигналов между клетками иммунной системы и клетками других органов и тканей [2]. Следовательно, эффективным перспективным звеном в комплексной терапии постишемических неврологических осложнений при СД может стать применение цитокиновых препаратов.

Цель исследования – изучение динамики показателей глутатионпероксидазной/глутатионредуктазной системы, энергетического метаболизма и окислительной модификации белка (ОМБ) в тканях головного мозга крыс с экспериментальным СД при применении церебропротектора метаболического действия тиоцетама и цитокинового препарата – рекомбинантного IL-2 (Ронколейкина).

Экспериментальная часть

Исследования проводились на 4 группах (по десять животных в каждой) белых крысах линии Вистар (250-300г.). Первая группа – интактные животные, вторая – животные с экспериментальным сахарным диабетом (СД, контроль), третья – животные с СД, которым вводили тиоцетам в дозе 500 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки (группа СД+Тиоцетам); четвертая – животные с СД, которым вводили Ронколейкин в дозе 0,01 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки (группа СД+Ронколейкин). Животным первой и второй групп в соответствующем объеме внутримышечно вводили стерильный физиологический раствор. Экспериментальный диабет моделировали с помощью однократного подкожного введения водного раствора аллоксана моногидрата (Sigma, США) в дозе 150 мг/кг в виде 5% раствора в ацетатном буфере, pH 4,5. Введение данного вещества осуществляли после предварительной 24-часовой депривации пищи, при сохраненном доступе к воде. Уровень глюкозы крови определялся на 3 сутки после введения аллоксана с помощью глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США). Для последующих исследований использованы только животные с повышенным уровнем глюкозы (>11 ммоль/л). Материалом для биохимических исследований явились фрагменты ткани головного мозга, находящиеся в области средне-мозговой артерии и гомогенизированные в жидком азоте. Для изучения активности системы глутатиона в гомо-

генате головного мозга крыс определяли уровни восстановленного и окисленного глутатиона, активность глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГПР), содержание продуктов окислительной модификации белка по уровню альдегидных (АФГ) и карбоксильных (КФГ) продуктов. Для оценки процессов углеводно-энергетического обмена и окисления в цикле Кребса в гомогенате мозга определяли уровень адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ). Статистически значимыми считали отличия при $p<0,05$.

В результате проведенных исследований при формировании аллоксанового диабета было установлено нарушение системы глутатиона и отмечена выраженная диспропорция – повышение относительно контрольных показателей уровней окисленных форм глутатиона в 2,7 раза ($p<0,001$) на фоне резкого снижения восстановленных форм глутатиона.

Таблица 1.

Суммарные показатели окисленных (GSSG) и восстановленных (GSH) форм глутатиона и содержание альдегидных (АФГ) и карбоксильных (КФГ) продуктов в тканях головного мозга крыс с аллоксановым диабетом (M ± m) (n=10)

Группа животных	GSSG, мкМ /г/белка	GSH, мкМ /г/белка	АФГ, у.е./г/белка	КФГ, у.е./г/белка
Интакт	0,27±0,03	4,49±0,38	1,49±0,16	1,01±0,09
СД	0,75±0,06*	0,56±0,06*	3,44±0,39*	2,26±0,15*
СД+Тиоцетам	0,46±0,05*^{К}	0,71±0,06*^{К}	2,48±0,22*^{К}	1,44±0,15*^{К}
СД+Ронколейкин	0,38±0,03*^{КТ}	2,45±0,24*^{КТ}	1,84±0,19*^{КТ}	1,47±0,06*^{К}

Примечание: здесь и в таблице 2 – $_{1}$Интакт – интактные крысы; $_{2}$СД – сахарный диабет; $_{3}$СД+Тиоцетам – сахарный диабет + Тиоцетам; СД+Ронколейкин – сахарный диабет + Ронколейкин.

В гомогенате мозга экспериментальных животных развитие СД сопровождалось также стабильным снижением активности энзимов тиол-дисульфидной системы – ГП на 76% ($p<0,001$) и ГПР на 79% ($p<0,001$) по сравнению с группой интактных животных (рис. 1).

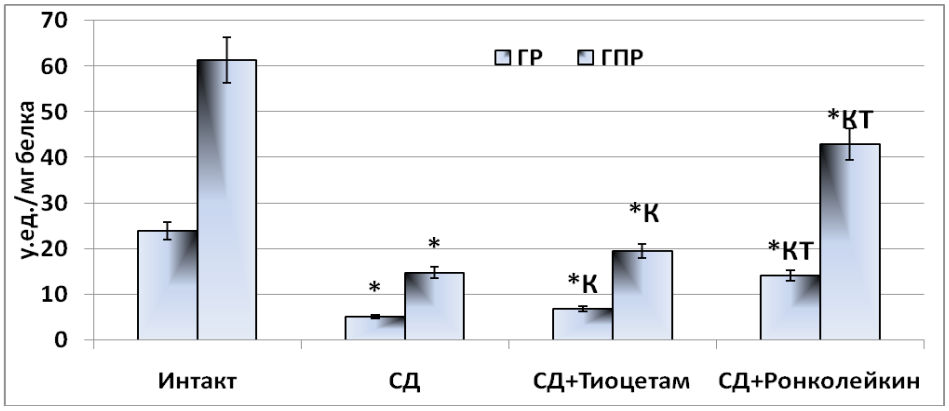


Рис. 1. Активность глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГПР) в тканях головного мозга крыс с СД

Примечание к рис.1-2: Интакт – интактные крысы; СД – сахарный диабет; СД+Тиоцетам – сахарный диабет + Тиоцетам; СД+ Ронколейкин – сахарный диабет + Ронколейкин. Статистически достоверные отличия ($p<0,05$) относительно интактных крыс отмечены знаками «И», относительно крыс с сахарным диабетом – знаками «К», относительно крыс группы СД+Тиоцетам – знаками «Т».

Также отмечено увеличением в гомогенате мозга маркеров ОМБ, которые образуются в условиях оксидативного и нитрозирующего стресса – альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ) – в 2,2 и 2,3 раза соответственно (табл. 1).

Отмечен дисбаланс пула макроэргических фосфатов в ткани мозга контрольных животных (табл. 2) – снижение уровней АТФ и АДФ соответственно на 70% и 71%. Уровень АМФ в контрольной группе досто-

верно отличался от уровней интактных животных – был выше на 89%, что адекватно снижению в эти периоды АТФ и, возможно, отражает его усиленный распад на фоне ишемического повреждения.

Таблица 2.

**Показатели энергетического метаболизма (АТФ, АДФ, АМФ)
в тканях головного мозга крыс с аллоксановым диабетом (M ± m)** (n=10)

Группа животных	АТФ, мкмоль/г ткани	АДФ, мкмоль/г ткани	АМФ, мкмоль/г ткани
Интакт	3,62±0,17	0,43±0,01	0,10±0,01
СД	1,09±0,12*	0,13±0,01*	0,19±0,02*
СД+Тиоцетам	1,77±0,17*^{К}	0,16±0,02*^{К}	0,13±0,01*^{К}
СД+ Ронколейкин	2,59±0,18*^{КТ}	0,32±0,03*^{КТ}	0,11±0,01^{К}

На фоне введения Тиоцетама у экспериментальных животных отмечено ингибирование образования окисленных форм глутатиона на 39% на фоне увеличения его восстановленных форм на 27% и повышения активности ГР и ГПР на 32-37% относительно контрольных показателей(рис.1, табл.1-2), снижение маркеров ОМБ, особенно КФГ (на 36%), стабилизация энергетических показателей тканей мозга экспериментальных животных – снизились показатели АМФ на 30%, повысились уровни АТФ и АДФ соответственно на 62% на 30%, однако сохранились достоверные отличия этих показателей от интактных.

Введение Ронколейкина животным с СД оказало наиболее выраженное влияние на состояние системы глутатиона – уровни окисленных форм глутатиона снизились в 2 раза по сравнению с контрольными. При этом активно повышаются уровни восстановленных форм глутатиона и восстанавливается активность энзимов ГР/ГПР системы – повышается почти в 4 раза ($p<0,001$) и достоверно превышает эффект тиоцетама. Курсовое введение Ронколейкина способствовало стабилизации окислительной модификации белков и снижению их маркеров в ткани головного мозга соответственно на 47% та 35% ($p<0,01$). Применение Ронколейкина при постишемическом повреждении ткани мозга при АСД на фоне выраженного снижения АМФ (на 53%) привело к стабильному повышению относительно контрольной группы уровней АТФ и АДФ в 2,5 раза.

Выводы

1. Постишемическое поражение ткани головного мозга крыс на модели аллоксан-индуцированного диабета сопровождалось дискордантными сдвигами равновесия системы глутатиона, пула макроэргических фосфатов и увеличением в гомогенате мозга маркеров окислительной модификации белков.

2. Курсовое применение тиоцетама и Ронколейкина способствовало восстановлению энергетического метаболизма и снижению активности реакций свободно-радикального окисления в тканях головного мозга крыс с СД, максимальная активность отмечена у Ронколейкина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3 (48). – С. 6-13.

2. Fujinami R.S. Reviews in neuroimmunology. J. Neurovirol., 2014; 20 (№ 2): 105-116.

SUMMARY

SPECIFICS OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF RONCOLEUKIN AT THE EXPERIMENTAL HYPERGLYCEMIA

Tereshchenko S.V., 1st year postgraduate student
The National University of Pharmacy;
17, square Vosstaniya, Kharkiv, 61001, Ukraine

On the model of alloxan diabetes in rats to study the influence of thiocetam (500 mg/kg) and recombinant interleukin-2 (Roncoleukin) (0.01 mg/kg) on the performance of the glutathione system, energy metabolism and protein oxidative modification products.

Keywords: interleukin-2, Roncoleukin, experimental alloxan diabetes, glutathione.

REFERENCES

1. Dedov I.I. Diabetes: the development of technology in the diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). Diabetes; 2010; 3(48): 6-13.

2. Fujinami R.S. Reviews in neuroimmunology. J. Neurovirol., 2014; 20 (№ 2): 105-116.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО АМИНОЭТАНОЛА

Титович И.А., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Болотова В.Ц.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

***E-mail**:* Irina.titovich@pharminnotech.com

Изучена антигипоксическая активность нового соединения аминоэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС) на модели острой гипоксической гипоксии. Антигипоксический эффект ФДЭС (доза 75 мг/кг) превосходил эффект цераксона (доза 100 мг/кг).

Ключевые слова: *острая гипоксическая гипоксия, гипоксикамера, ФДЭС, цераксон, амтизол.*

Гипоксия является сложным функционально-метаболическим нарушением, в основе которой лежит снижение доставки и утилизации кислорода в клетках организма, что может быть обусловлено нарушением функций организма: дыхательной, сердечно-сосудистой систем, транспорта крови, митохондриальной дисфункцией [1].

К настоящему времени проведен огромный объем исследований по изучению препаратов с потенциально антигипоксическим действие среди разнообразных классов химических соединений природного и синтетического происхождения. Фармакологические исследования позволили выявить ряд антигипоксантов, которые нашли применение при различных гипоксических состояниях.

На данный момент широко применяются антигипоксанты, которые способны поддерживать при гипоксии активность сукцинатоксидазого звена. Это FAD-зависимое звено цикла Кребса, позднее угнетающееся при гипоксии по сравнению с NAD-зависимыми оксидазами, может определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене – сукцината (янтарной кислоты) [3,4]. В последние годы установлено, что янтарная кислота реализует свои эффекты не только как интермедиант различных биохимических циклов, но и как лиганд орфанных рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток и сопряженных с G-белками (G_i/G_o и G_q) [3,4,5].

Целью исследования явилось изучение влияния нового соединения диэтиламиноэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС) на устойчивость организма лабораторных животных к воздействию гипоксии.

Соединение синтезировано на кафедре органической химии СПХФА. В основе фармакологической концепции, реализованной при создании этой субстанции с антигипоксическим эффектом, лежит ее предполагаемая направленность действия на энергопродуцирующие системы нейронов и периферических тканей, как наиболее страдающие при гипоксии различного генеза.

Экспериментальная часть

Эксперименты выполнены на 100 белых беспородных мышах самцах весом 17-25г. Объектом исследования было выбрано соединение ФДЭС в дозах 10 и 75 мг/кг. Референсными препаратами были выбраны амтизол в дозах 25 и 50 мг/кг и цераксон в дозе 100 мг/кг (Феррер Интернасьональ, С.А., Испания).

Антигипоксическую активность препаратов изучали на модели острой гипоксической гипоксии (ОГГ) [2].

Модель острой гипоксической гипоксии моделировали в гипоксикамере «БИО-НОВА-204», объем камеры составляет 50 литров (ООО «Научно-техническое объединение «Био-Нова», РФ). Для создания острой гипоксии животных помещали в камеру и подавали воздушную смесь, содержащую 2% кислорода. Процент кислорода в гипоксикамере определяли с помощью газоанализатора серии ПКГ-4 (ЗАО «ЭКСИС», РФ). Регистрировали процент кислорода и время, при котором наблюдалась гибель мышей.

На модели ОГГ было установлено, что группа животных, которым вводили ФДЭС в дозе 75 мг/кг, погибали при дыхании воздушной смесью, содержащей на 12% кислорода меньше, чем в контроле ($p<0,005$), и на 14 % меньше чем в группе, получавшей цераксон ($p<0,05$). ФДЭС был сопоставим амтизолу (50 мг/кг) ($p<0,05$). Результаты исследований представлены в табл.1.

Таблица 1.

**Влияние ФДЭС на переносимость мышами острой гипоксии
(модель острой гипоксической гипоксии)**

№ п/п	Препарат	Доза мг/кг	Процент кислорода во вдыхаемом воздухе
			M±m%
1.	Контроль	10 мл/кг	4,09±0,06
2.	Амтизол	25 мг/кг	$3,61±0,14^{1,4}$
3.	Амтизол	50 мг/кг	3,35±0,07
4.	Цераксон	100 мг/кг	4,22±0,13
5.	ФДЭС	10 мг/кг	$3,72±0,08^{2,4,5}$
6.	ФДЭС	75 мг/кг	$3,63±0,04^{1,3,6}$

Примечание: 1 – достоверное отличие от контрольной группы ($p<0,005$), 2 – достоверное отличие от контрольной группы ($p<0,05$), 3 – достоверное отличие от группы цераксон 100 мг/кг ($p<0,005$), 4 – достоверное отличие от группы цераксон 100 мг/кг ($p<0,05$), 5 – достоверное отличие от группы амтизол 50 мг/кг ($p<0,005$), 6 – достоверное отличие от группы амтизол 50 мг/кг ($p<0,05$).

Новое фармакологические средство состоит из диэтиламиноэтанола, который является прекурсором холина т.е. обеспечивает синтез нейромедиатора ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран. Транс-бутандиовая и янтарная кислоты реализуют свои эффекты через специфические орфанные рецепторы (SUCNR1, HCA2) на глиальных клетках. Кроме того, при дефиците кислорода количество субстратов окисления (фумарата и сукцината) истощается, и введение их экзогенным путем способствует увеличению резервной мощности систем тканевого дыхания, позволяющих клеткам синтезировать АТФ в условиях гипоксии. Возможно, такой тройной эффект ФДЭС способствовал увеличению переносимости гипоксии/ишемии тканями у лабораторных животных.

Выводы

1) Наибольший антигипоксический эффект ФДЭС проявил в дозе 75 мг/кг.

2) Антигипоксический эффект нового соединения аминоэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (доза 75 мг/кг) превосходил цераксон (доза 100 мг/кг), и был сопоставим амтизолу (доза 50 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко В.Н., Уйба Б.В., Каркищенко В.Н. и др. Очерки спортивной фармакологии. Т.2. Векторы фармакопротекции / Под ред. Н.Н.Каркищенко, В.В.Уйба. – СПб.: Изд-во Айсинг, 2014. – 448 с.

2. Лукьянова Л.Д. Методические рекомендации к экспериментальному изучению препаратов, предназначенных для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. / Л.Д. Лукьянова – М., 1990. – 18 с.

3. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике // Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 63-68.

4. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т.49, №9. – С. 24-28.

5. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F. et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery // Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2014; 34 (№2): 285-293.

SUMMARY

EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF A DERIVATIVE DIETHYLAMINOETHANOLA

Titovich I.A., 2[d] year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Antihypoxic activity was studied of new compounds aminoethanol with butanediol and TRANS-ethylene-1,2-dicarboxylic acids (FDES) on the model of acute hypoxic hypoxia. Antihypoxic effect FDES (dose 75 mg/kg) was superior to the effect of ceraxon (dose 100 mg/kg).

***Keywords**:* acute hypoxic hypoxia, hypoxemia, FDAS, ceraxon, amtizol.

REFERENCES

1. Karkishchenko V.N., The Uiba B.V.; Karkishchenko V.N. and other. Essays on sports pharmacology. Vol. 2. Vectors of Pharmacopoeia / Under the editorship of N. N. Karkishchenko, V.V. Uiba. – SPb.: Publishing house of Icing, 2014. – 448 p.

2. Lukyanova L. D. Methodological guidelines for experimental study of drugs intended for clinical studies as antihypoxic funds. / L. D. Lukyanova – M., 1990. – 18 p.

3. Okovity S. V., Sukhanov D. S., Zaplutanov V. A., Smagina A. N. Antihypoxants in modern clinical practice // Clinical medicine. – 2012.- No. 9. – P. 63-68.

4. Okovity S. V., Radko, S. V., Shustov E. B. Succinate receptors (SUCNR1) as a promising target of pharmacotherapy // Pharmaceutical Chemistry journal. – 2015.- Vol. 49, No. 9. – P. 24-28.

5. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F. et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery // Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2014; 34 (№2): 285-293.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ДЕРИВАТИВНОЙ ТСХ-ОЧИСТКИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОКСИЛАМИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Трут С.Н., соискатель

Руководители: **Клименко Л.Ю.,** канд. фарм. наук, доц.;

Микитенко Е.Е., канд. фарм. наук, доц.

Национальный фармацевтический университет,

61002, Харьков, ул. Пушкинская, д. 53, Украина

***E-mail**:* lynnne2@ukr.net

Разработан способ деривативной ТСХ-очистки извлечений из крови и мочи, что позволило увеличить степень элюирования доксиламина и уменьшить количество соэкстрактивных веществ в полученных элюатах.

***Ключевые слова:** доксиламин, деривативная тонкослойная хроматография*.

Одной из насущных проблем в процессе разработки аналитических методик для применения в химико-токсикологическом анализе является обеспечение необходимой степени специфичности по отно-

шению к компонентам биологической матрицы. Особую важность данный вопрос приобретает в контексте анализа биологических объектов, подвергшихся процессам гниения, горения, хранения в различных условиях в течение длительного времени, многократной заморозки/разморозки и т. д. Решение данной проблемы лежит в плоскости разработки эффективных методов очистки извлечений из биологического материала.

Целью данной работы является разработка способа очистки извлечений из крови и мочи, содержащих доксиламин, с помощью метода деривативной ТСХ и оценка возможностей применения предложенного способа очистки по отношению к биологическим жидкостям, подвергшимся процессам гниения.

Изолирование доксиламина из биологических жидкостей проводили с помощью амфифильного растворителя (ацетонитрил) в условиях насыщения водной фазы электролитом (аммония сульфат) – подход, пользующийся широкой популярностью в современном судебно-токсикологическом анализе [1, 2]. Изолирование проводили в слабокислой среде (pH = 5), что в ряде случаев приводит к уменьшению процессов соэкстракции компонентов биологической матрицы [1, 2].

Очистку извлечений из крови и мочи, содержащих доксиламин, проводили с помощью метода деривативной ТСХ, который в общем случае предусматривает получение производного (деривата) исследуемого вещества при помощи какой-либо химической реакции, элюирование его в соответствующей системе растворителей, проявление соответствующим проявителем и установление значения R_f [3].

Предложенный способ деривативной ТСХ-очистки заключается в нанесении извлечений из биологических жидкостей на линию старта хроматографической пластины (параллельно на пластину наносят «свидетель»), элюировании хроматографической пластины последовательно с использованием двух подвижных фаз и элюировании доксиламина 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной с зоны хроматографической пластины, соответствующей пятну «свидетеля». При этом предусмотрено получение четвертичного N-хлораммониевого основания доксиламина путем обработки исследуемой пробы и пробы «свидетеля» на линии старта хроматографической пластины избытком раствора натрия гипохлорита в растворе натрия гидрокарбоната после элюирования пластины в хлороформе (подвижная фаза 1). В качестве подвижной фазы 2 предложено использовать смесь гексан – диэтиловый эфир (2:1), а проявление проявление пятна «свидетеля» проводить 1% раствором *n*-аминодиэтиланилинсульфата.

Количественное определение доксиламина в элюатах проводили с помощью экстракционно-фотометрической, УФ-спектрофотометрической и ВЭЖХ-методик.

Определение и оценку специфичности и степени изолирования для разработанной методики проводили в соответствии со схемой 1.

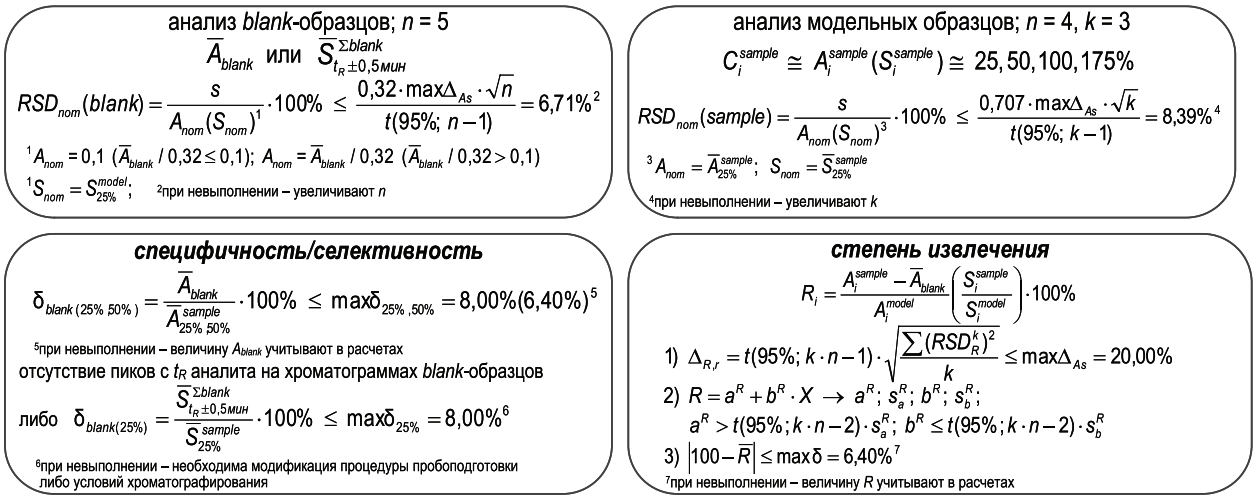


Схема 1

Результаты определения степени извлечения приведены в табл. 1 и позволяют говорить о приемлемых показателях данного параметра для всех вариантов конечных аналитических операций.

Таблица 1.

Результаты определения степени извлечения доксиламина из биологических жидкостей

Характеристика	*УФ-СФ*		*ЭФ*		*ВЭЖХ*		Критерий приемлемости
	кровь	моча	кровь	моча	кровь	моча	
$\overline{R}$	96,54	98,21	95,44	97,72	95,32	96,57	–
$\Delta_{R,r}$	6,87	7,07	6,46	4,76	5,57	5,67	≤ 20,00%
b^R	–0,03	–0,03	–0,01	–0,01	0,01	0,03	$b^R \le 1{,}796 \cdot s_b^R$
s_b^R	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01	
a^R	98,75	101,01	96,00	98,78	94,46	94,27	$a^R > 1{,}796 \cdot s_a^R$
s_a^R	1,90	1,74	1,74	1,30	1,58	1,46	
$\lvert 100 - \overline{R} \rvert$	3,46	1,79	4,56	2,28	4,68	3,43	≤ 6,40%

Для оценки возможностей применения предложенного способа деривативной ТСХ-очистки по отношению к биологическим жидкостям, подвергшимся процессам гниения, готовили 4 серии по 6 *blank*-образцов биологических жидкостей и подвергали их хранению при 25ºС в течение 1, 2, 3 и 4 недель соответственно. В каждой серии 3 *blank*-образца затравляли аналитом по окончании срока хранения и затем выполняли анализ всей серии.

Результаты определения специфичности разработанной методики деривативной ТСХ-очистки извлечений, содержащих доксиламин, в отношении компонентов биологической матрицы, подвергшейся процессам гниения, приведены в табл. 2.

Таблица 2.

Результаты определения специфичности методики деривативной ТСХ-очистки извлечений, содержащих доксиламин

Характеристика	*УФ-СФ*		*ЭФ*		*УФ-СФ*		*ЭФ*		Критерий приемлемости
	кровь	моча	кровь	моча	кровь	моча	кровь	моча	
1 неделя					2 недели				
$\overline{A}_{blank}$	0,011	0,008	0,005	0,004	0,012	0,011	0,004	0,005	–
$RSD_{пот}(blank)$	1,68	1,45	1,02	1,09	2,13	1,89	1,15	1,45	≤ 6,71%
$\delta_{blank(50\%)}$	4,98	3,67	2,33	1,87	5,41	4,98	1,87	2,33	≤ 8,00%
3 недели					4 недели				
$\overline{A}_{blank}$	0,011	0,012	0,005	0,005	0,015	0,011	0,004	0,005	–
$RSD_{пот}(blank)$	2,01	1,97	1,02	0,68	1,87	1,52	0,98	1,56	≤ 6,71%
$\delta_{blank(50\%)}$	4,98	5,41	2,33	2,33	6,67	4,98	1,87	2,33	≤ 8,00%

Таким образом, в случае анализа биологических жидкостей, подвергшихся гниению, использование деривативной ТСХ-очистки позволяет достичь поглощения *blank*-пробы, вклад которого в поглощение основного опыта является незначимым.

Экспериментальная часть

В эксперименте использовали доксиламина сукцинат фармакопейной чистоты. Порядок приготовления модельных образцов представлен на схеме 2.



Схема 2

Дизайн эксперимента представлен на схеме 3.

Для каждой из разработанных методик анализировали модельные образцы, а также *blank*-образцы (5 образцов (20,00 мл) соответствующей матрицы, полученной от различных источников, в которые введено по 1,00 мл воды дистиллированной).

Выводы

Разработан способ деривативной ТСХ-очистки извлечений из крови и мочи, содержащих доксиламин, который позволил увеличить степень элюирования доксиламина с хроматографической пластины и уменьшить количество соэкстрактивных веществ в полученных элюатах. Подтверждены возможности применения предложенного способа деривативной ТСХ-очистки по отношению к биологическим жидкостям, подвергшимся процессам гниения.

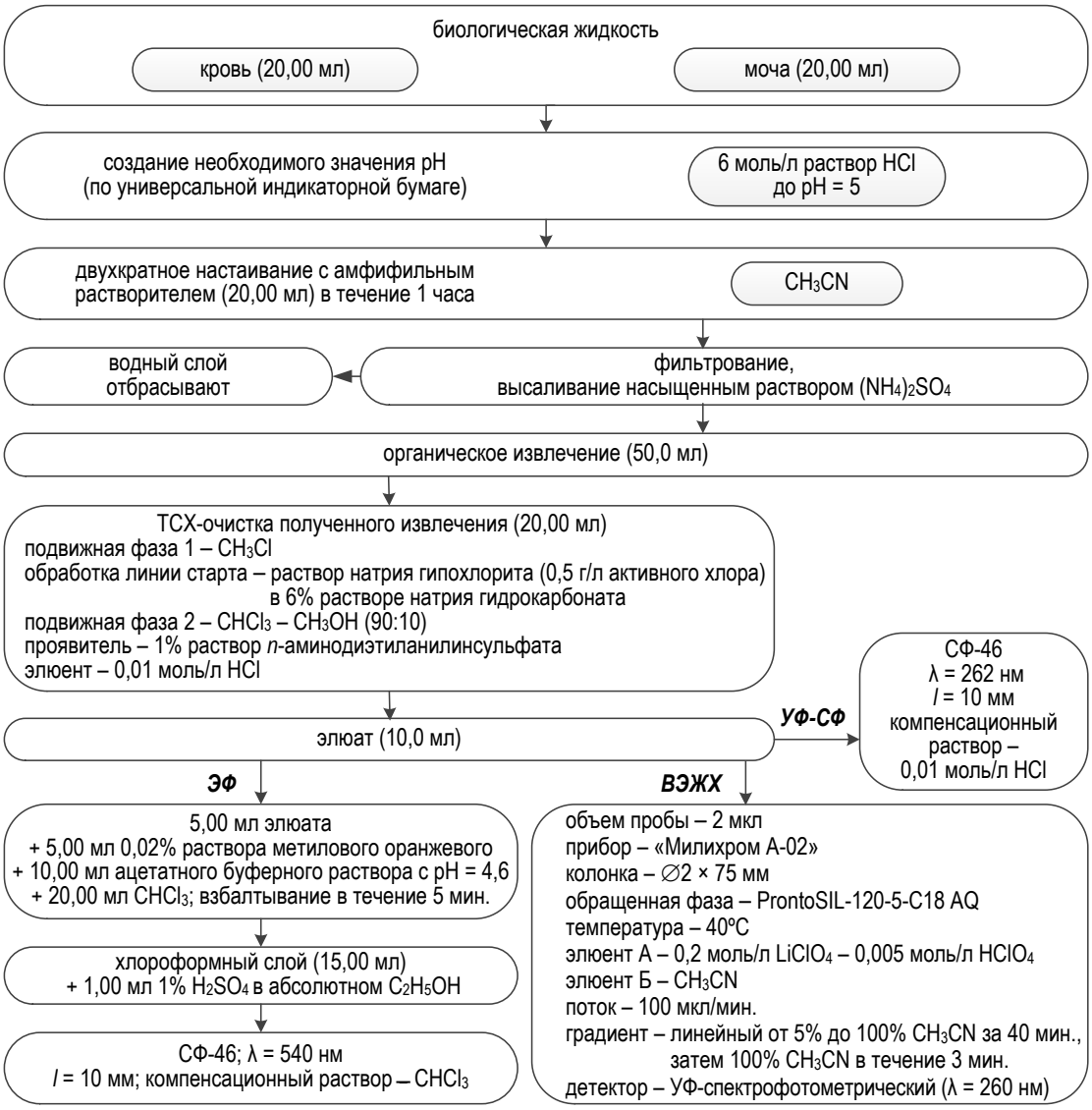


Схема 3

ЛИТЕРАТУРА

1. Clarke's Analytical Forensic Toxicology / ed. by S. Jickells, A. Negrusz. – London: Chicago: Pharmaceutical Press, 2008. – 648 p.

1. Postmortem Toxicology of Abused Drugs / ed. by S. B. Karch. – CRC Press: Taylor & Francis Group, 2008. – 214 p.

2. Thin-layer chromatographic values of toxicologically relevant substances on standardized systems / ed. by A. C. Moffat, A. H. Stead, G. Richard. – Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft GmbH, 2007. – 308 p.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF DERIVATIVE TLC-PURIFICATION PROCEDURE FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF DOXYLAMINE IN BIOLOGICAL FLUIDS

Trut S. M., applicant
The National University of Pharmacy;
53, Pushkinska st., Kharkiv, 61002, Ukraine

The method of derivative TLC-purification of extracts from blood and urine has been developed that allowed to increase the elution degree of doxylamine and decrease the amount of co-extractive substances in the obtained eluates.

Keywords: doxylamine, derivative TLC.

REFERENCES

1. Jickells S., Negrusz A. Clarke's Analytical Forensic Toxicology, London: Chicago: Pharmaceutical Press, 2008. – 648 p.

2. Karch S. B. Postmortem Toxicology of Abused Drugs, CRC Press: Taylor & Francis Group, 2008. – 214 p.

Moffat A. C., Stead A. H., Richard G. Thin-layer chromatographic values of toxicologically relevant substances on standardized systems, Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft GmbH, 2007. – 308 p.

МОНОМЕТИЛИНОЗИТ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ЯКОРЦОВ СТЕЛЮЩИХСЯ

Умарова Г.К., ассистент
Руководитель: **Комилов Х.М.,** докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбека, 45, Узбекистан

E-mail: pharmi@pharmi.uz

Инозитолы обладают витаминным действием. Существует 12 стереоизомеров инозитолов. Все они синтезируются самим организмом. Из надземной части якорцов стелющихся (Tribulus terrestris L.) нами выделено монометилированное производное инозитола. На основании изучения ИК-, ^{1}H ЯМР и ^{13}C ЯМР спектров соединение идентифицировано с 1D-4-O-метил-инозитом.

Ключевые слова: *якорцы стелющиеся, экстракция, тонкослойная и колоночная хроматография, ИК-спектрометрия, ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия.*

Якорцы стелющиеся (Tribulus terrestris L.) являются широко распространенным в республиках Центральной Азии растением, применяемым как в народной медицине, так и в современной научной медицине, в частности, известен ряд препаратов зарубежного производства («Трибуспонин», «Трибестан»). Нами изучается растение, произрастающее в Узбекистане [1]. Настоящее исследование является продолжением изучения фитохимического состава данного растения.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служила надземная часть якорцов стелющихся, заготовленная в с. Чимган Ташкентской области.

Измельченные (3 мм) воздушно-сухие надземные части якорцов стелющихся, заготовленные в период конец цветения – начало плодоношения, исчерпывающее экстрагировали метанолом (1:2). Объединенные метанольные вытяжки сгущали до сиропообразной массы. Сгущенный экстракт разбавляли двойным объемом воды и экстрагировали сначала хлороформом, затем бутанолом. Бутанольное извлечение упаривали досуха. Получили 60 г суммы экстрактивных веществ. Хроматографируя на колонке с силикагелем из хлороформ-метанол-водных (70:23:3) элюатов выделено бесцветное кристаллическое вещество с $t_{пл}$ 184-186ºС.

Вещество растворимо в воде, мало растворимо в метаноле, практически нерастворимо в хлороформе.

ИК-спектр: 3350 $см^{-1}$ (-ОН гр), 2980 $см^{-1}$(-СН), 1450 $см^{-1}$(-ОН гр деформационные колебания), 1120 $см^{-1}$ (С-С гр), 1250 $см^{-1}$ (С-О гр);

Вещество растворимо в воде, мало растворимо в метаноле, практически нерастворимо в хлороформе.

ИК-спектр: 3350 $см^{-1}$ (-ОН гр), 2980 $см^{-1}$(-СН), 1450 $см^{-1}$(-ОН гр деформационные колебания), 1120 $см^{-1}$ (С-С гр), 1250 $см^{-1}$ (С-О гр);

^{1}Н ЯМР спектр (400 МГц, C_5D_5N,δ, м.д., J/Гц): 3.83 (3Н, с, OCH_3) 4.07 (1Н, т, J = 9.3, Н-1), 4.55 (1Н, тд, J = 9.3; 4.2, Н-2), 4.62 – 4,75 (4Н, м, Н-3, Н-4, Н-5, Н-6), 6.45 (1Н, д, J = 5.4, ОН), 6.47 (1Н, д, J = 5.9, ОН), 6.63 (1Н, д, J = 3.0, ОН), 6.64 (1Н, д, J = 4.3, 2-ОН), 6.73 (1Н, д, J =3.2, ОН). (рис.1.).

^{13}С ЯМР-спектр (100 МГц, C_5D_5N, δ, м-д): 86,36(С-1), 72,83(С-2), 73,63(С-3), 74,75(С-4), 75,24(С-5), 74,33(С-6), 61,32(OCH_3). (рис.2).

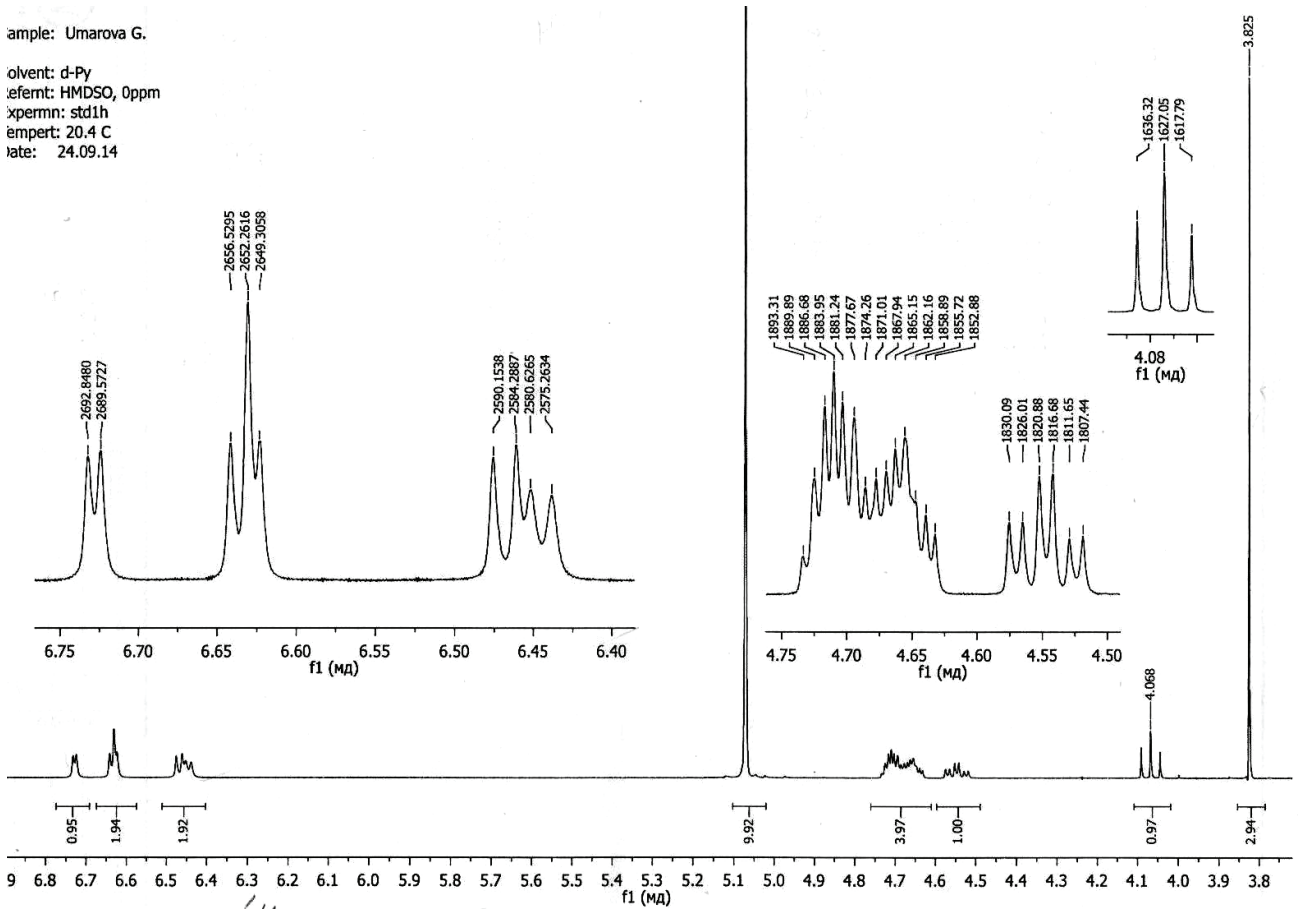


Рис.1. ^{1}Н ЯМР спектр 1D-4-О-метил-инозита

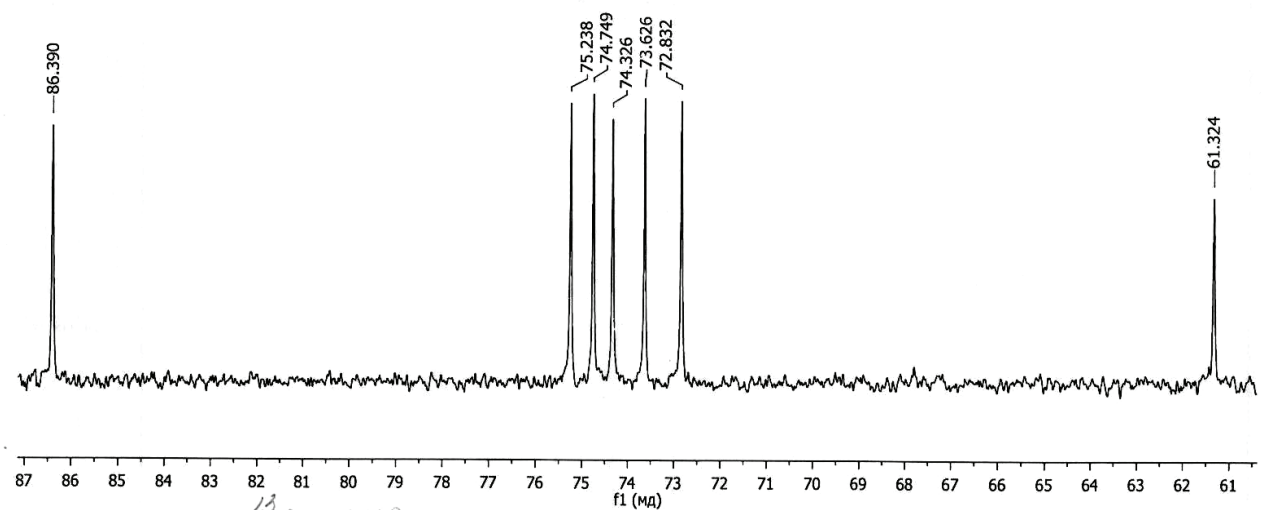


Рис.2.[13]С ЯМР спектр 1D-4-О-метил-инозита

Интерпретацией ИК-, [1]Н -ЯМР и [13]С ЯМР-спектров, а также по температуре плавления выделенное соединение идентифицировали с 1D-4-О-метил-инозитом (рис. 3).

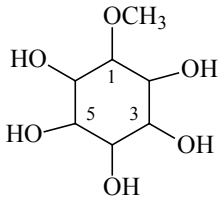


Рис.3. Структура 1D-4-О-метил-инозита

Выводы

1. Из надземной части якорцов стелющихся выделено вещество с $t_{пл}$ 184-186ºС.
2. Изучением ИК-, [1]Н -ЯМР и [13]С ЯМР-спектров вещество идентифицировано с 1D-4-О-метил-инозитом.
3. Обладая витаминной активностью, монометилинозит может усилить фармакологическую эффективность других биологически активных компонентов в препаратах данного растения.
4. 1D-4-О-метил-инозит из надземной части Tribulus terrestris выделен впервые.

ЛИТЕРАТУРА

1. Умарова Г.К., Липиды надземной части якорцев стелющихся, произрастающий в Узбекистане // Фармация. – М, 2015. – №6. – С.19.
2. А.А. Жанибеков, Т.Х. Наубеев, К.К. Утениязов, Х.М. Бобакулов, Н.Д. Абдуллаев. Тритерпеновые гликозиды *Astragalus* и их генины. Строение циклолехманозида С из *Astragalus lehmannianus // Химия природных соединений,* 2013. – №3. – С. 405.

SUMMARY

MONOMETHILINOZITE FROM ABOVEGROUND PART OF TRIBULUS TERRESTRIS

Umarova G.K., assistant
Tashkent Pharmaceutical Institute
45,Oybek st., Tashkent, 100015, Uzbekistan

Inositol's have vitamin action. There are 12 stereoisomers of inositol's. The body synthesizes all of them. From the above-ground parts of Tribulus terrestris (Tribulus terrestris L.) we isolated a monomethylated derivative of

inositol. On the base of IR, ^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectra analysis the compound was identified with the 1D-4-O-methyl-inositol.

Keywords: Tribulus terrestris, extraction, thin layer and column chromatography, IR spectrometry, ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy.

REFERENCES

1. Umarova G.K., Lipids of aerial part of Tribulus terrestris, which grows in Uzbekistan // Pharmacy. – M, 2015. – №6. – P.19.

2. A.A.Zhanibekov, T.H.Naubeev, K.K.Uteniyazov, H.M.Bobakulov, N.D.Abdullaev. Triterpene glycosides of Astragalus and its genins. Structure of cyclolechmanoside C from Astragalus lehmannianus // Chemistry of Natural Compounds, 2013. – №3. – P. 405.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИСАХАРИДНЫХ ФРАКЦИЙ ЕЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ – PICEAE ABIETIS

**Хафизова Г.Ф., студ. 4 курса, Забоева А.Н., студ. 4 курса,
Гуляев Д.К., асп. 3 года обучения**
Руководители: **Белоногова В.Д.,** докт. фарм. наук, доцент,
Рудакова И.П., канд. мед. наук, доцент.
Пермская государственная фармацевтическая академия,
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2., Российская Федерация

E-mail: guzik12_21@mail.ru

Цель данной работы – изучение и сравнение противовоспалительной активности растительных препаратов. Объектами исследования являлись полисахаридные фракции ели обыкновенной, полученные в ПГФА на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники по оптимальной технологии. Противовоспалительную активность оценивали по степени увеличения объёма лапы крысы и выраженности торможения воспалительной реакции. Данные фракции показали умеренную противовоспалительную активность.

Ключевые слова: *противовоспалительная активность, полисахаридные фракции, ель обыкновенная*.

Лекарственные средства растительного происхождения составляют значительное количество от общего числа препаратов. В связи с тем, что длительный приём лекарственных препаратов синтетического происхождения может сопровождаться нежелательными последствиями для организма человека, актуальность приёма средств растительного происхождения значительно возросла. Их основным преимуществом является малая токсичность, возможность длительного применения без проявления побочных эффектов. Известно, что при использовании лекарственных препаратов растительного происхождения ожидаемый лечебный эффект наступает постепенно, сохраняется достаточно долгое время. Благодаря содержанию многочисленных биологически активных веществ в растениях, они обладают широким спектром действия, что позволяет применять лекарственные средства растительного происхождения в комплексной терапии при лечении заболеваний различной этиологии.

Основным источником лекарственного растительного сырья является заготовка дикорастущих и культивируемых лекарственных растений [1]. Ель обыкновенная – Picea abies, является весьма распространенным растением на территории Российской Федерации и широко используется в официнальной и народной медицине.

Экспериментальная часть

Целью настоящего исследования являлось изучение противовоспалительной активности полисахаридных фракций ветвей и хвои ели обыкновенной.

Объектами исследования служили водорастворимый полисахаридный комплекс (ВРПК) и пектиновые вещества, полученные из ели обыкновенной по оптимальной технологии [2]. Противовоспалительную активность определяли на крысах-самцах массой 210-250 г. Исследуемый экстракт вводили перорально

с помощью атравматического зонда в дозе 50 мг/кг. Контрольной группе тем же способом и в том же объеме вводили физиологический раствор. Через час после введения вещества, вызывали острую воспалительную реакцию (отек) субплантарным (под подошвенный апоневроз) введением 0,1 мл 1% раствора каррагинана (сульфатированный полисахарид из ирландского морского мха). Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически через 4 часа после введения флогогенного агента, то есть на пике формирования отека. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции. Если этот показатель был больше 30%, результат учитывался как положительный [3]. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Установлено, что введение флогогенного агента вызывало существенное увеличение объема стопы животных, которое получало максимальное развитие к четвертому часу наблюдения. Прирост объема стопы у крыс при этом достигал 109,5% и был принят за контрольную величину.

Все исследуемые фракции достоверно по сравнению с контролем подавляли воспалительную реакцию у животных. Пектиновые вещества ветвей вызывали уменьшение отёка по сравнению с контролем в 1,5 раза; ВРПК хвои – в 2,1 раза; пектиновые вещества хвои – в 2,5 раза; ВРПК ветвей – в 3,1 раза.

Таблица 1.

Противовоспалительная активность экстрактов ели обыкновенной

Экстракты	% прироста стопы через 4 ч	% торможения через 4 ч
ВРПК хвои	53,4±6,9 p < 0,05	51,2
Пектиновые вещества хвои	44,3±5,9 p < 0,05	59,5
ВРПК ветвей	34,8±2,2 p < 0,05	68,3
Пектиновые вещества ветвей	71,2±4,3p < 0,05	34,9
Контроль	109,5±4,7	

p – достоверность в сравнении с контролем

Вывод

Полисахаридные фракции ели обыкновенной обладают выраженной противовоспалительной активностью. При этом наибольшую активность проявил ВРПК ветвей. Таким образом, полученные результаты указывают на перспективность дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуляев Д.К., Лялина Н.В., Белоногова В.Д. Изучение содержания полисахаридов древесной зелени ели обыкновенной /Д.К. Гуляев, Н.В. Лялина, В.Д. Белоногова // Вестник ПГФА. – 2015. – №15. – С. 211-213.

2. Краснюк, И.И., Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Е.Т. Чижова. – М.: Академия, 2004. – 464 с.

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Миронов А.Н., Бунатян Н.Д и др. – Часть первая. – М.: Гриф и К., 2012. – 944 с.

SUMMARY

RESEARCH OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE POLYSACCARIDE FRACTION OF NORWAY SPRUSE – PICEAE ABIETIS

Khafizova G.F., 4th year student, Zaboeva A.N., 4th year student
Perm State Pharmaceutical Academy;
2, Polevaya St., Perm, 614990, Russian Federation

The purpose of this work is to study and compare the anti-inflammatory activity of herbal medicines. The objects of the study were spruce polysaccharide fractions obtained via optimal technology at the Department of

Pharmacognosy with the course of botany of PGFA. The anti-inflammatory activity was assessed by the increase degree of the rats paw and the strength of the inflammatory response inhibition. The researched fractions showed moderate anti-inflammatory activity.

Keywords: anti-inflammatory activity, polysaccharide fractions, Norway spruce.

REFERENCES

1. Guljaev D.K., Ljalina N.V., Belonogova V.D. The study of the content of polysaccharides of wood greens of spruce, *Vestnik PGFA* [Herald of PSPA]*,* 2015, no.15, pp. 211-213.

2. Krasnjuk, I.I., *Farmacevticheskaja tehnologija. Tehnologija lekarstvennyh form* [Pharmaceutical Technology. Technology dosage forms], Moscow Akademija publ., 2004. 464 p.

3. Mironov A.N., Bunatjan N.D., *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja* [Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one] Moscow, Grif i K. publ., 2012. 944 p.

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИРОПА «ФЕРРАТ-С», СТИМУЛИРУЮЩЕГО ЭРИТРОПОЭЗ

Ходжаева И.А., аспирант 2 курса
Руководитель: **Назарова З.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбек, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: iroda_khodjaeva87@mail.ru

Проведены исследования биологической активности методом диализа по Крувчинскому и определены фармакокинетические свойства противоанемического сиропа «Феррат-С», содержащего железа гидроксид полимальтозный комплекса. Из данных биофармацевтических исследований, выявлено, что кинетика высвобождения лекарственного вещества из сиропа равномерная, по фармакокинетическим параметрам сироп «Феррат-С» биоэквивалентен препарату сравнения сиропу «Феррум Лек» (Словения).

Ключевые слова: *железо гидроксид полимальтозный комплекс, сироп, биологическая активность, фармакокинетика, биоэквивалентность.*

Основой медикаментозной терапии железодефицитной анемии служит длительный пероральный приём препаратов железа, в связи с чем, выбор препарата должен базироваться на фармакологических характеристиках лекарственных средств [1].

Для лечения указанных патологических состояний наряду с известными железосодержащими препаратами нами предлагается сироп «Феррат-С» – полимальтозный комплекс гидроксида железа (III) [2].

Экспериментальная часть

Изучение биологической доступности сиропа "Феррат-С" проводили стандартным методом – диализом по Крувчинскому. В качестве диализной полупроницаемой мембраны использовали нелакированную целлофановую плёнку общей площадью контакта 20см^2.

1,0 г сиропа (точная навеска) осторожно заливали в целлофановую плёнку, неподвижно закреплённую на конце диализной трубки. Диализную трубку внесли в химический стакан с диализной средой – очищенной водой (объём 50мл) и погрузили на глубину не более 2мм. Диффузию сиропа через целлофановую мембрану проводили при температуре 32±0,5°С в термостате в течение часа. Отбор проб диализата проводили каждые 10минут по 6мл пипеткой с обязательным восполнением диализной среды очищенной водой. Количество лекарственного вещества – железа гидроксид полимальтозный комплекс (эквивалентного элементарному железу 1,0г), перешедшего в диализную среду, определяли методом УФ-спектрофотометрии[2].

Результаты кинетики высвобождения свободного железа в диализную среду приведены на рис.1.

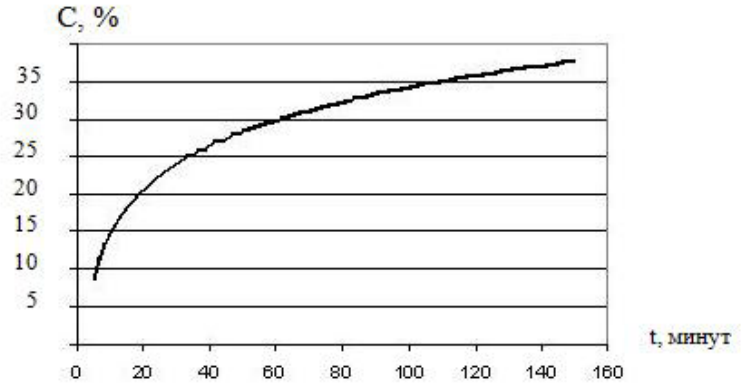


Рис. 1. Кинетика высвобождения свободного железа в диализную среду

Из данных биофармацевтических исследований следует заключить, что железо гидроксид полимальтозный из сиропа выделяется равномерно.

Исследования по фармакокинетике

В опытах использованы 60 беспородных белых крыс – самцов, массой тела 180-200 г, по 5 особей на точку в эксперименте. Испытуемые препараты опытным животным вводили перорально однократно в дозе 5мг/кг.

Через 15 мин, 30 мин, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа крыс декапитировали под эфирным наркозом и отбирали образцы крови. Кровь выдерживали 1 час при комнатной температуре и центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин и отбирали сыворотку крови.

Для количественного определения железа сыворотку анализировали методом оптико-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Отбирали по 0,5 мл биологической жидкости и переносили в тефлоновые автоклавы, в которые добавляли 3 мл концентрированной азотной кислоты и 2 мл перекиси водорода, закрывали и помещали в прибор микроволнового разложения BERGHOF с программным обеспечением Speebwave^{TM}MWS-3+. После разложения содержимое автоклавов количественно переносили в 50 мл мерную колбу и доводили объем до метки 2%-ной азотной кислотой [4].

Определение железа проводили на приборе Optima-2100 DV (США) оптико-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Использовали оптимальную длину волны определяемого элемента Fe^{3+}, при котором элемент выпускает максимальную эмиссию поглощенной энергии.

Количественное содержание исследуемого элемента в образцах рассчитывали по формуле:

$$Z = N \times 100 / C$$

где:

N – количество металла в мг/кг из графика,

C – концентрация исследуемого образца в приготовленном растворе.

Данные по количественному определению железа методом оптико-эмиссионной спектрометрии приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Количественное содержание железа в сыворотке крови крыс

Название препарата	**Содержание железа (мкг/мл)**					
	Время отбора крови (мин)					
	15	**30**	**60**	**120**	**180**	**240**
«Феррат-С» Среднее значение	10,27±0,21	10,81±0,12	11,99±0,15	16,45±0,28	15,42±0,21	14,13±0,09

Название препарата	Содержание железа (мкг/мл)					
	Время отбора крови (мин)					
	15	30	60	120	180	240
«Феррум Лек» Лек д.д., Любляна, Словения Среднее значение	11,07±0,06	11,77±0,15	12,48±0,16	16,58±0,2	15,52±0,23	13,89±0,13

На основе полученных данных, по количеству содержания железа в сыворотке крови крыс, проведены расчеты фармакокинетических параметров для испытуемых препаратов в программе Borgia: T_{max} – время достижения максимальной концентрации, мин; C_{max} – максимальная концентрация, мкг/мл $AUC_{(0-\infty)}$ (мкг· мин$^{-1}$ /мл) – площадь под кривой.

Фармакокинетические параметры приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Фармакокинетические параметры испытуемых препаратов

Фармакокинетические параметры	Значения параметров		Доверительные интервалы	
	«Феррат-С»	«Феррум Лек» Лек д.д.	Допустимые	Полученные
T_{max}, мин	109,80±3,11	108,6±1,51	-	-
C_{max}, мкг/мл	16,56±0,32	16,64±0,18	75-133%	99,5-100,42%
$AUC_{(0-\infty)}$ (мкг· мин$^{-1}$ /мл)	12723,78±105,72	12178,72±61,24	80-125%	95,7-104,28%

Выводы

1. На основании биофармацевтических исследований “in vitro” выявлено равномерное высвобождение железа гидроксид полимальтозного комплекса из сиропа «Феррат-С».

2. Сироп «Феррат-С» по фармакокинетическим параметрам биоэквивалентен препарату сравнения сиропу «Феррум-Лек» (Словения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Жаркова Л.П. Обоснование выбора препарата железа для лечения железодефицитных состояний в педиатрии // Фарматека, 2015. – №1. – С. 16-22.

2. Ходжаева И.А., Назарова З.А. Разработка состава, технологии сиропа «Феррат-С»и оценка качества // Фармацевтический журнал. – 2013. – №4. – Б. 55-57.

3. Камаева С.С., Поцелуева А.А., Сафиуллин Р.С. Биофармацевтическое исследование мази с метиленовым синим // Фармация. – 2006. – №2. – С. 20-21.

4. Клиническая фармакокинетика. / под ред. акад. РАМН В.Г. Кукеса. – 2009. – С. 249-253.

SUMMARY

RESEARCH ON THE BIOLOGICAL ACTIVITY AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF STIMULATING ERYTHROPOIESIS SYRUP “FERRAT-S”

Khodjaeva I.A., 2nd year graduate student
Tashkent Pharmaceutical Institute;
45, Oybek St., Tashkent, 100015, Republic of Uzbekistan

Researches on anti-anemic syrup “Ferrat-S” containing iron hydroxide polymaltose complex, its biological activity was tests “in vitro” by using the dialysis method of “Kruvchinsky” and the observed pharmacokinetic properties have been calculated. From the data of biopharmaceutical research, it was found that the kinetics of the released drug from the syrup is uniform and the pharmacokinetic parameters of the syrup “Ferrat-S” is bioequivalent to the reference drug syrup “FerrumLek” (Slovenia).

Keywords: iron hydroxide polymaltose complex, syrup, biological activity, pharmacokinetics, bioequivalent.

REFERENCES

1. Jarkova L.P. Justification of the choice of iron preparation for the treatment of iron deficiency states in pediatrics // Farmateka. – 2015. – №1. – P. 16-22.

2. Khodjaeva I.A., Nazarova Z.A. Development of composition, technology of syrup “Ferrat-S” and its quality control// Journal Pharmaceutics – 2013. – №4. – P. 55-57.

3. Kamaeva S.S., Potselueva A.A., Safiullin R.S. Biopharmaceutical research of the ointment with methylene blue // Pharmacy. – 2006. – №2. – P. 20-21.

4. Clinical pharmacokinetics. / Ed. Acad. RAMS V. Kukes. – 2009. – P. 249-253.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ПРИЕМА СТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Худойкина С.В., асп. 2-го обучения
Руководитель: **Уланова Т.В**., к.м.н., доцент
ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева»
430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевисткая, д.68, Российская Федерация

E-mail: sveti-kh@mail.ru

В статье рассматривается возможность снижения, развивающегося на фоне введения стероидных препаратов, повышения уровня глюкозы с помощью новых препаратов с метаболической активностью.

Ключевые слова: *стероидный диабет, гипергликемия, производные 3-гидроксипиридина.*

Стероидный диабет развивается в среднем у 10-20% пациентов, вынужденных по жизненным показаниям в течение длительного времени принимать глюкокортикостероиды. Применяемые в настоящее время лекарственные препараты не решают проблему, к тому же они не лишены серьезных побочных эффектов[1,2]. В связи с этим предложено одновременно с приемом стероидных препаратов принимать препараты с антиоксидантной активностью, что позволит минимизировать осложнения глюкокортикостероидной терапии[3].

В рамках данного исследования изучалась способность новых соединений из группы 3-гидроксипиридина (3-ГП): фумарата 3-ГП и никотината 3-ГП корригировать нарушения углеводного обмена на фоне стероидного диабета.

Экспериментальная часть

Исследование проведено на белых нелинейных крысах массой 180-220г., содержащихся в стандартных условиях вивария. Стероидный диабет моделировали внутримышечным введением дексаметазона фосфата из расчета 800 мкг/кг, после чего животным опытных групп одновременно с инъекциями дексаметазона на протяжении 15 суток вводили сравниваемые соединения. Фумарат 3-ГП и никотинат 3-ГП синтезированы на кафедре органической химии Мордовского ГУ, Саранск, к.х.н. Семеновым А.В. Их структура была подтверждена путем анализа спектра ЯМР ^{1}H, спектра ЯМР ^{13}C и ИК спектра. Препараты сравнения были приобретены в аптечной сети. 1-ю группу составили интактные животные; 2-я – контрольная, крысы с моделированным стероидным диабетом, которым перорально в течение 14 дней вводили 0,9% раствор NaCl в дозе 0,1 мл; крысы 3-й группы получали фумарат 3-ГП в дозе 50 мг/кг per os; 4-й – мексидол в дозе 50 мг/кг в/м; 5-й – никотинат 3-ГП в дозе 50 мг/кг; 6-й – манинил в дозе 5 мг/кг per os. По истечению эксперимента животных каждой группы декапитировали под фторотановым наркозом. В сыворотке крови определяли уровень глюкозы с помощью глюкометра «One Touch Ultra».

Введение дексаметазона сопровождалось развитием достоверной гипергликемии: уровень глюкозы в сыворотки крови крыс из группы контроля был в 3,8 раз выше чем у интактных животных

(3,73±0,41 ммоль/л у интактных крыс и 14,14±1,03 ммоль/л в группе контроля) (табл.1, рис.1). На фоне терапии манинилом уровень глюкозы в сыворотки крови подопытных животных находился в пределах нормы и составил 4,52±0,27 ммоль/л. На фоне введения мексидола уровень глюкозы был ниже, чем в контрольной группе животных на 39%. Никотинат 3-ГП оказывал сопоставимое с мексидолом снижения уровня гликемии на 41%. Фумарат 3-ГП вызывал достоверное снижение уровня глюкозы, превосходящее действие мексидола, на 49 % по отношению к контролю.

Таблица 1.

Показатели гликемии сыворотки крови подопытных животных

Серия	Средний уровень глюкозы в сыворотки крови, ммоль/л (M±m)	Степень достоверности (*-по отношению к интактным животным; **-по отношению к контролю)
интактные животные	3,73 ± 0,41	
контроль	14,14 ±1,03	p*<0,001
фумарат 3-ГП 50 мг/кг per os	7,18 ±0,6	p**<0,001
мексидол 50 мг/кг в/м	8,58±0,4	p**<0,001
никотинат 3-ГП 50 мг/кг per os	8,28 ± 0,58	p**<0,001
манинил 5 мг/кг per os	4,52 ± 0,27	p**<0,05

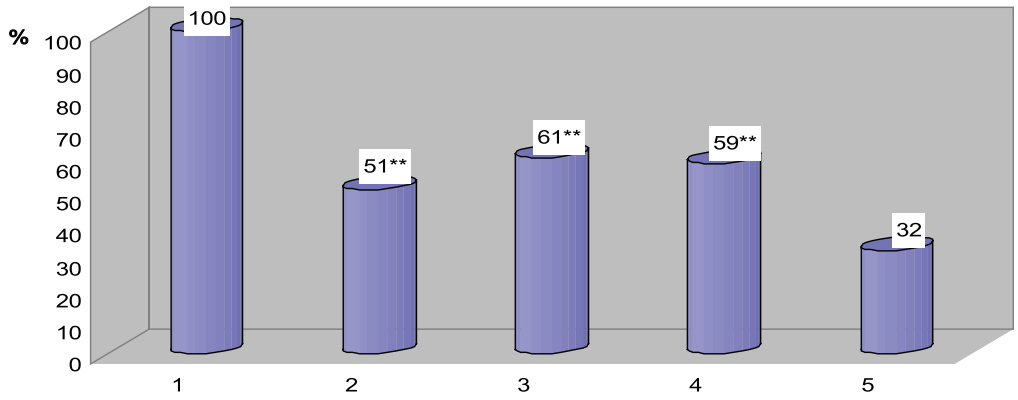


Рис. 1. Влияние исследуемых соединений и препаратов сравнения на уровень гликемии сыворотки крови белых крыс при стероидном диабете в процентах по отношению к контрольной группе животных

Примечание:
1 – контроль
2 – фумарат 3-ГП 50 мг/кг per os
3 – мексидол 50 мг/кг в/м
4 – никотинат 3-ГП 50 мг/кг per os
5 – манинил 5 мг/кг per os
Степень достоверности: ** – по отношению к группе контроля

Выводы

1. Никотинат 3-ГП оказывал сопоставимое с мексидолом снижения уровня гликемии на 41% по отношению к контрольной группе животных.

2. Фумарат 3-ГП вызывал достоверное снижение уровня глюкозы, превосходящее действие мексидола, на 49 % по отношению к контрольной группе животных.

Таким образом, терапия исследуемыми соединениями позволила корригировать уровень гипергликемии на фоне введения глюкокортикостероидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асваниярована Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа/ Н.С. Асваниярова// Сахарный диабет том 18, №4(2015). С.12-21.

2. Xia Wu C, Shin Tan W, Han Sim Toh MP, et al. Derivation and validation of a risk index to predict all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol Metabol. 2012;2(2):88-95.

3. Уланова Т.В. Возможности коррекции побочных эффектов глюкокортикостероидов в эксперименте/ Т.В. Уланова, В.И. Инчина, Е.В. Семенова, А.В. Семенов//Вестник новых медицинских технологий №4/7(2010). С.83-85.

SUMMARY

**POSSIBILITY OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION
OF HYPOGLYCEMIA IN PATIENTS RECEIVING STEROIDS**

Khudoikina S.V., P.G.
Ogarev Mordovia State University
68 Bolshevistskaya Str., Saransk 430005, Republic of Mordovia, Russia

The possibility of reducing developing on the background of the introduction of steroid drugs increase blood glucose by means of new drugs with metabolic activity.

Keywords: steroid diabetes, hyperglycemia, derivatives of 3-hydroxypyridine.

REFERENCES

1. Asfandiyarova N.S. Mortality in type 2 diabetes / N.S. Asvaniyarova // Diabetes Volume 18, №4 (2015). S. 12-21.

2. Xia Wu C, Shin Tan W, Han Sim Toh MP, et al. Derivation and validation of a risk index to predict all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol Metabol. 2012;2(2):88-95.

3. Ulanova T.V. Possibilities of correction of side effects of glucocorticoids in the experiment / T.V. Ulanova, V.I. Inchina, E.V. Semenova, A.V. Semenov // Bulletin of new medical technologies №4 / 7 (2010). P. 83-85.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМБИНИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

Чистякова Е.Ю., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Оковитый С.В.**, д.м.н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

Приведены результаты первичной оценки актопротекторной активности некоторых комбинированных соединений диметиламиноэтанола, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот, методом вынужденного плавания белых беспородных мышей.

Ключевые слова*: актопротекторы, спортивная фармакология, физическая работоспособность, методика вынужденного плавания.*

К факторам, снижающим физическую работоспособность, среди прочих, относятся накопление молочной кислоты и связанный с ней ацидоз. Фармакологическая коррекция работоспособности может быть осуществлена препаратами из класса актопротекторов. «Эталонными» представителями этой фармакологической группы являются производные меркаптобензимидазола (этилтиобензимидазол, этомерзол). Механизм действия этих препаратов заключается в ускорении утилизации лактата и стимулировании синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий, что обеспечивает увеличение образования аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

Согласно литературным данным, к активаторам энергопродукции также относятся промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК): фумаровая, яблочная, кетоглутаровая и янтарная кислота, а также их соли [1].

В связи с этим, целью данной работы стало изучение влияния солей – продуктов взаимодействия производных диметиламиноэтанола (ДМАЭ) с итермедиатами ЦТК на физическую работоспособность в сравнении с препаратом метапрот (этилтиобензимидазол).

Экспериментальная часть

Классическая методика теста «отчаяния» (вынужденного плавания) используется для испытания антидепрессивного действия веществ [2]. Модификация данной методики ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» позволяет применять его для оценки актопротекторных свойств. Для проведения теста – животных (мышей или крыс) с дополнительным грузом 10% от массы тела, закреплённым на уровне крестца, помещают в резервуар с водой. Ёмкость для плавания, имеющую форму цилиндра (диаметр 10 см, высота 25 см) за сутки до исследования заполняют водой (22-24°С) на треть объёма таким образом, чтобы животное не имело возможности выпрыгнуть или достать до дна хвостом. После прикрепления груза животное аккуратно помещают в ёмкость и фиксируют время до полного отказа от плавания [3, 4].

В данном эксперименте в качестве тест-систем были использованы аутбредные мыши (60 самцов). Животных рандомизировали на 6 групп по 10 особей в соответствии с массой тела.

За 30 минут до начала эксперимента животным внутрижелудочно вводили физиологический раствор (группа №1 – отрицательный контроль), комбинированные соединения ДМАЭ с интермедиатами ЦТК (группа №2 – фумарат, группа №3 – L-малат, группа №4 – α-кетоглутарат, группа №5 – сукцинат) в дозировке 75 мг/кг и этилтиобензимидазол (группа №6 – положительный контроль) в дозировке 25 мг/кг. Все исследуемые препараты предварительно растворяли в физиологическом растворе.

Согласно полученным данным не все исследуемые соединения в выбранной дозировке повышают выносливость тест-систем. Так, длительность плавания мышей, получавших фумарат и L-малат, с вероятностью не отличалась от таковой у контрольной группы (физиологический раствор). α-кетоглутарат в дозе 75 мг/кг увеличивает продолжительность плавания в 1,2 раза. Однократное введение комбинированного соединения ДМАЭ с сукцинатом достоверно удлиняет время плавания в 2 раза, что сопоставимо с результатами, полученными у группы мышей, получавших эталонный препарат сравнения – этилтиобензимидазол (табл. 1).

Таблица 1.

Влияние различных агентов на продолжительность плавания мышей

Экспериментальная группа (N = 10)	**Длительность плавания, сек**
Физиологический раствор (отрицательный контроль)	216,5 ± 14,4
Производное ДМАЭ с интермедиатом ЦТК фумаратом, 75 мг/кг	189,4 ± 24,6
Производное ДМАЭ с интермедиатом ЦТК L-малатом, 75 мг/кг	223,7 ± 12,8
Производное ДМАЭ с интермедиатом ЦТК α-кетоглутаратом, 75 мг/кг	247,0 ± 19,4
Производное ДМАЭ с интермедиатом ЦТК сукцинатом, 75 мг/кг	407,1 ± 15,2*
Этилтиобензимидазол (положительный контроль), 25 мг/кг	402,1 ± 17,1*

Примечание – * – По сравнению с контролем ($p < 0,05$; U-критерий Уилкоксона-Манна-Уитни)

Вывод

Исследование актопротекторной активности комбинированных соединений диметиламиноэтанола методом вынужденного плавания показало, что наиболее перспективным соединением является производное ДМАЭ с интермедиатом ЦТК сукцинатом в дозе 75 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фрелих, Г.А. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий / Г.А. Фрелих [и др.]. // СМЖ. – 2013. – № 3. – С. 7-13.
2. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Изд-во Гриф и К, 2012. – С. 213.
3. Каркищенко, В.Н. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / В.Н. Каркищенко [и др.]. // Биомедицина. – 2011. – № 1. – С. 72-74.
4. Петунов, С.Г. Оценка физической работоспособности при интенсивной физической нагрузке в моделях на лабораторных животных / С.Г. Петунов [и др.]. // Сборник трудов Всероссийского симпозиума, посвященного 50-летию со дня основания ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России. – 2012. – С. 101-102.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF DIMETHYLAMINOETHANOL COMPOUNDS FOR IMPROVEMENT OF PHYSICAL CAPACITY

Chistyakova E.Yu., 1st year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The results of the initial evaluation of the actoprotective activity of some dimethylaminoethanol compounds containing intermediates of the citric acid cycle in the forced swimming test of albino mice.

Keywords: actoprotectors, sport pharmacology, physical capacity, forced swimming test.

REFERENCES

1. Frelikh G. A., Polomeeva N. Yu, Vasiliev A. S., Udut V. V. Sovremennye metody otsenki funktsional'nogo sostoyaniya mitokhondrij [State-of-the art methods of evaluation of mitochondrial function]. The Siberian Medical Journal, 2013, no. 3, pp. 7-13.
2. Mironov A. N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya [Guidance on Preclinical Trials of Drugs. Part I]. M.: Izdatel'stvo Grif i K, 2012, 213 p.
3. Karkishhenko V. N., Kapanadze G. D., Dengina S. E., Stankova N. V. Razrabotka metodiki otsenki fizicheskoj vynoslivosti melkikh laboratornykh zhivotnykh dlya izucheniya adaptogennoj aktivnosti nekotorykh lekarstvennykh preparatov [Working out of a technique for physical endurance of small laboratory animals for studying of different medicine]. Biomedicine, 2011, no. 1, pp. 72-74.
4. Petunov S. G., Bobkov D. V., Lukina A. M. Otsenka fizicheskoj rabotosposobnosti pri intensivnoj fizicheskoj nagruzke v modelyakh na laboratornykh zhivotnykh [Evaluation of physical performance during intensive physical exercises in models in laboratory animals] Sbornik trudov Vserossijskogo simpoziuma, posvyashhennogo 50-letiyu so dnya osnovaniya FGUP «NII GPEHCH» FMBA Rossii [Collected works of the All-Russian symposium related to the 50th anniversary of the Federal State Unitary Enterprise Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology FMBA Russia]. Saint-Petersburg, 2012, pp. 101-102.

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЕТАЦИДА

Бекежан М.Ж., студ. 3 курса; Шаекенова А.Б., студ. 3 курса; Нуратдинова Ф.Н., студ. 1 курса
Руководитель: **Сапиева А.О.,** канд.хим.наук, доцент
АО «Медицинскийуниверситет Астана»
010000, Астана, ул.Бейбитшилик, д.49, Казахстан

E-mail: bekezhan.mika@mail.ru

Исследована антиоксидантная и антирадикальная активность метацида и определено влияние изменения концентрации раствора на данные свойства *in vitro*.

Ключевые слова: метацид, антиоксидантная и антирадикальная активность, *in vitro*.

Цель работы: изучить *in vitro* антиоксидантную и антирадикальную активность метацида. В настоящее время проблема изучения антиоксидантной (АОА) и антирадикальной (АРА) активности как природных соединений так и продуктов их химической модификации является весьма актуальной. Применение разных способов определения антирадикальной и антиоксидантной активности у различных веществ, в частности, метацида позволит добиться максимальной достоверности при оценке этого важного биологического свойства [1]. Метацид является ядохимикатом, принадлежащим к производным тиофосфорной кислоты, и является дезинфектантом с широким спектром бактерицидного и фунгицидногодействия.

Экспериментальная часть

В работе выполнено изучение АОА методом определения железо-восстанавливающего потенциала метацида *in vitro*, основанного на изучении динамики трансформации ионов железа [2]. АРА нами исследовалась путем оценки антирадикального эффекта метацида, основанного на инактивировании 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикала (DPPH). Одним из критериев показателя биологической активности является величина оптической плотности в сравнении с известными антиоксидантами (аскорбиновая кислота, бутилгидроксианизол), которая снижается при убывании антиоксидантного свойства исследуемого объекта. Все эксперименты проводили в трехкратной повторности. Статистическую обработку выполняли в программе Microsoft Excel, различия показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считались различия при $p< 0,05$. При изучении потенциальной биологической активности рассматривается вопрос взаимосвязи между молекулярной структурой объекта и механизмом соответствующего эффекта *in vitro* и *in vivo* [3]. Анализ литературы указывает на поиск эффективных антиоксидантов на основе знаний о механизмах процесса ингибирования перекисных процессов в организме. Известно, что анти- и прооксидантные свойства соединений зависят от концентрации исследуемого объекта, поэтому нами изучен вопрос возможности наличия зависимости между указанными параметрами [4]. Из данных табл.1 видно, что при увеличении концентрации метацида нет достоверных изменении величин оптической плотности по сравнению с контролем, что указывает на отсутствие анти/прооксидантных свойств у данного объекта в данном диапазоне. Раствор аскорбиновой кислоты с титром 1 мг/мл в этих условиях эксперимента показывает высокую оптическую плотность, что указывает на выраженную антиоксидантную активность.

Таблица 1.

Динамика железо-восстанавливающего потенциала при изменении концентрации метацида

	Контроль	**1мг/мл**	**10 мг/мл**	**20 мг/мл**	**50 мг/мл**
Метацид	0,025±0,005	0,023±0,002	0,022±0,001	0,025±0,001	0,039±0,005

АРА определяют по известному способу определением способности экзогенных соединений или суммарных экстрактов инактивировать свободный стабильный радикал, в частности, DPPH.

Таблица 2.

Ингибирование DPPH при изменении концентрации метацида

	К	**1 мг/мл**	**10 мг/мл**	**20 мг/мл**	**50 мг/мл**
Метацид	0,479±0,001	0,4673±0,006	0,432±0,008	0,408±0,003	0,406±0,001

Как следует из данных табл. 2 раствор метацида при указанных концентрациях не проявил ингибирующего действия в реакции с участием устойчивого свободного радикала DPPH, что следует из двух факторов: нет концентрационной зависимости между значениями оптической плотности и содержанием анализируемого объекта; практически без изменения сохраняется экстинкция раствора по сравнению с контролем. В аналогичных условиях определения АРА бутилгидроксианизол выступает ингибитором свободнорадикальных процессов *in vitro*.

Вывод

на основании выполненных исследований *in vitro* установлено отсутствие антиоксидантной и антирадикальной активность метацида при указанных концентрациях и условиях эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prasanthi Donipati, S. Hara Sreeramulu. *In Vitro* Bioevaluatin of Antioxidant Activity in Curcuma Longa: International Journal of Innovative Pharmaceutical Sciences and Research. 2015; 3(9):1238-1243.

2. Oyaizu M. Studies on products of browning reaction. Antioxidative activities in products of browning reaction prepared from glucosamine: Jpn. J. Nutr. Dietetics.1986; 44:307-315.

3. Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Мелешонкова Н.Н. и др. Новый ингибитор гликозилирования белков на основе ферроцена: Известия Академии наук РФ. Серия химическая. 2015; 9: 2195-2202.

4. Антонова Н.А., Коляда М.Н., Осипова В.П. и др. Исследование антиоксидантных свойств фосфорилзамещенных фенолов: Доклады АН РФ.2008;419(3):342-344.

SUMMARY

DETERMINATION *IN VITRO* ANTIOXIDANT AND ANTIRADICAL ACTIVITY OF METACIDE

Bekezhan M.Zh., 3 year student;
Shaekenova A.B., 3 year student; Nuratdinova F.N. 1st year student
Astana Medical University
Astana city, Beibitshilik street 49A

The antioxidant and antiradical activities of metacide were studied and the influence of changes in concentration of the solutions on these properties was defined in vitro.

Keywords: metacide, antioxidant and antiradical activity, *in vitro*.

REFERENCES

1. Prasanthi Donipati, S. Hara Sreeramulu. *In Vitro* Bioevaluatin of Antioxidant Activity in Curcuma Longa: International Journal of Innovative Pharmaceutical Sciences and Research. 2015; 3(9):1238-1243.

2. Oyaizu M. Studies on products of browning reaction. Antioxidative activities in products of browning reaction prepared from glucosamine: Jpn. J. Nutr. Dietetics.1986; 44:307-315.

3. Milaeva E.R., Chpakovski D.B., Melechonkova N.N. et al. The new inhibitor of protein glycosylation on the basis of ferrocene: Proceedings of the Academy of Sciences of the Russian Federation. Chemical Series. 2015; 9: 2195-2202.

4. Antonova N.A., Koliada M.N., Osipova V.P. et al. The study of antioxidant properties of phosphoryl substituted phenols: Reports of the Russian Federation. 2008;419(3):342-344.

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ЛЕТУЧИХ СЕРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ФЕРМЕНТИРОВАННОГО ЛУКА МЕТОДОМ ГХ/МС

Шарипов А.Т., ассистент
Руководитель: **Аминов С.Н.,** докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбека, 45, Узбекистан

E-mail: sharipov.avez@gmail.com

Лук представляет большой интерес своим эффектом увеличения времени свертывания кровы. В соответствии с целью работы для исследования выбран метод газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХ/МС) для сравнительной характеристики состава летучих органосульфидов у ферментированных образцов лука. Наиболее важным результатом является то, что общее содержание идентифицированных органических сульфидов лука составляет 44,7 мг/100 г гомогената.

Ключевые слова: *лук, чеснок, органосульфид, ферментация.*

Лук репчатый *(Allium cepa*) – всемирно известные средства народной медицины, применяемые для предотвращения инсульта, коронарного тромбоза и атеросклероза, а также для лечения различных инфекций и сосудистых нарушений [1]. В литературе описаны более высокая эффективность «выдержанного» экстракта лука чем соответствующий свежий [2].

Целью настоящей работы являлся изучение состава растворимых в органических растворителях фракции выдержанного лука. В соответствии с целью работы мы выбрали метод газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХ/МС) для сравнительной характеристики состава летучих органосульфидов у образцов, ферментированных – выдержанных лука.

Экспериментальная часть

В настоящей работе использованы местные сорта лука репчатого *(Allium cepa*).

Приготовление ферментированных-выдержанных экстрактов. Образцы очищенных от скорлупы головок репчатого лука массой 100 г помещали в стеклянную тару и гомогенизировали с помощью ножевого измельчителя (миксера). Гомогенат, размер частиц которого составлял 0,6-2,0 мм выдерживали в термостат при температуре 50-60 ºС в течение 72 часов. Выдержанный – ферментированный гомогенат разбавляли равным объемом 2М NaCl и экстрагировали однократно трехкратным объемом смеси хлороформа и метанола (4:1). Суспензию гомогената и органической фазы интенсивно перемещивали в течение 30 мин при комнатной температуре и фильтровали через 4х слоя марлевой ткани. Хлорофомную фазу из суспензии отделяли с помощью делительной воронки и высушивали добавлением небольшого количества безводного сульфата натрия.

ГХ/МС анализ летучых компонентов. Хромато-масс спектрометрию проводили с помощью хроматографа HP 6890, оснащенном квадрупольным масс-детектором MSD 5973N, капиллярной кварцевой колонкой 0.25 мм х 30 м, толщиной внутренней пленки 0.2 мкм (сополимер 5%-дифенил-95%-диметилсилоксана). Газ-носитель – гелий с постоянным потоком 1 мл/мин. Режим программирования термостата колонки: начальная температура 70ºС с выдержкой 1 мин, далее нагрев до температуры 250ºС со скоростью 10ºС/мин, выдержка при конечной температуре 5 мин. Температура инжектора – 250 ºС. Анализируемые пробы вводили в объеме 2 мкл. в режиме без деления потока (Splitless). Ионизация электронным ударом при напряжении 70 эВ. Время задержки сканирования 4 мин (вырезание сигнала растворителя). Управление хроматографом, сбор и обработку данных осуществляли с помощью программы ChemStation G 1701 EA 01.01.335 в режиме сканирования (SCAN) в диапазоне масс 10-500 а.е.м.. Обработку результатов хромато-масс-спектрометрии проводили с помощью программного обеспечения «GC-MS Data Analysis» включающий библиотеку эталонных масс-спектров (Wiley и NIST). Идентификацию компонентов проводили по совпадению масс-спектров с соответствующими библиотечными. Количественные расчеты проводили относительно площади пиков в хроматограмме общего ионного тока (TIC) относительно аналогичной хроматограммы синтетического диаллилдисульфида по формуле:

Компонент, (мг/100 г гомогената) = ($S_{компонент}$ x $C_{стд}$ x FD)/($S_{стд}$);

Где: $S_{компонент}$ – площадь пика определяемого компонента в хроматограмме испытуемого экстракта; $C_{стд}$ – Концентрация диаллилдисульфида в растворе стандарта; $S_{стд}$ – Площадь пика диаллилдисульфида в хроматограмме стандарта; FD – Фактор разведения, коэффициент – необходимый для пересчете данных на 100 г выдержанного гомогената;

Результаты и их обсуждение

Анализ масс-спектров путем сравнения с библиотекой эталонных спектров позволил идентифицировать в составе экстракта выдержанного лука 14 компонента, представляющие основные пики TIC хроматограммы (табл. 1). В литературе имеются данные по формированию из первичного нативного серосодержащего предшественника – аллиина нескольких десятков органических сульфидов. Согласно этим данным интенсивная трансформация аллиина начинается с момента разрушения целостности интакных структур тканей с участием аллииназы, например в гомогенате головок чеснока этот процесс завершается за 10-15 мин при комнатной температуре [1].

Дальнейшая глубокая трансформация протекает в зависимости от среды и температуры в совершенно разных направлениях и может привести к разным составам как в качественном, так и в количественном отношениях [1-2].

Органосульфиды обнаруженные в составе аналогичным образом обработанного гомогената лука репчатого представлены в табл. 1. Общее содержание идентифицированных органических сульфидов лука составляет 44.7 мг/100 г гомогената. Другой особенностью состава выдержанного гомогената лука является относительно равномерное содержание отдельных компонентов. Так, всего в экстракте гомогената лука идентифицированы 14 веществ, главными составляющими оказались: метилизопропилтрисульфид (8,21 мг /100 г гомогената), метилпропилсульфид (7 мг), диэтилтрисульфид (5,55 мг) и тиофен (4,83 мг). Содержание других компонентов находятся в пределах 0,5-3,0 мг/100 г и резкие колебания.

Таблица 1.

Идентификация компонентов экстракта ферментированного лука

Номер пика	RT* мин	Ионы, m/z (интенсивность, %)	Название	Аналог у чеснока	Кол-во мг/100г
1b	7.05	**98**(M^+;100)/**83**(10)/**69**(35)/**55**(12)/ **41**(40)	Метилтиофен	-	1.69
2b	7.08	**122**(M^+;100)/**80**(10)/**43**(35)	Метилпропилдисульфид	-	0.58
3b	8.03	**112**(M^+;100)/**111**(10)/**97**(35)	Тиофен	-	4.83
4b	8.15	**120**(M^+;100)/**85**(10)/**72**(35)/**57**(12)/ **45**(40)	Метил-1-пропенилдисульфид	5a	1.81
5b	8.29	**154**(M^+;100)/**125**(10)/**111**(35)/**97**(12)/ **85**(40)/**69**(40)/**57**(40)	Метилпропилтрисульфид	6a	7.00
6b	8.37	**154**(M^+;100)/**125**(10)/**111**(45)/**97**(10)/ **85**(15)/**69**(15)/**57**(10)/**43**(20)	Метилизопропилтрисульфид	8a	8.21
7b	8.40	**120**(M^+;100)/**72**(30)/**45**(60)/**57**(12)	1,3-дитиан	9a	Следы
8b	8.46	**154**(M^+;100)/**112**(55)/**79**(20)/**64**(15)/**57**(12)	Диэтилтрисульфид	10a	5.55
9b	9.46	**126**(M^+;100)/**111**(15)/**79**(30)/**64**(15)/**45**(20)	Диметилтрисульфид	11a	3.02
10b	10.75	**156**(M^+;100)/**155**(10)/**154**(35)/**112**(100)/**79**(10)	Цвибелаин	-	1.55
11b	11.38	**152**(M^+;10)/**111**(15)/**87**(100)/**73**(80)/ **64**(12)/**45**(40)	Метилаллилтрисульфид	16a	1.50
12b	12.52	**135**(M^+;100)/**877**(10)	Фенилизотиоцианат	-	2.90
13b	12.93	**206**(M^+;100)/**192**(10)/**191**(100)/**57**(10)	2,6-диизопропил-4-метил-фенол	-	3.07
14b	13.45	**220**(M^+;20)/**205**(100)	2,6-диизопропил-4-метил фенол	19a	3.00
ОБЩЕЕ мг/100г гомогената					44.70

***RT-** *время удерживания пика, мин.*

****M^+-** *молекулярный ион; цифры в круглых скобках –интенсивность иона в процентах относительно иона максимальной интенсивности.*

Множество пиков показывали масс спектры характерные для летучих углеводородов такие как изомерные октадеканы ($C_{18}H_{38}$: M=254), эйкозан ($C_{20}H_{42}$; M=282) были распределены по хроматограмме между пиками органосульфидов в зависимости от их физических параметров. Восемь из четырнадцати идентифицированных летучих составляющих гомогената лука оказались общими с составом чеснока. Некоторые компоненты лука например, метилтиофен (пик 1b) были характерными для лука, а в образце чеснока присутствовали как минорный (<0.01 мг/100г). Эти вещества могут быть рассмотрены как специфические для выдержанного лука при разработке стандартизации и установлении подлинности препаратов на основе выдержанного лука.

Таким образом, разработаны условия получения выдержанных ферментированных гомогенатов лука репчатого содержащие серо-органические соединения. Определены качественный состав и количественное содержание летучих органических сульфидов в составе лука репчатого. Сравнение состава летучих

сероорганических соединений позволил выявить специфические для лука вещества, которые могут рассмотрены для целей установления подлинности и стандартизации субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ilic D.P., Nicolic V.D., Nicolic L.B., Stanovic M.Z., Stanojevic L.P. Thermal degradation, antioxidant and antimicrobial activity of the synthesized allicin and allicin incorporated in gel// Hemijska Industrija. – 2010. – №2 (64). – P. 85-91.
2. Yoo M., Lee S., kim S., Shin D. Optimizing conditions for E-and Z-ajoene formation from garlic juice using response surface methodology// Food Sci. Nutrition. – 2014. – №2 (5). – P. 605-611.

SUMMARY

STUDY OF VOLATILE SULFUR ORGANIC CONSTITUENTS OF AGED ONION BULBS BY GC-MS

Sharipov A.T., assistant
Tashkent Pharmaceutical Institute
45, Oybek st., Tashkent, 100015, Uzbekistan

Onion and garlic represents big interest in the effect of augmentation of blood coagulation time. According to the aim of research for the study of volatile sulfur-organic compounds of fermented onion the method of gas chromatography/mass spectrometry (GC-MS) was chosen. The most important result is that the total content of identified organic sulphides of onion makes 44,7 mg/100g of aged homogenate.

Keywords: onion, garlic, organic sulfides, fermentation.

REFERENCES

1. Ilic D.P., Nicolic V.D., Nicolic L.B., Stanovic M.Z., Stanojevic L.P. Thermal degradation, antioxidant and antimicrobial activity of the synthesized allicin and allicin incorporated in gel// Hemijska Industrija. – 2010. – №2 (64). – P. 85-91.
2. Yoo M., Lee S., kim S., Shin D. Optimizing conditions for E-and Z-ajoene formation from garlic juice using response surface methodology// Food Sci. Nutrition. – 2014. – №2 (5). – P. 605-611.

АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСНОГО СУКЦИНАТ-СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

Шевцова С.Г., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Рассохина Л.М.,** докт. мед. наук, проф.
Южно-Уральский государственный медицинский университет,
454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, Российская Федерация

E-mail: svetok08@list.ru

Установлено, что 7-кратное введение цитофлавина мышам с аллоксановым диабетом значительно редуцирует «поведение отчаяния» в 6-минутном тесте подвешивания за хвост, а также вызывает сахароснижающий эффект. Показано, что антидепрессивная активность цитофлавина связана с наличием в его составе никотинамида.

Ключевые слова: *цитофлавин, антидепрессивное действие, аллоксановый диабет.*

Фармакологическое действие цитофлавина реализуется как сочетанный эффект его компонентов (инозина, никотинамида, рибофлавина и меглумина натрия сукцината). Цитофлавин обладает выраженным нейропротекторным действием и широко применяется при цереброваскулярных заболеваниях [1]. Использование препаратов подобного действия в комплексном лечении сахарного диабета (СД) является перспективным подходом к профилактике и коррекции проявлений диабетической энцефалопатии [2]. Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе влияния цитофлавина и его компонентов на депрессивные расстройства поведения мышей с экспериментальным (аллоксановым) СД.

Экспериментальная часть

Исследование проведено на 180 мышах. СД моделировали путем однократного подкожного введения аллоксана моногидрата в дозе 245 мг/кг. Через 72 часа мышей, получивших инъекцию аллоксана, равномерно распределяли на подгруппы экспериментальной терапии и контроля. Цитофлавин вводили внутрибрюшинно один раз в сутки на протяжении 7 дней в 3-х дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учётом различий в величинах относительной площади поверхности тела [3]. Расчетный эквивалент средней терапевтической дозы (ЭСТД) цитофлавина для мышей составил 1,3 мл/кг. Это значение представляло среднюю дозу изученного диапазона. Минимальной дозой цитофлавина являлась ½ ЭСТД (0,65 мл/кг). В качестве максимальной дозировки использовался удвоенный ЭСТД цитофлавина (2,6 мл/кг). Отдельные компоненты цитофлавина (инозин, никотинамид, рибофлавин и меглумина натрия сукцинат) вводили по аналогичной схеме в дозировках, эквивалентных их содержанию в составе изученных доз цитофлавина. Через 7 дней от начала экспериментальной терапии оценивали устойчивость мышей к депрессогенному воздействию по длительности «поведения отчаяния» в 6-минутном тесте подвешивания за хвост по Steru [4]. Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-13.0. Статистическую неоднородность показателей в сформированных группах оценивали с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для уточнения характера межгрупповых различий применяли критерий Манна-Уитни. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости P=0,05.

Установлено, что введение аллоксана приводит к повышению концентрации глюкозы в крови мышей в 2,3 раза (таблица). Выраженная гипергликемия сопровождалась нарастанием в 2,1 раза продолжительности «поведения отчаяния» в тесте подвешивания за хвост. Таким образом, через 10 суток после введения диабетогена у мышей развивался аллоксановый диабет и наблюдались депрессивные расстройства поведения, гомологичные соответствующим нарушениям аффективного статуса у человека.

Введение цитофлавина существенно, в 1,5-2 раза, корригировало депрессивные расстройства поведения у мышей с аллоксановым диабетом во всем диапазоне использованных доз. Наиболее эффективной оказалась средняя доза (ЭСТД) цитофлавина, применение которой сопровождалось практически двукратным уменьшением концентрации глюкозы в крови мышей с аллоксановым диабетом (таблица).

Анализ эффективности компонентов цитофлавина продемонстрировал, что антидепрессивное и гипогликемическое действие этого комбинированного препарата при 7-кратном введении прежде всего связано с наличием в его составе никотинамида.

Таблица

Влияние семидневного введения цитофлавина и его компонентов на длительность «поведения отчаяния» и гликемию у мышей с аллоксановым диабетом (M±m)

Группа	Доза препарата	Количество мышей в группе	Длительность "поведения отчаяния" (секунды)	Глюкоза (ммоль/л)
Интактный контроль	-	11	48,00±6,22	9,49±1,38
Аллоксановый диабет (контроль)	-	13	101,08±11,70*	21,90±2,52*
Цитофлавин	½ЭСТД (0,65 мл/кг)	12	54,92±9,54**	12,16±0,71
	ЭСТД (1,3 мл/кг)	11	66,36±10,19**	11,21±1,11**
	ЭСТД (2,6 мл/кг)	12	50,83±8,42**	14,28±2,94
Инозин	½ЭСТД (13 мг/кг)	7	130,00±24,22	12,61±1,30
	ЭСТД (26 мг/кг)	5	116,40±27,32	14,15±1,32
	ЭСТД (52 мг/кг)	7	119,71±23,75	11,63±2,23

Группа	Доза препарата	Количество мышей в группе	Длительность "поведения отчаяния" (секунды)	Глюкоза (ммоль/л)
Никотинамид	½ЭСТД (6,5 мг/кг)	12	66,17±13,45	13,88±2,33
	ЭСТД (13 мг/кг)	12	50,33±8,53**	13,38±2,28**
	ЭСТД (26 мг/кг)	12	53,33±11,41**	20,92±3,24
Рибофлавин	½ЭСТД (1,3 мг/кг)	12	110,50±13,61	18,13±3,14
	ЭСТД (2,6 мг/кг)	12	83,83±11,57	21,01±2,94
	ЭСТД (5,2 мг/кг)	12	75,25±9,14	17,02±3,32
Меглумина натрия сукцинат	½ЭСТД (12,25 мл/кг)	10	108,27±16,01	17,93±3,51
	ЭСТД (24,5 мл/кг)	10	108,36±16,45	22,85±2,81
	ЭСТД (49 мл/кг)	10	82,27±14,53	20,75±2,82

Примечания к таблице: * – достоверные различия между группами «интактный контроль» и «аллоксановый диабет (контроль)»; ** – достоверные различия между группой «аллоксановый диабет (контроль)» и группами, где применялись изучаемые лекарственные средства ($P < 0,05$; по U-критерию Манна-Уитни).

Курсовое введение никотинамида в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2ЭСТД) вызвало практически двукратное сокращение длительности «поведения отчаяния» у мышей с аллоксановым диабетом. При этом не было выявлено статистически значимых отличий в показателях теста Steru у мышей, получавших цитофлавин и никотинамид, что свидетельствует о примерно равной антидепрессивной активности комплексного препарата цитофлавина и его отдельного компонента (никотинамида) при 7-кратном введении мышам с аллоксановым диабетом. Остальные компоненты цитофлавина (инозин, рибофлавин, меглумина натрия сукцинат) при 7-кратном введении мышам с аллоксановым диабетом не оказывали влияния на длительность «поведения отчаяния» ни в одной из использованных доз. Период иммобильности в тесте подвешивания за хвост при введении инозина в минимальной и максимальной дозах был значимо больше, чем при использовании соответствующих дозировок цитофлавина ($p=0,010$ и $p=0,017$ соответственно). Аналогичная закономерность отмечена и при сравнении антидепрессивного действия рибофлавина и цитофлавина ($p=0,002$ для ½ ЭСТД и $p=0,039$ для 2 ЭСТД). При этом инозин уступал никотинамиду по способности корригировать депрессивные расстройства поведения мышей во всех изученных дозах ($p=0,017$-$0,037$), а рибофлавин – только в минимальной дозировке ($p=0,039$). Длительность «поведения отчаяния» у мышей, получавших меглумина натрия сукцинат, была существенно больше чем при введении как цитофлавина ($p=0,007$-$0,032$), так и никотинамида ($p=0,003$-$0,045$) во всем диапазоне использованных доз. Важно отметить, что проявление антидепрессивного эффекта ЭСТД никотинамида сопровождалось значимым (в 1,6 раза) снижением концентрации глюкозы в крови больных мышей (таблица), в то время как остальные компоненты цитофлавина не корригировали аллоксан-индуцированную гипергликемию.

Вывод

Антидепрессивное действие цитофлавина при 7-кратном введении мышам с аллоксановым диабетом обусловлено наличием в его составе никотинамида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук В.В., Хафизова Т.Л., Галкин А.С. Применение нейрометаболической терапии в составе комплексной реабилитации пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии. 2014; 11: 61-66.

2. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротективное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при экспериментальном сахарном диабете. Журнал неврологии и психиатрии. 2013; 6: 50-61.

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть 1. – М.: Издательство Гриф и К, 2012. – 944 с.

4. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology. 1985; 85: 367-370.

SUMMARY

**THE ANTIDEPRESSANT EFFECT
OF COMPLEX SUCCINATE-CONTAINING DRUG IN ALLOXAN DIABETES**

Shevtsova S.G., 2nd year post-graduate student
South Ural State Medical University;
64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

It was determined that 7 administrations of cytoflavin significantly reduced desperate behavior in a 6-min tail suspension test, and also induced antihyperglycemic effect in mice with alloxan diabetes. The antidepressant activity of cytoflavin is attributed to the presence of nicotinamide in the formulation.

Keywords: cytoflavin, alloxan diabetes, antidepressant effect.

REFERENCES

1. Koval'chuk V.V., Khafizova T.L., Galkin A.S. The use of neurometabolic treatment in the complex rehabilitation in poststroke patients. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii. 2014; 11: 61-66.

2. Volchegorskiĭ I.A., Rassokhina L.M., Miroshnichenko I.Iu. Cerebroprotective effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives in experimental diabetes mellitus. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii. 2013; 6: 50-61.

3. The guide to carrying out preclinical researches of medicines, part 1. – M.: JSC «Grif & C»; 2012. – 944 S.

4. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology. 1985; 85: 367-370.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ CHAMAENERION ANGUSTIFOLIUM (L.) SCOP. (EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM L.)

Шевчук С.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Гурина Н.С.,** докт. биол. наук, проф**.**
Белорусский государственный медицинский университет
220116, Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

E-mail: sheuchuksv@gmail.com

Доказано наличие биологически активных веществ качественными химическими реакциям, подобраны условия хроматографирования различных групп биологически активных веществ в тонком слое сорбента для травы кипрея узколистного.

Ключевые слова: *кипрей узколистный, качественный химический анализ, тонкослойная хроматография.*

Chamaenerion angustifolium (L.) Scop. – кипрей узколистный используется в народной медицине как вяжущее, противовоспалительное, противомикробное, жаропонижающее, обволакивающее, седативное, сосудоукрепляющее, антиоксидантное средство. Применяется как надземная часть кипрея – листья и цветки, так и подземные органы – корневища [1].

Кипрей узколистый – это многолетнее травянистое растение, принадлежащее семейству кипрейных (Onagraceae). Стебель прямой, неветвистый, сочный в высоту может достигать от 75 до 200 см. Корневище ползучее, хорошо развито, имеет многочисленные отростки. Листья очередные, сидячие или короткочерешко-

вые, вытянутой формы, тонкие с заостренной верхушкой. Цветки окрашены в пурпурный или ярко-розовый цвет, широко раскрытые, собираются в коническую кисть, слегка зигоморфные, с расположенными в один ряд тычинками и опушенным при основании столбиком. Плод – вытянутая коробочка с многочисленными мелкими семенами внутри. Характерной особенностью семян кипрея является наличие хохолка (состоит из пушинок), благодаря которому семена могут разлетаться на значительное расстояние [2].

Ареал распространения кипрея узколистного – практически вся территория Российской Федерации и Республики Беларусь. Обильно растет вдоль дорог, характерен для вырубок и гарей, где является диагностическим видом [1].

Химический состав кипрея узколистного включает различные группы биологически активных веществ (БАВ): дубильные вещества, слизистые вещества, флавоноиды, танин, каротиноиды, следы алкалоидов, кумарины, сахара, аскорбиновая кислота, микро- и макроэлементы (железо, медь, марганец) [3].

На основе травы кипрея созданы биологические активные добавки к пище, однако отсутствует доказательная база по стандартизации и медицинскому применению кипрея узколистного.

Целью работы явилось исследование качественного химического состава травы кипрея узколистного в водном и спиртовом извлечениях.

Задачи:

1. Доказать наличие биологически активных веществ (БАВ) качественными химическими реакциями в траве кипрея узколистного.

2. Подобрать условия хроматографирования различных групп БАВ в тонком слое сорбента для травы кипрея узколистного.

Экспериментальная часть

Материалом для исследования служила трава кипрея узколистного, собранная в период цветения в Гродненской области в 2014 г.

Качественное определение биологически активных веществ в траве кипрея узколистного проводилось с использованием общепринятых качественных реакций на следующие группы БАВ: флавоноиды, дубильные вещества, антраценпроизводные, сапонины, алкалоиды, кумарины, сердечные гликозиды [4].

Для идентификации БАВ методом тонкослойной хроматографии восходящим способом подбирали оптимальные условия для хроматографического разделения (подвижную, неподвижную фазы, экстрагент и реактив для обработки хроматографической пластинки). В качестве неподвижной фазы использовали пластинки силикагеля (Sorbfil и Macherey-Nagel). В качестве подвижной фазы исследовались следующие системы растворителей: н-бутанол-уксусная кислота-вода (6:8:2), н-бутанол-уксусная кислота-вода (БУВ) (4:1:5), этанол-уксусная кислота-вода (2:1:1), уксусная кислота 15%, этилацетат: ледяная уксусная кислота (8:2), хлороформ: этанол: вода (26:14:3), ацетон: этанол: вода: аммиак (11,5:4:1:3,5).

Экстракцию проводили с использованием воды и спирта этилового различной концентрации (50 %, 70 % и 96 %). Для идентификации веществ пластинку просматривали в УФ-свете до и после проявления реактивами. Пластинки обрабатывали следующими реагентами: пары аммиака, 5% раствор алюминия хлорида, 1% раствор фосфорно-молибденовой кислоты, 0,04% раствор 2,6-дихлорфенолиндофенолят натрия, 1% раствор железоаммонийные квасцы.

Результаты

1. Качественный химический анализ

По результатам качественного химического анализа было установлено, что в водном и спиртовых извлечениях кипрея узколистного травы содержатся флавоноиды и дубильные вещества, кроме того в спиртовых извлечениях различной концентрации были обнаружены кумарины, а в водном – сапонины. Ни в водном, ни в спиртовых извлечениях не были определены сердечные гликозиды, алкалоиды и антраценпроизводные.

2. Условия проведения тонкослойной хроматографии (ТСХ)

При идентификации биологически активных веществ кипрея узколистного травы методом тонкослойной хроматографии было установлено, что наилучшим экстрагентом для флавоноидов, аскорбиновой кислоты и фенолкарбоновых кислот является 70% спирт, а для извлечения дубильных веществ – вода горячая.

Наиболее оптимальное разделение происходило в системах н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5) (флавоноиды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты) и этилацетат: ледяная уксусная кислота (8:2) (аскорбиновая кислота).

Результаты определения оптимальных условий для проведения ТСХ представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Оптимальные условия проведения ТСХ травы кипрея узколистного

БАВ	Значение Rf	Реагент	Цвет пятен после проявления	Цвет пятен в УФ-свете после проявления
Флаваноиды	0,37	5% раствор $AlCl_3$	Оранжевый	Желтый
	0,71		Светло-желтый	Желтый
Дубильные вещества	0,21	1% раствор $NH_4Fe(SO_4)_2$	Темно-фиолетовый	
	0,41		Фиолетовый	
	0,64		Темно-фиолетовый	
	0,81		Фиолетово-зеленый	
Аскорбиновая кислота	0,59	0,04% раствор 2,6 – дихлорфенолиндофенолят натрия	Белое пятно на розовом фоне	
Фенолкарбоновые кислоты	0,55	пары аммиака	Коричневый	Голубой
	0,82		Светло-коричневый	Голубой

Выводы

Качественными реакциями в водном, спиртовых извлечениях были обнаружены следующие группы БАВ: флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, кумарины

Наилучшим экстрагентом для обнаружения флавоноидов, фенолкарбоновых кислот и аскорбиновой кислоты является 70% спирт. Для разделения флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в качестве оптимальной подвижной фазы использовали н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5). Фенолкарбоновые кислоты определялись после обработки пластины парами аммиака в виде 2 пятен флюоресцирующих в УФ-свете со значением Rf 0,55 и 0,82. При обработке пластинки 5% раствором алюминия хлорида проявились 2 пятна оранжевого цвета, флюоресцирующих в УФ-свете, со значением Rf 0,37 и 0,71, что указывет на наличие флавоноидов. При определении аскорбиновой кислоты использовали систему этилацетат:ледяная уксусная кислота (8:2). Аскорбиновая кислота проявлялась на силикагелевой пластинке после обработки 0,04% раствором 2,6 – дихлорфенолиндофенолятом натрия в виде белого пятна на розовом фоне со значением Rf 0,59.

Для дубильных веществ наилушим экстрагентом явилась вода горячая и в качестве подвижной фазы система н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5). После обработки пластинки 1% раствором железоаммонийных квасцов появились 3 фиолетовых пятна со значением Rf 0,21, 0,41, 0,64 и одно фиолетово-зеленое пятно со значением Rf 0,81, что указывет на наличие как конденсируемых ,так гидролизированных дубильных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маевский, П.Ф. Флора средней полосы европейской части России / П.Ф. Маевский. − 10-е изд. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. − 600 с.

2. Барабанов, Е.И. Ботаника: учебник для студ. высш. учеб. заведений / Е.И.Барабанов. − М.: Издательский центр «Академия», 2006. − 448 с.

3. Русский Иван-чай / В.Ф. Корсун, В.К. Викторов, Е.В. Корсун, Е.А. Даньшин − М.: Артес, 2013. − 140 с.

4. Коноплева, М.М. Фармакогнозия: природные биологически активные вещества: Учебное пособие / М.М. Коноплева. – 3-е изд., доп. – Витебск: ВГМУ, 2010. – 273 с.

SUMMARY

PHARMACOGNOSTIC STUDY OF CHAMAENERION ANGUSTIFOLIUM (L.) SCOP. (EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM L.)

Shevchuk S.V., 5th year student
Belorussian State Medical University;
83, Dzerjinskogo avenue, Minsk, 220116, Republic of Belarus

The presence of biologically active substances was proved by qualitative chemical reactionc. Conditions for chromatography analysis in a thin layer of sorbent for different groups of biologically active substances for *Chamaenerion angustifolium* were selected.

Keywords: Chamaenerion angustifolium, qualitative chemical analysis, thin layer chromatography.

REFERENCES

1. Maevsky, P.F. Flora of middle stripe of European part of Russia / P.F. Maevsky. − 10th publ. − M.: KMK Scientific Press Ltd, 2006. − 600 p.

2. Barabanov, E.I. Botany: textbook for stud. Of educat. instit. / E.I. Barabanov. − M.: the Publishing center "Academy", 2006. – 448 p.

3. Russian Ivan-tea / V.F. Korsun, V.K. Victorov, E.V. Korsun, E.A. Danshin − M.: Artes, 2013. − 140 p.

4. Konopleva, M.M. Pharmacognosy: natural bioactive substances: textbook / M.M Konopleva. − 3th publ., add. − Vitebsk: VSMU, 2010. − 273 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ РАСТВОРОВ БЕЛКОВ

Шитикова В.О., аспирант 3 года обучения; Васильева А.А., студентка 2 курса
Руководитель: **Дмитриева И.Б.,** докт. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: v.shitikova@gmail.com

Исследовано изменение pH точки нулевого заряда (pHтнз) альбумина и реологических свойств водных дисперсий желатина во времени. Показано, что при старении растворов белков происходить смещение pHтнз и увеличение их вязкости.

Ключевые слова: *альбумин, желатин, точка нулевого заряда, вязкость.*

Белки – самые распространенные естественные полимеры. Функции белков в живом организме разнообразны и важны. Строительная, структурная функция – белки образуют основу протоплазмы любой живой клетки, в комплексе с липидами они являются основным структурным материалом всех клеточных мембран. Запасные белки – запасают, а транспортные белки переносят другие молекулы (липиды, гормоны, кислород, железо, аминокислоты и др.). Одной из важнейших функций белков в организме является ферментативный катализ химических превращений в клетке и вокруг неё. Не менее важны и другие функции белков в организме, защитная, гормональная, рецепторная и др.

Белки представляют собой важнейшие компоненты пищи человека и сельскохозяйственных животных к таким белкам относятся желатин, казеин и яичный альбумин.

Белки с точки зрения биологической химии изучены основательно, и это направление продолжает развиваться. Изучению коллоидных свойств белков уделяется недостаточное внимание. Исследование коллоидно-химических закономерностей дисперсных систем, содержащих биологически активные вещества (БАВ) позволит оптимизировать условия транспорта лекарственных препаратов в живых организмов, уменьшить влияние вредных экологических явлений и многое другое.

Поверхностные свойства белков (адсорбция H^+ и OH^- ионов, заряд поверхности, значения точки нулевого заряда, способность адсорбировать различные важные для живых организмов вещества) зависят от

баланса между амино- и карбоксильными группами белка [1,2,3]. Изменение заряда белка в зависимости от состава водной фазы (pH, ионной силы раствора, содержания веществ, способных повлиять на заряд) определяют пространственную структуру белков – их конформационные превращения, способность к специфическим взаимодействиям и, в конечном счете, определяет их биологическую активность.

Цель настоящей работы состоит в изучении влияния времени существования растворов белков на сорбцию H^+ и OH^- ионов на желатине, казеине и альбумине, на их точки нулевого заряда (pHтнз) и реологические свойства их растворов.

Экспериментальная часть

В настоящей работе в качестве объектов исследования использовались белки производства немецкой фирмы Merck – яичный альбумин, желатин и казеин.

Для исследования свойств данных белков готовились следующие растворы: KCl, HCl, KOH.

Концентрации рабочих растворов KCl были равны $1\cdot10^{-3}$, $1\cdot10^{-2}$, $1\cdot10^{-1}$, $1\cdot10^{0}$ моль/л. Концентрированные растворы готовились следующим образом: HCl, KCl из фиксаналов, все остальные растворы по точной навеске, разбавленные растворы – методом последовательного разбавления.

В работе использовались следующие методы: непрерывного потенциометрического титрования для определения pHтнз и адсорбции H^+ и OH^- – ионов на белках [1-3], вискозиметрии (на вискозиметр Оствальда) – для определения процессов структурирования растворов белков во времени.

Рассмотрим влияние времени старения растворов альбумина на сорбцию ионов водорода и гидроксид-ионов. Предварительно раствор альбумина для водных дисперсий выдерживался в течении 1, 2, 3, …, 7 суток, затем проводилось определение сорбции ионов водорода и гидроксид-ионов на альбумине – рис. 1. Из сравнения кривых сорбции для разного времени выдерживания растворов альбумина видно, что кривые практически совпадают для 1- 3 суток, наблюдается заметное смещение pHтнз в щелочную область только для данных полученных через неделю. Изменение сорбции во времени связаны с процессами старения белка – окислением, кристаллизацией и др.

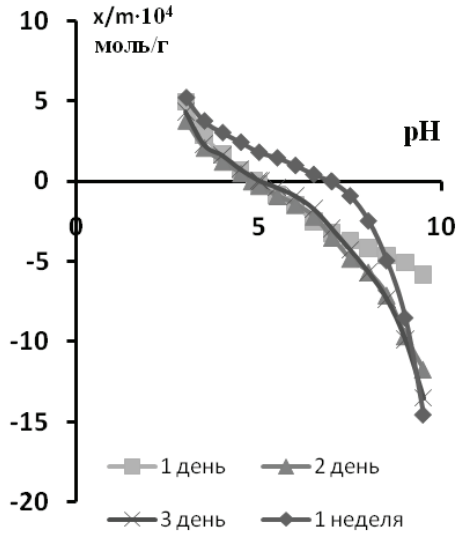


Рис. 1. Зависитмость $(\frac{x}{m}(H^+ - OH^-))$
для водных дисперсий яичного альбумина
в растворе KCl (0,01 моль/л) для различного времени
выдерживания раствора белка

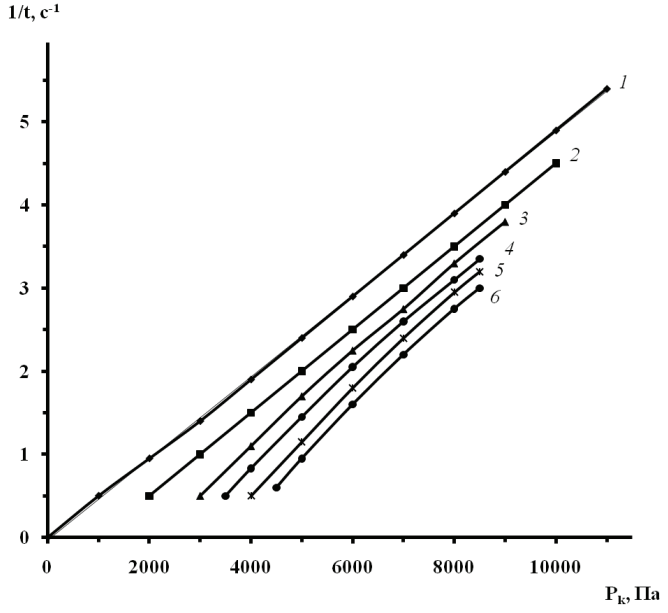


Рис. 2. Зависимость 1/t – P для различного времени
выдерживания водного раствора желатина:
1 – вода, 2 – 1 час; 3 – 1 сутки;
4 – 2 суток; 5 – 4 суток; 6 – 1 неделя

На рис. 2. приведены реологические кривые зависимости скорости течения водных растворов желатина от давления для различного времени выдерживания растворов. Видно, что чем больше время старения

дисперсии, тем кривые сильнее смещаются вправо и величина предельного напряжения сдвига возрастает. Предельное напряжение сдвига характеризует давление, необходимое для того чтобы разрушить структуры водной дисперсии желатина и раствор начал течь. Структурирование в системе возрастает во времени. Аналогичные результаты были получены для всех изученных белков.

Заключение

Процессы старения водных дисперсий белка отражаются не только на положение точки нулевого заряда, а, следовательно, и изоэлектрической точки, но и на их реологических свойствах, что необходимо учитывать при создании лекарственных препаратов на основе белковых растворов для парентерального введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.С. Чухно, И.Б. Дмитриева, Д.В. Мартынов. Изоэлектрическая точка белков в водных растворах азолов // Вестник СПбГУ. – 2011. – Сер. 4. Вып. 2. – С. 124 – 134.

2. А.С. Чухно, И.Б. Дмитриева, С.С. Колодеева, Д.В. Мартынов. Адсорбция ионов H^+ и OH^- на коллагене // Вестник СПбГУ. – 2011. – Сер. 4. Вып. 3. – С. 87 – 96.

3. А.С. Чухно, И.Б. Дмитриева, А.Н. Банкина , Е.Ю. Бриллиантова. Изучение взаимодействия белков с биологически активными азотсодержащими гетероциклическими соединениями при различных значениях pH. // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т.34. №5. С. 91- 99.

SUMMARY

RESEARCH ON PROCESSES OF AGEING SOLUTIONS OF PROTEINS

Shitikova V. O., 3 year graduate student,
Vasilyev A.A., 2 year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation

Change pHpzc albumine and rheological properties of water dispersions of gelatin in time is probed. It is shown that when aging solutions of proteins to happen offset pHтнз and increase in their viscosity.

Keywords: albumine, gelatin, point of a zero charge, viscosity.

REFERENCES

1. A.S. Chukhno, I.B. Dmitriyev, D. V. Martynov. An isoelectric point of proteins in water solutions of azol// the Bulletin of St.Petersburg State University. – 2011. – It is gray. 4. Vyp. 2. – Page 124-134.

2. A.S. Chukhno, I.B. Dmitriyev, S. S. Kolodeev, D. V. Martynov. Adsorption of ions of H+ and OH – on a collagen//the Bulletin of St.Petersburg State University. – 2011. – It is gray. 4. Vyp. 3. – Page 87-96.

3. A.S. Chukhno, I.B. Dmitriyev, A.N. Bankin, E.Yu. Brilliantov. Study of interaction of proteins with the biologically active nitrogen-containing heterocyclic compounds in case of different pH values.//Butlerovsky messages. – 2013. – T.34. No. 5. Page 91-99.

ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ОЧИСТКИ ПРОМЫШЛЕННЫХ СТОЧНЫХ ВОД

Эрдни-Гаряев С.Э., аспирант 1 года обучения,
Юсупов Р.Д., Пац К.М., Юшина А.Д., студенты 3 курса
Руководитель: **Чухно А.С.,** канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alex-chuhno@yandex.ru

В работе представлен анализ современных методов очистки промышленных сточных вод.

Ключевые слова: *очистка сточных вод.*

В настоящее время производство фармацевтических препаратов во всем мире достигло огромного количества, их употребление составляет 100 тыс. в год. Россия относится к странам с быстроразвивающимся фармацевтическим рынком. Во многих странах мира производится обнаружение и оценка влияние загрязнений фармацевтическими препаратами природных и сточных водах на жизнедеятельность животных и растительных организмов. Установлено негативное влияния этих загрязнений на экологию окружающей среды. Доказано, что большинство станций очистки сточных вод не могут обеспечить эффективной очистки от них, что приводит к накоплению вредных продуктов фармацевтической промышленности в природных и сточных водах. Развитие и совершенствование современных методов очистки природных и сточных вод является несомненно актуальной задачей.

Для устранения загрязнений сточных вод применяют различные методы очистки. Наиболее удобная классификация методов приводится у А.Н. Голицына [1]. Методы очистки сточных вод классифицируются следующим образом: гидромеханические (процеживание, отстаивание, улавливание всплывающих материалов, фильтрование, центрифугирование); физико-химические (коагуляция, флотация, флокуляция, адсорбция, ионный обмен, экстракция, обратный осмос, десорбция, электрохимические методы); химические (нейтрализация, окисление и восстановление, удаление ионов тяжелых металлов); биохимические (аэробные и анаэробные); термические (выпаривание и сжигание).

Гидромеханические методы очистки являются самыми простыми, наименее энергоемким и дешевым методом выделения из сточных вод грубо диспергированных примесей с плотностью, отличной от плотности воды. Однако этот метод не удаляет растворенные вредные вещества.

Химические методы очистки сточных вод (нейтрализация, окисление, восстановление, удаление ионов тяжелых металлов). Удаление тяжелых металлов производиться реагентным методом. Использование этих дорогостоящих методов осложняется необходимостью утилизации отходов.

Термические (выпаривание и сжигание) способы очистки относятся к очень энергоемких и дорогим методам, при этом могут образовываться вредные оксиды хлора, азота, фтора и других летучие оксиды.

Биохимические (аэробные и анаэробные) методы основаны на способности некоторых микроорганизмов использовать вредные (чаще всего органические) вещества для своего питания в процессе жизнедеятельности. При использовании биохимических методов очистки сточных вод возникают проблемы сохранения активного ила (он не выдерживает низкой температуры), а также удаления и рационального использования продуктов процесса (в том числе взрывоопасных метана и водорода). Кроме того, появляется необходимость доочистки твердых осадков. [2].

Физико-химические (коагуляция, флотация, флокуляция, адсорбция, ионный обмен, экстракция, обратный осмос, десорбция, электрохимические методы). **Флотационные процессы** основаны на всплытии дисперсных частиц вместе с пузырьками воздуха. Процесс флотации состоит в том, что молекулы нерастворенных частиц прилипают к пузырькам воздуха и всплывают вместе с ними на поверхность воды и в значительной степени зависит от величины поверхности пузырьков воздуха и от площади контакта их с твердыми частицами. Флотация имеет высокую степень очистки (95-98%), снижает концентрацию легко окисляемых веществ, уменьшает количество бактерий и микроорганизмов. Недостатком флотации является применение экологически вредных веществ (например, фенолов). Широко используется **коагуляции** заключающаяся в том, что к сточной воде добавляют реагенты (коагулянты), способствующие быстрой агрегации и выделению мелких взвешенных веществ, которые при простом отстаивании не осаждаются. К наиболее эффективным коагулянтам относятся соли металлов – хлорид железа, сульфат алюминия и др. **Флокуляции** (хлопьеобразования), имеющего место при коагуляции мелкодисперсных примесей, к сточной воде добавляют некоторые высокомолекулярные вещества синтетического или природного происхождения, называемые флокулянтами. Большое распространение получили синтетические полимерные флокулянты (полиакриламид, полиэтиленоксид, поливинилпиролидон, поливиниловый спирт), что объясняется их весьма высокими флоккулирующими свойствами даже при низких концентрациях и без использования коагулянтов.

Для очистки сточных вод от органических соединений **(**фенолов, пестицидов, ароматических соединений, красителей и т.д.) широко используется явление **адсорбции**. Адсорбция – процесс концентрирование растворенных в жидкости веществ на поверхности сорбента. Наиболее часто используемые сорбенты – активированный уголь, различные виды оксида кремния, синтетические сорбенты, некоторые отходы производства (золу, шлаки, опилки).

Для обессоливания и подготовки воды для нужд энергетики и очистки сточных вод от металлов и соединений мышьяка, фосфора, цианидов и радиоактивных веществ применяется **ионный обмен.** При ионном обмене ионы электролитов, присутствующие в воде, обмениваются на ионы ионитов, например, катион кальция на катион натрия. К наиболее часто используемым ионитам являются алюмосиликаты, силикагели, гидроксиды алюминия, хрома и т.д. К достоинству ионного обмена относятся: возможность извлекать ценные вещества из загрязнений, удаление высокотоксичных веществ, в том числе суперэкотоксикантов, высокая степень очистки. Недостаток метода – большие материальные затраты и необходимость регенерации ионитов.

При очистке воды используется при относительно высокой концентрации вредных веществ (фенолов, масел, органических кислот, ионов металлов) часто используется **экстракция**. Процесс экстракции включает в себя три стадии: интенсивное смешение сточной воды с экстрагентом (органическим растворителем), разделение чистой воды и загрязнений, регенерация загрязнений. Этот метод применяют в том случае, когда стоимость удаляемых веществ (например, ценных металлов) компенсирует затраты на проведение процесса [3].

В настоящее время все более широкое применение находит **обратный осмос** – это процесс фильтрования растворов через полупроницаемые мембраны. Процесс довольно дорогостоящий, но обеспечивает глубокую очистку от высокотоксичных вредных веществ. Часто используется для обессоливания морской воды, так как практически нет отходов.

Электрохимические методы очистки включают в себя анодное окисление, катодное восстановление, электрокоагуляцию, электрофлокуляцию и электродиализ. Этими методами извлекаются меркаптаны, цианиды, роданиды, спирты, сульфиды, амины. Электродиализ применяется для опреснения соленых вод с использованием ионизированных веществ. [1], для высокой степени очистки водных дисперсных систем. Все эти методы являются очень энергоемкими, технически сложными, а, следовательно, и дорогими.

Заключение

Анализ современных методов очистки сточных вод показал, что самыми эффективными способами являются физико-химические методы очистки. При определении оптимального метода очистки сточных вод необходимо учитывать: санитарные и технические требования к качеству очищенных вод с учетом их дальнейшего использования; количество сточных вод; эффективность процесса обезвреживания отходов производства; материальные и энергетические затраты и необходимость утилизации отходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Н. Голицын. Основы промышленной экологии. – М «Академия», 2007. – 240 с.

2. А.Д. Смирнов. Сорбционная очистка воды: учебник для вузов. – Л.: Химия, 1982. – 168 с.

3. М.А. Булатов. Комплексная переработка многокомпонентных жидких систем. Теория и техника управления образованием осадков – М.: Мир, 2004. – 304 с.

SUMMARY

PLUSES AND MINUSES OF MODERN METHODS OF CLEANING INDUSTRIAL SEWAGE

Erdni-Garyaev S.E., graduate student of 1 year of training,
Yusupov R.D., Pac K.M., Yushina A.D. student 3 courses
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Analysis of the modern methods of cleaning of industrial sewage is provided.

Keywords: sewage treatment.

REFERENCES

1. A.N. Golitsyn. Fundamentals of industrial ecology. – M “Academy”, 2007. – 240 p.

2. A.D. Smirnov. Getter water purification: the textbook for higher education institutions. – L.: Chemistry, 1982. – 168 p.

3. M. A. Bulatov. Complex processing of multicomponent liquid systems. Theory and technique of control of formation of precipitates. – M.: World, 2004. – 304 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННЫХ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭНТЕСОРБЕНТА «ЗЕРОТОКС»

Юнусходжаева Х.Г., асисстент
Руководитель: **Исмаилова М.Г.**, докт. фарм. наук.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбек, д. 45, Республика Узбекистан

E-mail: khamida_yu@yahoo.com

Проведены исследования по определению адсорбционной способности и специфической активности энтеросорбента «Зеротокс».

Ключевые слова: *энтеросорбция, лигниновые энтеросорбенты, адсорбционная способность, специфическая активность, противодиарейная активность.*

Экологическое неблагополучие окружающей среды и различные заболевания, сопровождающиеся аккумуляцией в организме человека токсических веществ, требуют нового подхода к решению проблемы сохранения внутренней среды и его здоровья. Данная проблема решается путем использования в медицинской практике методов сорбционной детоксикации организма, в частности – энтеросорбции, основанной на детоксикации организма через желудочно-кишечный тракт. Особый интерес для сорбции токсических веществ, представляют лигниновые энтеросорбенты. Характерной особенностью, которых является наличие макроструктур различных функциональных групп: метоксильных, гидроксильных, карбонильных и карбоксильных. Наряду с этим, в структуре гидролизного лигнина присутствуют все типы пор, при щелочной обработке значительно возрастает объем мезопор, что предполагает возможную адсорбцию крупных олиго- и полимерных молекул физиологически активных веществ.

В связи с этим, нами разработан новый лигниновый энтеросорбент «Зеротокс» на основе хлопкового гидролизного лигнина. В данной работе представлены определение адсорбционной способности энтеросорбента, а также изучение его фармакологических свойств.

Экспериментальная часть

Основным показателем качества медицинского сорбента является его адсорбционная способность, которая определялась спектрофотометрическим методом. Спектральные характеристики растворов снимались на спектрофотометре PYE UNICAM SP-8-500 при длине волны 668 нм.

Для определения адсорбционной способности, около 0,3 г препарата (точная навеска) помешают в коническую колбу емкостью 200 мл с притертой пробкой, прибавляют 100 мл раствора метиленового голубого с концентрацией 0,0001 г/мл и перемешивают на ротационной качалке при числе колебаний не менее 120 мин-1 в течение 1 часа. Далее, содержимое колбы фильтруют через стеклянный фильтр (ГОСТ 23932-79 Е, ПОР 40).

По 5 мл фильтрата и исходного раствора метиленового голубого помешают в мерные колбы вместимостью по 100 мл, доводят объемы растворов до метки водой и измеряют оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длине волны 668 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Раствором сравнения служила вода очищенная. Адсорбционную способность препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = ((Д_о – Д_1) \cdot c \cdot 100)/(Д_о \cdot m \cdot (1-0,01W)),$$ где

$Д_о$ – величина оптической плотности исходного раствора метиленового голубого;

$Д_1$ – величина оптической плотности раствора метиленового голубого после сорбции;

m – масса навески препарата, г;

W – влажность препарата, %;

C – концентрация раствора метиленового голубого, взятого на сорбцию, г/мл;

100 – объем раствора метиленового голубого, взятого на сорбцию, мл.

Адсорбционная способность 1 г препарата должна быть не менее 0,03 г метиленового голубого. Результаты определения адсорбционной способности энтеросорбента «Зеротокс» приводятся в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты определение адсорбционной способности

№ опыта	Адсорбционная способность, мг/г	Метрологические характеристики
1	66	$X_{ср}$=66,4 f=4
2	68	S^2=1,300 S=1,1402
3	65	$Sx_{ср}$=0,5099
4	66	E=4,7736%
5	67	$\varepsilon_{ср}$=2,1348%

Для установления специфической активности энтеросорбента «Зеротокс», была проведена его противодиарейная активность. Исследования проводили на крысах самцах массой 180-220 г, разделенных на 3 группы по 6 животных в каждой. Диарею вызывали включением в рацион питания лактозы по McClung H.J.

1. Интактная группа, получала обычный лабораторный рацион.

2. Контрольная группа, получала диету с содержанием 40% лактозы + адекватное количество физиологического раствора.

3. Опытная группа, получала диету с содержанием лактозы + Зеротокс 50,0 мг/кг.

4. Опытная группа, получали диету с содержанием лактозы + Зеротокс 100,0 мг/кг.

Во всех экспериментах испытуемый порошок вводили в виде суспензии, приготовленной с добавлением к водному раствору эмульгатора Твин 20. Суспензию вводили крысам внутрь атравматичным зондом в виде водной суспензии в дозе 50 и 100 мг/кг 1 раз в день до помещения их индивидуальные метаболические камеры на весь период сбора стула. Массу стула определяли один раз в сутки гравиметрическим методом, учитывали общую фекальную массу стула, затем фекальную массу высушивали до установления постоянной массы высчитывали количество влаги в стуле в мг и в %.

Как показали результаты опытов у контрольных животных, получавших диету с содержанием 40% лактозы в дневном рационе наблюдались явления диареи, которая сопровождалась изменением формы стула, потерей оформленности каловых масс, у отдельных животных стул принимал жидкий характер в первые же сутки нахождения на диете (таблица 2).

Таблица 2.

Влияние лигнинового энтеросорбента на показатели стула крыс при диарее (M + m, n =6)

Условия опыта	Исследуемый показатель		
	Общая масса фекалий, мг	Сухой остаток, мг	Влага, – мг -%
Интактные	850,6 ± 22,0	400,0 ± 34,9	450,0 ± 6,4 53,0 ± 1,8
Контроль (Диарея)	2300 ± 28,0	650,3 ± 32,5	1650,3 ± 20,5 71,8 ± 5,0
Лигниновый энтеросорбент, 50 мг/кг	1268,0 ± 35,7	900,0 ± 210,0	368,0 ± 21,0 29,0 ± 2,3^{xy}
Лигниновый энтеросорбент, 100 мг/кг	760,0 ± 47,0	445,6 ± 204	157,9 ± 20,5 20,6 ± 4,1 ^{xy}

Примечание: x – достоверность различий в сравнении с контролем при P< 0,05.

Общая масса суточного стула увеличивалась по сравнению с интактными в 2,7 раз – в первый день наблюдений. Основной признак диареи – «водянистый стул» характеризовался увеличением содержания влаги до 71,8% против 53,0% у интактных крыс, наряду с увеличением фекальной массы. Под действием испытуемого препарата в зависимости от дозы уменьшилось выделение фекальных масс до 1268,0 + 35,7 мг после

введения испытуемого препарата в дозе 50 мг/кг и до 760,0 + 47,0 против 2300,6 + 28,0 – в контроле, что составляло 55% и 33% по отношению к контролю и приближалось к уровню интактных животных. Содержание влаги в стуле опытных животных составило 29,0 и 20,6% соответственно при испытании доз 50 и 100 мг/кг. Сочетанное действие лигнинового энтеросорбента на массу фекалий и уменьшение водного компонента стула указывает на его противоаварийное действие. Данный показатель свидетельствует об уменьшении эвакуаторно-выделительной функции кишечного тракта под действием испытуемого препарата.

Выводы

На основании проведенных испытаний была установлена высокая адсорбционная способность энтеросорбента «Зеротокс», которая отвечает требованиям, предъявляемым к аналогичным медицинским сорбентам. Специфическая противодиарейная активность препарата «Зеротокс» доказана результатами фармакологических исследований. Препарат при проведении антидиарейной активности снимает синдром «водянистого стула» на модели диареи, вызванной диетой с содержанием лактозы. Следовательно, энтеросорбент «Зеротокс» может быть рекомендован в качестве эффективного энтеросорбента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леванова В.П., Королькова С.В., Артемьева И.С. и др. Применение энтеросорбента лигносорб в комплексной терапии различных патологических состояний: Эфферентная терапия. 2006; 3(12): 12-19.

2. Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм: Хим.-фарм. журнал. 2003; 5: 28-32.

3. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации) – Киев, 2002. – 566 с.

SUMMARY

RESEARCH ON ADSORPTIVE CAPACITY AND SPECIFIC ACTIVITY OF THE ENTEROSORBENT ZEROTOX

Yunuskhodjaeva K.G., assistant
Tashkent Pharmaceutical Institute;
45, Oybek St., Tashkent, 100015, Republic of Uzbekistan

Researches on adsorptive capacity and specific activity of enterosorbent Zerotox have been conducted.

Keywords: enterosorption, lignin enterosorbents, adsorptive capacity, specific activity, antidiarrheal activity.

REFERENCES

1. Levanova, V. P., Korolkova, S. V., Artemieva, I. S., Isaeva, L. V., and others. Appliance of Enterosorbent Lingosorb in Complex Therapy of Various Pathological Conditions: Efferent Therapy.2006; 3 (12): 12-19.

2. Reshetnikov V.I. Estimation of adsorptive capacity of entersorbents and their dosage forms: Chem.-pharm. journal. 2003; 5: 28-32.

3. Pre-clinical studies of pharmaceutical products (methodological recommendations) – Kyiv, 2002. – 566 p.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИХТОВОГО МАСЛА РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Юшкова А.А., студ. 2 курса
Руководитель: **Касьянов З.В.**, канд. фарм. наук
Пермская государственная фармацевтическая академия,
614099, Пермь, ул. Полевая, 2, Российская Федерация

***E-mail**:* Yushkova-nastia@mail.ru

Проведена сравнительная оценка качества пихтового масла разных производителей, продаваемого в аптеках г. Перми. Проведен количественный анализ качественных показателей пихтового масла.

***Ключевые слова**: пихтовое масло, оценка качества, фальсификация фармацевтических товаров.*

Довольно часто на фармацевтическом рынке фальсифицируются и лекарственные и косметические средства, в том числе и эфирные масла [3]. На этикетке производители указывают, что эфирные масла стопроцентные, но очень часто для увеличения объема и снижения себестоимости они разбавляются спиртами, жирными и минеральными маслами, чего быть не должно [2, 5].

Не исключением является и одно из популярных средств, применяемых для различного рода массажей, ароматерапии, профилактики простудных заболеваний и другого: пихтовое масло. На пихтовое масло разработан нормативный документ «Отраслевой стандарт. Минлесобумпром СССР. Технические условия. ОСТ 13-221-86», в котором предъявлены следующие требования: внешний вид, запах, плотность, показатель преломления, кислотное число, массовая доля борнилацетата (основного биологически активного компонента пихтового масла) [4]. Кроме этого, согласно общей статье в Государственной Фармакопее (ГФ) XI предполагается определение содержания недопустимых примесей [1]. На рынке представлен большой ассортимент пихтового масла, однако абсолютное большинство изготовлено по нормативному документу «Технические Условия» (ТУ).

Целью настоящего исследования была сравнительная оценка качества эфирного масла пихты разных производителей по методикам ОСТ и ГФ XI.

В качестве объектов исследования было использовано пихтовое масло шести производителей, купленных в аптеках г. Перми (табл. 1).

Таблица 1.

Объекты исследования

№ п/п	Данные на этикетке	Примерная цена за уп., руб.
1	Масло пихты. 30 мл. ООО «Мирролла», г. Санкт-Петербург. Сер. 831015. ТУ 9151-001-63056800-09.	38
2	Пихтовое масло. 25 мл. ООО ТД «Сибирские натуральные масла» (ООО ТД «СиНаМ»), г. Новосибирск (под брендом сети аптек Планета Здоровья) Сер. 01092015. ТУ 9158-011-91753194-2012.	45
3	Пихта сибирская. 10мл. ООО «ПК Аспера», г. Москва. ТУ 9151-005-23199493-14.	56
4	Пихта. 10 мл. ООО НПФ «Медикомед», г. Москва. ТУ 9156-001-77344782-2007.	22
5	Масло пихтовое. 30 мл. ООО НПФ «Алтайский букет», г. Барнаул. ТУ 9151-005-48025819-01 с изм. № 1,2.	47
6	Масло пихтовое. 10 мл. ООО «Натуральные масла», г. Солнечногорск. ТУ 9158-003-53909331-2013.	33

Результаты и обсуждение

Результаты проведенной оценки представлены в табл. 2, 3, 4.

Таблица 2.

Органолептические свойства исследуемых образцов

№ п/п	Внешний вид		Запах	
	Результат	Соотв. ОСТ	Результат	Соотв. ОСТ
1	Бесцветная прозрачная жидкость	+	Слабый пихтовый с примесью запаха другого растительного масла	-
2	Бесцветная прозрачная жидкость	+	Характерный пихтовый запах	+
3	Бесцветная прозрачная жидкость	+	Пихтовый с примесью запаха органического растворителя	-
4	Бесцветная прозрачная жидкость	+	Слабый пихтовый без посторонних оттенков	+

№ п/п	Внешний вид		Запах	
	Результат	Соотв. ОСТ	Результат	Соотв. ОСТ
5	Бесцветная прозрачная жидкость	+	Пихтовый с примесью запаха другого растительного масла	-
6	Бесцветная прозрачная жидкость	+	Слабый пихтовый с примесью запаха другого растительного масла	-

По требованиям ОСТ пихтовое масло должно быть прозрачной жидкостью без примеси воды и осадка, от бесцветного до светло-желтого или зеленоватого цвета, характерного пихтового запаха без постороннего оттенка. Требованиям соответствуют масла производителей ООО ТД «Сибирские натуральные масла» и ООО НПФ «Медикомед».

Таблица 3.

Некоторые показатели качества исследуемых образцов

№ п/п	Примеси		Показатель преломления		Плотность, г/см^3	
	Жирные и минеральные масла	Спирт	Результат	Соотв. ОСТ	Результат	Соотв. ОСТ
1	есть	нет	1,47200±0,00035	+	1,0687	+
2	есть	нет	1,46920±0,00035	+	1,1672	+
3	есть	нет	1,46840±0,00035	-	0,8865	+
4	есть	нет	1,44150±0,00035	-	0,8444	+
5	нет	нет	1,45650±0,00035	-	0,8705	+
6	есть	нет	1,46950±0,00035	+	1,1653	+

Определение примесей по методике ГФ XI показало наличие примеси жирных и минеральных масел во всех образцах, кроме «Алтайский букет». Примеси спиртов в образцах не обнаружено.

Показатель преломления определяли рефрактометром NAR-1T. Стандарт по ОСТ должен находиться в пределах 1,469-1,472. Не соответствуют стандарту масла производителей «ПК Аспера», «Медикомед», «Алтайский букет».

Плотность определяли с помощью пикнометра по стандартным методикам. Значение плотности должно быть менее 0,084 г/см^3. Масла всех шести производителей соответствуют стандарту.

Таблица 4.

Некоторые показатели качества исследуемых образцов

№ п/п	Кислотное число		Массовая доля борнилацетата, %	
	Результат	Соотв. ОСТ	Результат	Соотв. ОСТ
1	0,9801	+	0,3674	-
2	0,8377	+	4,8853	-
3	2,2588	-	28,5354	+
4	1,5378	-	9,2291	-
5	0,2324	+	4,2681	-
6	2,7366	-	0,9333	-

Кислотное число и массовую долю борнилацетата определяли титриметрически по методикам ГФ XI и ОСТ 13-221-86. Согласно ОСТ кислотное число должно не превышать 1,0; минимальная массовая доля борнилацетата – 27%. По показателю кислотное число удовлетворяют требованиям «Мирролла», «СиНаМ» и «Алтайский букет»; по содержанию борнилацетата соответствует требованиям только «ПК Аспера».

Выводы

Ни один из исследуемых образцов не соответствует ОСТ по всем показателям. На данном этапе мы не рекомендуем их для использования, в связи с неясностью состава и потенциальной опасностью, которой эти продукты могут обладать. Советуем использовать в быту самостоятельно приготовленный настой пихтовых лапок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: В 2-х т. – 11-е изд., доп. и перераб. – М.: Медицина, 1987. – Т. 1. – 335 с.

2. Колядич, А.П. Выявление фальсифицированных эфирных масел хроматографическими методами / А.П. Колядич, Н.Э. Фролова // Научное сообщество студентов XXI столетия. Технические науки: электрон. сб. ст. по мат-лам XX студенч. междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: Изд. «СибАК», 2014. – № 5 (20) – С. 98-102. / [Электронный ресурс] – Режим доступа. – URL: http://www.sibac.info/archive/Technic/5(20).pdf.

3. Косенко, В.В. Контроль за обеспечением качества фармацевтической продукции в Российской Федерации / В.В. Косенко, С.А. Тарасова // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – № 6. – С. 17-23.

4. Невзорова, Т.В. Модернизация пихтоваренной установки / Т.В. Невзорова, В.Н. Невзоров, Р.А. Степень // Химия растительного сырья. – 2011. – № 4. – С. 341-342.

5. Пустовалов, А.В. Возможности новых медиа в освещении проблемы использования лекарственного растительного сырья / А.В. Пустовалов, З.В. Касьянов // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. : науч.-практ. журнал. – 2012. – №9. – С. 201-203.

SUMMARY

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE QUALITY OF FIR OIL OF DIFFERENT PRODUCERS

Yushkova A.A., 2nd student

Perm State Pharmaceutical Academy;

2, Polevaya St., Perm, 614099, Russian Federation

The comparative assessment of quality of the fir oil of different producers sold in drugstores of Perm was carried out. The quantitative analysis of quality indicators of fir oil was also evaluated.

Keywords: fir oil, quality assessment, falsification of pharmaceutical goods.

REFERENCES

1. State Pharmacopeia of the XI edition, Vol. 1, Moscow: Medicine, 1987. 335 p.

2. Kolyadich A.P., Frolova N.E. Identification of the forged essential oils by hromatografichesky methods. Nauchnoe soobschestvo studentov XXI stoletiya. Tehnicheskie nauki. Proceedings of XX student international scientific practical conference. Novosibrsk, «SibAk», 2014. Vol.5(20). P.98-102. URL: http://www.sibac.info/archive/Technic/5(20).pdf.

3. Kosenko V.V., Tarasova S.A. Control of ensuring quality of pharmaceutical production in the Russian Federation . Vestnik Roszdravnadzora. 2011. №6. P.17-23.

4. Nevzorova T.V., Nevzorov V.N., Stepen R.A. Modernization of fir-boiled installation. Khimiya rastitelnogo syrya. 2011. №4. P.341-342.

5. Pustovalov A.V., Kasyanov Z.V. The new media possibilities in problem coverage of medicinal plant raw materials usage. Vestnik Permskoi gosudarstvennoi pharmacevticheskoi akademii. 2012. №9. P. 201-203.

STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME MEDICATIONS FOR TOPICAL TREATMENT OF ACNE

**Benmoussa H.[1] stud. 2nd year, Moiseyenko T.M.[2] post grad.stud. 1sd year,
Nevmerzhitskiy V.V.[2] post grad.stud. 3rd year**

Mentors: **Boyko, N. N.[1],** cand.pharm.sc., associate prof. **Kazmirchuk, V. V.[2],** cand.med.sc., associate prof.

[1] National Pharmaceutical University, 61140, Kharkov, A. Nevskogo Street, 18, Ukraine;

[2] State Institution I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 61067, Kharkov, Pushkinskaya Street, 14, Ukraine

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

This paper presents data on the study of antimicrobial activity of five medications used for topical treatment of acne: Azogel, Acnestop, Skinoren, Ugresol, and Ugrin. Antimicrobial activity of medications has been studied using a well diffusion method on standard microorganism test strains: *S. aureus* ATCC 25923*, E. coli* ATCC 25922*, P. aeruginosa* ATCC 27853*, P. vulgaris* ATCC 4636*, B. subtilis* ATCC 6633*,* and *C. albicans* ATCC 885–653. Integrated indexes of antimicrobial activity of medications using vector theory have been calculated.

***Keywords**: antimicrobial activity, acne medications, well diffusion method.*

Introduction. Acne (Acne vulgaris) is chronic inflammation of the sebaceous gland and the surrounding tissue. The disease is typical mainly for adolescents and is observed in 78% of people, but in recent decades, dermatologists have noted an increased number of adult patients turning to them due to this problem [1]. In most patients and especially in teens, this disease has a strong psychological pressure (there is lack of confidence, development of psychological complex as for their appearance and attractiveness, etc.). Therefore, the fight against this type of disease is relevant, and medicines for acne treatment are of high demand in the community.

At the moment, on the Ukrainian pharmaceutical market there are mainly presented mono– or combined medicines for topical treatment of acne (D10A by ATC classification) containing: sulfur; retinoids; peroxides; antibiotics; azelaic acid; zinc hyaluronate; and herbal remedies.

Thus, the purpose of this work is to study antimicrobial activity of certain medications used for topical treatment of acne, calculate integrate indexes of antimicrobial activity of these medications, and calculate the average value of integrate indexes of these medications.

Experimental part

For the study, the following types of medications used for the topical treatment of acne have been chosen: Azogel; AkneStop; Skinoren; Ugresol; and Ugrin.

For evaluation of the antimicrobial activity of the medications, the following six strains of test organisms were used: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. vulgaris* ATCC 4636, *B. subtilis* ATCC 6633, and *C. albicans* ATCC 885–653. The microbial burden compiled 10^7 colony–forming units per 1 mL (CFU/mL) of the medium and was determined in accordance with the McFarland standard. 18–24–hour microorganism culture was taken into work. Mueller–Hinton agar was used for bacteria. Sabouraud's agar was used for *Candida albicans*.

Determination of antimicrobial activity of medicines was conducted with agar well diffusion method on two layers of dense nutrient medium on Petri dishes (100 mm in diameter and 15 mm in height). The medicine studied, taking into account its volume (0.275±0.025 mL), was placed into the wells.

For comparison of antimicrobial activity of medication among themselves, calculating an average value group of identical medications and selection of the most active among them, the authors used vector theory. Vector theory makes it possible to present antimicrobial activity of the medication based on single test strains of microorganisms as a unified vector in *n*–dimensional space [2, 3]. In this case, the vector is characterized by the following:

1) A – integrated index of antimicrobial activity (describes the "strength" of antimicrobial activity of the medication);

2) r^2 – the square of the correlation coefficient (describes the spectrum of action of the medication on test strains of microorganisms studied), its range of values is from 0 to 1;

3) "distance" between the vectors of the study medication and the standard (Δ_{XSt} – in this paper, this parameter is not given).

Results of the study of antimicrobial agents for topical treatment of acne are presented below in Table 1.

Table 1.

Antimicrobial activity of medications **for topical treatment of acne studied by AWD method**

Name of the medication	Diameters of growth inhibition zones in mm; repeat count, n=6; confidence probability P=0.95					
	S. aureus ATCC 25923	*E. coli* ATCC 25922	*P. aeruginosa* ATCC 27853	*P. vulgaris* ATCC 4636	*B. subtilis* ATCC 6633	*C. albicans* ATCC 885–653
1. Azogel	19.2±0.7	15.6±0.8	growth	growth	21.3±0.9	13.1±0.7
2. AcneStop	20.7±0.5	16.5±0.8	18.4±0.6	15.8±0.5	20.7±0.7	13.6±0.9
3. Skinoren	24.7±0.6	18.9±0.7	17.2±0.9	15.0±0.6	25.1±0.7	15.3±0.8
4. Ugresol	growth	growth	growth	growth	21.0±0.4	14.7±0.6
5. Ugrin	growth	growth	growth	growth	growth	growth

As it can be seen from the results of Table 1, Azogel did not affect two test stains of microorganisms of *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *P. vulgaris* ATCC 4636, but analog medications AcneStop and Skinoren affected all test strain microorganisms. In our study, Ugresol exhibited low–level antimicrobial activity (medication did not affect 4 out of 6 test stain microorganisms); probably it may be explained by hydrophobic properties of benzoyl peroxide, which diffuses poorly into hydrophilic agar.

In our study, Ugrin did not exhibit any antimicrobial activity at all; probably this can be explained by low concentration level of antimicrobial components in the tincture.

Based on antimicrobial activity of medications for topical treatment of acne from Table 1 and vector theory, integrated indexes of antimicrobial activity and the square of correlation coefficient have been calculated; they are shown in Table 2.

Table 2.

Integrated indexes of antimicrobial activity of the medications studied calculated by the method vector theory

Name of the medication	Integrated index of antimicrobial activity, A	Square of correlation coefficient, r^2
1. Skinoren	1.94±0.03	0.96
2. AcneStop	1.75±0.03	0.98
3. Azogel	1.41±0.03	0.65
4. Ugresol	1.03±0.02	0.32
5. Ugrin	0	0
Mean	1.23	0.58

As it is seen from Table 2, the mean value of integrated indexes of medications for topical treatment of acne equal A=1.23 and r^2= 0.58. It should be noted that the medications that contain azelaic acid (Azogel, AcneStop, and Skinoren) have the highest values within the range of A=1.41÷1.94.

When comparing the means of integrated indexes of antimicrobial activity of the medications for topical treatment of acne (A=1.23, r^2=0.58) under the study with those of water–alcohol extracts from plant raw material containing hydroquinones, naphthoquinones, and anthraquinones (A=1.77, r^2=0.87); tannins (A=1.56, r^2=0.79); alkaloids (A=1.61, r^2=0.79); simple phenol compounds (A=1.43, r^2=0.69); saponins (A=1.35, r^2=0.66), which have been published previously [4–7], it can be seen that medications based on extracts from plant raw material could be a good alternative to synthetic ones.

Conclusions

We have determined the antimicrobial activity of five medications used for the topical treatment of acne. The most activity has been shown by the following medications: Azogel, AcneStop, and Skinoren.

Comparison of mean values of integrated indexes of antimicrobial activity of medicines for topical treatment of acne with those of water–alcohol extracts from plant raw material containing alkaloids, tannins, hydroquinone, naphthoquinones, anthraquinones, simple phenol compounds, and saponins has shown to be promising of further development of domestic agents having antimicrobial activity based on water–alcohol extracts from plant raw material.

REFERENCES

1. Kondratyeva, Y. S. Acne: etiopathogenesis, clinical picture and modern methods of treatment: a teaching aid / Y. S. Kondratieva. – Barnaul: Publishing House of the Altai State Medical University, 2008. – 64 p.

2. Boyko, N.N. The theory of vector algebra in the analysis of antimicrobial properties of medicinal products / N.N. Boyko, A.I. Zaytsev, T.P. Osolodchenko // Annals of Mechnikov Institute. – 2014. – No. 1, P. 20-26.

3. Zaytsev, O. I. The Method of Integral Evaluation of Antimicrobial Activity of Drugs / O. I. Zaytsev, L. V. Yakovleva, M. M. Boyko, et. al. // Newsletter of Innovations in Health Care № 65–2015. Ministry of Health Care of Ukraine; Ukrainian Centre for Scientific Health Information and Patent Licensing Work. – Kiev: Ukrmedpatentinform, 2015. – 5 p.

4. Boyko, N. N. Screening of Antimicrobial Properties of Ethanolic Extracts from Some Kinds of Raw Materials with Quinonderivatives / N. N. Boyko, A. I. Zaytsev, T. P. Osolodchenko // Annals of Mechnikov Institute. – 2014. – No. 4. – P. 67-72.

5. Boyko, N. N. Determination of Antimicrobial Activity of Ethanolic Extracts from Some Kinds of Raw Materials with Tannins / N. N. Boyko, A. I. Zaytsev, T. P. Osolodchenko // Annals of Mechnikov Institute. – 2015. – No. 1. – P. 49-54.

6. Boyko, N. N. Screening of Antimicrobial properties of Ethanolic Extracts from Some Kinds of Raw Materials with Saponins / N. N. Boyko, A. I. Zaytsev, T. P. Osolodchenko // Pharmacy of Kazakhstan. – 2015. – No. 1(164). – P. 26-31.

7. Boyko Nikolay N. Screening of Antimicrobial Activity of Ethanolic Extracts from Raw Materials Containing Alkaloids / Nikolay N. Boyko, Alexander I. Zaytsev, Tatiana P. Osolodchenko // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol.7, Issue 5. – P. 160-166.

8. Boyko, N. N. Antimicrobial activity of extracts from raw materials that contain phenolic compounds, Report 1 / N. N. Boyko, A. I. Zaytsev, T. P. Osolodchenko et. al. // Pharmacom. – 2015. – No. 3. – P.

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF SILYMARIN WITH ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

Sarnai Sukhbaatar (2nd grade of PhD student)
Facilitator: Professor **Choijamts Gotov**, MD, PhD
Khaliun Nyambayar (MD, PhD), **Yeruult Chultemsuren** (MD, PhD),
Batkhuyag Purevjav (MD, PhD), **Narantungalag Dorjsuren** (MD, PhD)
Pharmacology Department, School of Pharmacy and Bio-Medicine,
Mongolian National University of Medical Sciences, Zorig street, Ulaanbaatar-14210, Mongolia

E-mail: sarnai.s@mnums.edu.mn
Key words*: Silymarin, tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, hepatotoxicity.*

Introduction

Tuberculosis is one of the leading causes of death among infectious diseases in developing and undeveloped countries. In 2014, an estimated 9.6 million people developed TB and 1.5 million died from the disease [1-2]. According to the WHO Western Pacific Region fact sheet on tuberculosis, Mongolia is the one of the highest

country. In 2014 was registered on 4172 occasions, which is rapidly increasing [3]. Hepatotoxicity, a common adverse effect of anti-tuberculosis drugs, varies from asymptomatic elevation of liver enzymes to fulminant hepatic failure. The incidence rate of isoniazid-related hepatotoxicity is 1.6 % when it is given alone and it increases to 2.6 % when rifampicin is added to the treatment regimen [4-5]. The exact mechanism of liver injury relating to anti-tuberculosis drugs is still unknown. Silymarin, a traditional herbal drug extracted from milk thistle (*Silybum marinums*) seeds, has been used as a supplement remedy for hepatoprotection. The main components of silymarin comprise silybin, silydianin, silychristin and isosilybin [6]. We therefore, aimed to assess the efficacy of Silymarin in reducing hepatotoxicity related to the treatment of a standard combined regimen of antituberculosis drugs.

Methods and study design

Patients who met the following criteria were enrolled to the study: those diagnosed with pulmonary tuberculosis from positive and negative acid-fast staining of sputum and/or typical pulmonary tuberculosis findings from chest X-ray films, aged over 18 years, planned to receive a standard anti-tuberculosis treatment regimen with fixed dose combination in the first two months. Exclusion criteria included active liver diseases, concurrently taking of herbal medicine, pregnant or lactating women. A randomized controlled, open clinical trial was performed between December 2014 and July 2015 from the six districts Tuberculosis Dispensary, Ulaanbaatar, Mongolia. The study protocol was approved by the Ethics Committee on Human Rights related research. Written informed consents were obtained before enrollment. A patient list based randomization was performed by researchers, and who was not involved in recruitment of patients. The efficacy of Sylimain was compared in to three groups: first group received standard anti-tuberculosis therapy (SATT), second group received SATT plus Silymarin 175 mg twice daily; third group received identical 175 mg thrice daily as add on therapy to SATT for 8 weeks.

Results

From the total of 90 patients, there were no significant differences in the distribution of the demographic characteristics. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity (ATDH) was seen in 17 (18.8%) out of 90 patients. Average age of the ATDH case was 35.65 ± 10.8 (CL 95% 18-81) sex ratio was 22.5% in men, 16% in women. Average treatment day of the ATDH was 19±9.08. During pre and post-treatment liver biochemical analyzes criteria such as AST, ALT, total bilirubin, and protein were not statistical significant between groups which are treated with Silymarin. However, in control group had a statistically significant difference total bilirubin and protein between pre and post-treatment liver biochemical analyzes criteria such as AST, ALT.

Table 1.

Comparison of preventive effect on DILI and treatment outcomes between the three groups

Groups	AST (u/l)		ALT (u/l)		Total Bilirubin (mg/dl)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
I group (DOTS)	17.8±0.5	95.3±4.2*	18.2±0.04	102.0±3.5**	6.7±2.5	23.4±2.1***
II group (DOTS+Silymarin 350mg)	21.0±0.4	19.9±0.2	21.0±0.6	20.7±0.03	6.3±2.3	8.2±2.0
III group (DOTS+Silymarin 525mg)	20.2±0.4	19.0±0.5	18.9±0.5	20.8±0.1	6.1±2.2	7.2±1.3

* (p=0.0028), **(p=0.0017), ***(p=0.04)

Discussion

Anti-tuberculosis drugs are used in combination, except in latent tuberculosis or chemoprophylaxis. The rate of hepatotoxicity is much higher in developing countries like India (8%–30%) compared to that in advanced countries [7]. Therefore, we selected patients who have tuberculosis to study the hepatotoxic effect of antituberculosis drugs

and hepatoprotective action of Silymarin. The hepatotoxic action of INH and RIF is well documented [8], instead of single use of drugs; we treated the patients with DOTS as done in the treatment of tuberculosis.

In this study, the administration of Silymarin has been decreased serum ALT, AST, and the levels of bilirubin; increased serum albumin and total protein concentration in drugs-treated people. The serum ALT, AST of the control group (group I) and the Silymarin group (group II, III) show significant difference when compared with baseline values. This showed that Silymarin has significant desired actions. Silymarin 175mg had protective effects against hepatotoxic actions of drugs used in the chemotherapy of tuberculosis in patients. Silymarin is determined the dose during anti-TB treatment and the average daily dose is 350mg.

Conclusions

Silymarin reduced the incidence of antiTB-DILI. The benefit of Silymarin may be explained from superoxide dismutase restoration. Larger clinical trials are required to confirm the result of our small study.

References

1. WHO.Global tuberculos report 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf

2. Health report – 2014. Center for health development of Mongolia. 64-71

3. The guideline on tuberculosis care and service. WHO guideline – 2013. 10-11

4. Keven P.Antony MAS. Free Radical Scavenging and Antioxidant Activities of Silymarin Components. Antioxidants 2013; 2:398-407.

5. Jussi J. Saukkonen DLC, Robert M. Jasmer, Steven Schenker et all. American thoracic society documents an official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis Therapy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006; 174.

6. Sude Eminzade FU, et all. Silymarin protects liver against toxiv effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. Nutrition & Metabolism. 2008;5.

7. Awodele.O, Esther Oluwatoyin Agbaje et all. Assessing the risk of birth defects associated with exposure to fixed-dose combined antituberculous agents during pregnancy in rats. The Scientific World Journal. 2012:1-8.

8. Rohit Singla SKS, Alladi Mohan et all. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatmend induced hepatotoxicity. Indian J Med Res. 2010:81-6.

SUMMARY

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF SILYMARIN WITH ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

Sarnai Sukhbaatar 2nd grade of PhD student

Supervisor: Professor Choijamts Gotov, MD, PhD

Khaliun Nyambayar, MD, PhD, Yeruult Chultemsuren, MD, PhD, Batkhuyag Purevjav, MD, PhD, Narantungalag Dorjsuren, MD, PhD

Pharmacology Department, School of Pharmacy and Bio-Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences, Zorig street, Ulaanbaatar-14210, Mongolia

Introduction: Hepatitis is a common adverse effect of antituberculosis drugs. We aimed to evaluate the efficacy of Silymarin for preventing anti-tuberculosis drug induced liver injury (antiTB-DILI) in patients with tuberculosis.

Methods: A randomized controlled, clinical trial was performed among tuberculosis patients in Ulaanbaatar, Mongolia. Tuberculosis patients were randomly allocated to three groups (standard anti-tuberculosis therapy (SATT) plus Silymarin capsule) or the control group (SATT).

Results: Treatment of patients with SATT induced hepatotoxicity as evidenced by biochemical measurement: serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase has been increased, and total bilirubin was elevated.

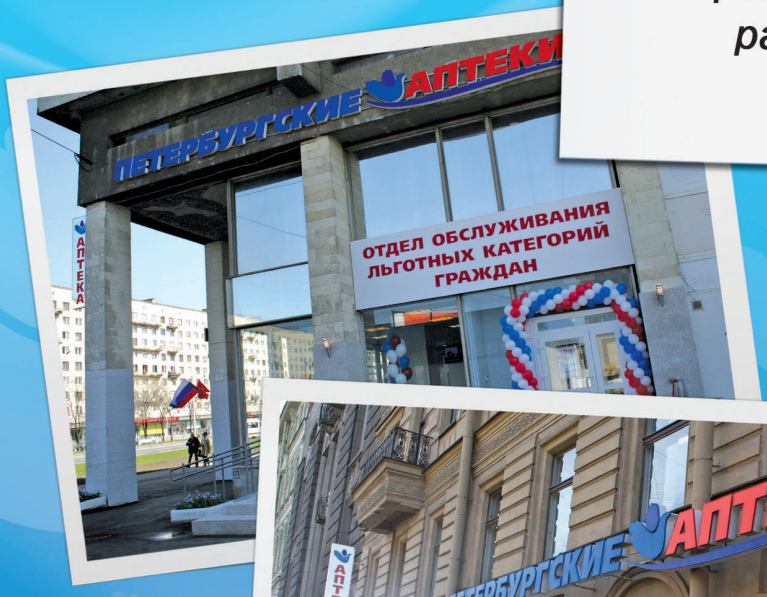
Conclusion: Silymarin reduced the incidence of antiTB-DILI. The benefit of Silymarin may be explained from superoxide dismutase restoration. Larger clinical trials are required to confirm the result of our small study.

ПЕТЕРБУРГСКИЕ АПТЕКИ



АО «Петербургские аптеки» насчитывает 83 структурных подразделения. Единственным акционером сети является город Санкт-Петербург в лице Комитета по Управлению городским имуществом.

«Петербургские аптеки» предоставляют комплекс фармацевтических услуг: изготовление лекарственных препаратов по рецептам врача и требованиям медицинских организаций, отпуск готовых лекарственных препаратов, в том числе психотропных и наркотических, отпуск лекарственных препаратов населению в рамках программы льготного обеспечения.







АО “Петербургские аптеки”, лиц. № ЛО-78-02-002248 от 15.10.2015

СЕКЦИЯ 7. РЕГИОНАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

ТЕНДЕНЦИИ И ВЕКТОРЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ ЗА 2014-2015 ГОДЫ

Акамова А.В., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Голант З.М.**, канд. экон. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alexandra.akamova@pharminnotech.com

Анализ векторов государственного регулирования в фармацевтической отрасли за последние два года показал, что принятые для совершенствования законодательной базы меры стали большим продвижением вперед для фармацевтической отрасли. Рассмотрены перспективы совершенствования регулирования фармацевтических производств.

Ключевые слова: *локальное фармацевтическое производство, контроль качества лекарственных средств, преференции, ограничительные списки.*

Государство и производители лекарственных средств (далее ЛС) ставят перед собой разные задачи. Регуляторные отношения (регуляторика) представляют собой некий баланс интересов. В ходе изучения нововведений в законодательной базе можно выделить некоторые основные тренды государственной политики в фармацевтической отрасли, влияющие на локальное фармацевтическое производство:

1. Требования государства с точки зрения контроля качества ЛС.

На фармацевтическом рынке существует 2 основных ограничителя в области качества ЛС:

1) Процесс регистрации ЛС

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее ФЗ № 61-ФЗ) процесс регистрации лекарственного препарата (далее ЛП) можно описать следующим образом (см. рис. 1).

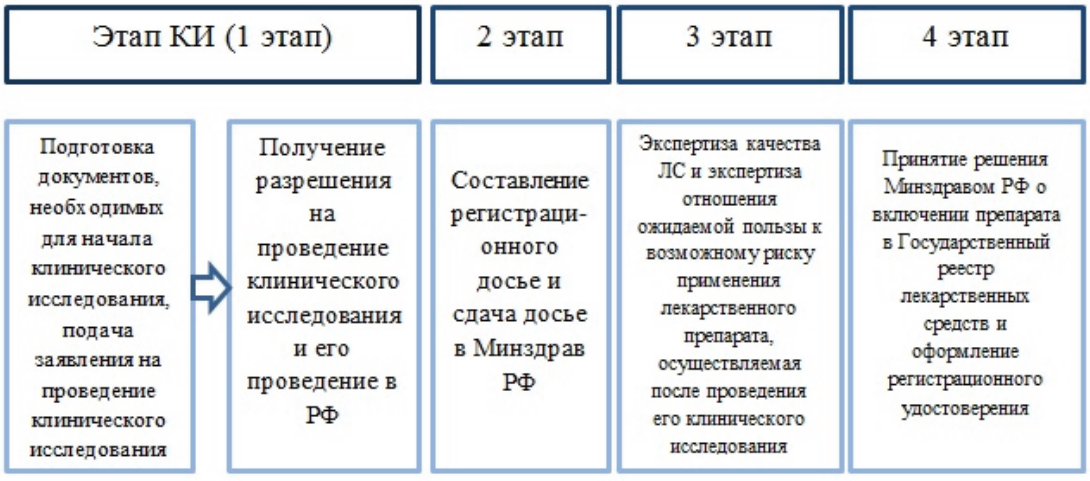


Рис. 1. Порядок государственной регистрации референтного ЛП [1]

Как продемонстрировано, изменилась процедура подачи документов. Ранее и заявление на регистрацию ЛП и заявление на проведение клинических исследований (далее КИ) подавались вместе, и вследствие длительности этапа КИ приходилось обновлять документы для непосредственно регистрации. Теперь в первую очередь подается заявление на проведение КИ, что не требует обновления пакета документов. Для

воспроизведенных ЛП с 01.01.2016 введены дополнительные категории препаратов, для которых КИ проводить не нужно, достаточно лишь исследования биоэквивалентности (только в том случае, если состав воспроизведенного препарата идентичен референтному) [1].

Кроме того, с 01.07.2015 года введена процедура экспертизы на принадлежность препарата к орфанным. В случае подтверждения производителем отнесения данного препарата к орфанным, достаточно будет зарубежных результатов КИ [1].

С 01.01.2016 года вводится понятие «Общий технический документ», который определяет порядок расположения документов для подачи их на государственную регистрацию, что упрощает работу регистрационной комиссии [1].

Претерпел изменения также и процесс регистрации фармацевтических субстанций (далее ФС). **ФС государственной регистрации не подлежат, но проходят экспертизу, и выдается решение о включении ФС в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [1].**

2) Система контроля качества ЛС

Согласно ФЗ № 61-ФЗ и Приказу Росздравнадзора от 07.08.2015 № 5539 «Об утверждении порядка осуществления выборочного контроля» [4] с 01.01.2016 выдвинуты национальные требования (!) в области контроля качества ЛС. В частности, в ФЗ № 61-ФЗ внесен пункт о выборочном контроле. Отбор образцов происходит по требованиям установленной формы. Исследование отобранных образцов проводится в сравнении с эталонными спектрами или требованиями нормативной документации (далее НД), которую предоставляет производитель. Кроме того, по запросу экспертной организации (далее ЭО) производитель должен предоставить стандартные образцы для проведения исследований на качество. Предположительно, достаточная библиотека спектров еще не собрана, но этого можно будет добиться, если обязать производителя не только подавать стандартные образцы по запросу ЭО, но и спектры на ЛС.

Чего ожидать по результатам проверки? В случае положительного результата экспертизы выносится решение о соответствии ЛС нормам НД и публикуется на официальном сайте roszdravnadzor.ru. В случае отрицательного результата экспертизы издается приказ об изъятии и уничтожении серии ЛС. При повторном выявлении несоответствия качества ЛС переводится на *посерийный выборочный контроль* и снимается с него только в случае выхода не менее трех серий ЛС надлежащего качества [4].

Важно отметить, что данные изменения представляют собой большой прорыв по сравнению с предыдущей ситуацией, когда система, по сути, не предполагала выявления недоброкачественной продукции, так как запрос на образцы посылался производителю заблаговременно, и, в основном, проверялось соответствие упаковки данным, заявленным при регистрации. Теперь же значительный упор сделан именно на *качество* производимых ЛС [1,4].

В перспективе для улучшения контроля качества ЛС, можно было бы сделать обязательной отсылку результатов внутреннего контроля качества фармацевтического предприятия в Росздравнадзор для публикации писем по отзыву недоброкачественной/фальсифицированной продукции. В настоящий момент такие уведомления можно назвать «актом доброй воли» самих производителей.

2. Государственная политика в развитии локальной фармацевтической отрасли.

По-прежнему остро стоит вопрос о зависимости российских производителей ЛП от импортных фармацевтических субстанций (далее ФС). Это связано с тем, что импортные ФС дешевле отечественных. Почему так? Чем дороже технология синтеза ФС, тем выше ее себестоимость. В связи с этим наблюдается тенденция к закупке сырья за рубежом, что не гарантирует его качества.

Государство же заинтересовано в отечественных ФС и отечественных технологиях. В данный момент СПХФА занята в нескольких научно-исследовательских работах, в том числе посвященных локальному синтезу ФС. Идет анализ критических технологий производства ФС, где под критическими, понимают технологии, позволяющие достичь экономическую эффективность данной технологии по сравнению с традиционными до 25% и более. Оптимизация технологий означает большее количество технологических задач, следовательно, инвестирование, как в технологии, так и в научно-образовательные программы.

Методы стимулирования локального производства, которые могут быть предложены:

1) Поощрительный – то есть выдача преференций производителю.

В настоящее время, согласно действующему Приказу Минэкономразвития РФ № 228 от 16.04.2015 «Об условиях допуска товаров…» [5] действует преференция в 15% для производителей препарата по полному циклу.

Этого недостаточно для серьезных шагов производителя в направлении оптимизации производства. Эффективно было бы учредить преференции за производство ФС. Если ЛП заслуживает 15%, то субстанция соответственно от 35% преференций. То есть «шаг» между этими двумя видами продукции должен быть минимально 15-20 единиц.

Кроме того, Постановление Правительства РФ от 30 ноября 2015 г. N 1289 «Об ограничениях и условиях допуска, происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов» [3] стало первой *рыночной* преференцией. И более того, с 01.01.2017 вторичная упаковка, производимая на территории РФ, не будет считаться достаточным критерием для государственных закупок. То есть, бюджетные средства будут перераспределены в пользу отечественных производителей. Отсрочка в год позволит иностранным компаниям реализовать планы по углублению локализации производства на территории РФ [3].

2) Запретительный

К запретам, способным стимулировать производителя, можно, например, отнести: отсутствие налоговых льгот, отказ от включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и ограничения на участие в государственных закупках.

В этом направлении также можно отметить значительное продвижение. Процедура формирования ограничительных списков ЛС впервые вышла на уровень постановления правительства [2]. Однако проведенное с помощью математических моделей исследование по включению ЛС в ЖНВЛП показало, что невозможно прогнозировать окончательное решение комиссии, исходя из балльных оценок, сделанных предыдущими участниками. То есть ни характеристические баллы ЛП, ни мнение экспертных организаций, ни мнение главного специалиста достоверно не влияют на решение о включении препарата в перечень ЖНВЛП [6].

Следующим шагом логично было бы ввести такое дополнительное требование к ЛС, закупаемым за счет средств государственного бюджета, как доказанная терапевтическая эффективность, чтобы исключить наличие иных ЛС в ограничительных списках.

Вывод

В направлении совершенствования законодательной базы в отношении обращения ЛС была проделана огромная работа. Принятые меры повлекут за собой и новые изменения. Тренды возможных изменений и их векторы были предложены в данной работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 29.12.2015).

2. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 “Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи”.

3. Постановление Правительства РФ от 30.11.2015 N 1289 “Об ограничениях и условиях допуска, происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд”.

4. Приказ Росздравнадзора от 07.08.2015 N 5539 “Об утверждении Порядка осуществления выборочного контроля качества лекарственных средств для медицинского применения”.

5. Приказ Министерства Экономического Развития РФ № 155 от 25.03.2014 «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

6. Прасолов А.В., Голант З.М. Моделирование включения лекарственных средств в ограничительные перечни (пример ЖНВЛП). Анализ данных 2014 года / А.В. Прасолов, З.М. Голант, А.С. Колбин, Е.А.Максимкина, Ю.С. Полушин, А.А. Курылев, И.А. Вилюм, Ю.Е. Балыкина // Ремедимум. – 2015. – №4. – С. 58-63.

SUMMARY

TRENDS AND VECTORS OF STATE REGULATION IN PHARMACEUTICAL BRANCH FOR 2014-2015

Akamova A.V., 1st year postgraduate
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian federation

The analysis of vectors of state regulation in pharmaceutical branch in past two years showed that the taken measures for improvement of legislative base became a big shift forward for pharmaceutical industry. Prospects of improvement of regulation of pharmaceutical industry are considered.

Keywords: local pharmaceutical production, quality control of medicines, preferences, restrictive lists.

REFERENCES

1. The federal law of 12.04.2010 N 61-FZ "About the appeal of medicines" (an edition of 29.12.2015).

2. The resolution of the Government of the Russian Federation of 28.08.2014 N 871 "About the approval of Rules of formation of lists of medicines for medical application and the minimum range of the medicines necessary for delivery of health care".

3. The resolution of the Government of the Russian Federation of 30.11.2015 N 1289 "About restrictions and conditions of the admission of the medicines coming from the foreign states included in the list of vital and major medicines for implementation of purchases for ensuring the state and municipal needs".

4. The order of Roszdravnadzor of 07.08.2015 N 5539 "About the statement of the Procedure of selective quality control of medicines for medical application".

5. The order of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation N 228 of 16.04.2015 "About conditions of the admission of the goods coming from the foreign states for implementation of purchases of goods, works, services for ensuring the state and municipal needs".

6. Prasolov A.V., Z. M's Golant. Modeling of inclusion of medicines in restrictive lists. The analysis of the data for 2014 / A.V. Prasolov, Z.M. Golant, A.S. Kolbin, E.A.Maksimkina, Y.S. Polushin, A.A. Kurylev, I.A. Vilyum, Y.E. Balykina // Remedimum. – N 4. – P. 58-63.

ИЗУЧЕНИЕ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПРИ ВЫБОРЕ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Алешникова К.Ю., студ. 5 курса
Руководитель: **Грибкова Е.И.,** к. фарм. наук.
Российский Университет Дружбы Народов,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.8, к.2., Российская Федерация

E-mail: Lenaimk@yandex.ru

Изучение потребительских предпочтений при разработке новой лекарственной формы является одним из условий для обеспечения конкурентоспособности

Ключевые слов: *гель, потребительские предпочтения, ассортимент.*

Разработка нового лекарственного препарата начинается с предварительных исследований, которые в себя включают следующие этапы:

На первом этапе исследования проводится изучение ассортимента исследуемой фармакологической группы. Для этого необходимо провести анализ зарегистрированных ЛП на территории РФ. Завершится этот этап может разработкой базы данных. На следующем этапе исследования проводится анкетирование врачей, потребителей, сотрудников аптечных организаций для определения приоритетных направления в разработке нового ЛП. Далее изучается потребительский сегмент и его потребности в исследуемом направлении, проводится позиционирование разрабатываемого ЛП по отношению к уже имеющимся на рынке ЛП исследуемой

фармакологической группы. Целью нашего исследования явилось определение приоритетной лекарственной формы для перорального применения. В связи с этим нами был разработан алгоритм исследования.

Экспериментальная часть

Наше исследование состояло из нескольких этапов исследования. На первом предварительном этапе был проведен опрос потребителей об их предпочтениях при выборе мягкой лекарственной формы для перорального применения. Опрос проводился в аптеках г. Москвы. В опросе участвовало 76% женщин и 24% мужчин. Так же потребителям было предложено из представленного перечня определить те свойства, которые являются приоритетными для выбранной ими лекарственной формы. После обработки полученных данных была выявлена следующая закономерность в предпочтениях потребителей – гели выбрали – 87% конечных потребителей московских аптек; а пасты – 13%. Среди предложенного перечня свойств гелей оказались следующие: удобство в применении, легкость в проглатывании и др.

На следующем этапе исследования был проведен контент-анализ и определены следующие преимущества и недостатки такой лекарственной формы, как гель.

Преимущества:

• Пролонгированное действие;

• При попадании на кожу и одежду легко смывается и не оставляет следов

Выявленные недостатки:

• Перечень действующих веществ для использования в данной лекарственной форме ограничен.

• Скорость всасывания действующих веществ из геля медленная.

• Данная лекарственная форма является нестабильной.

• Гели обладают выраженным системным действием, что не всегда желательно.

На заключительном этапе исследования нами был проведен анализ ассортимента по лекарственной форме – гель для перорального применения. Для этого была составлена база данных. Для сбора информации мы изучили государственный регистр лекарственных средств, государственный реестр лекарственных средств. Далее был проведен анализ структуры ассортимента разработанной базы данных по различным критериям [1,2].

Составленная база данных включает в себя:

− международное непатентованное и торговое название,

− форму выпуска,

− код по АТС классификации,

− фирму и страну изготовителя

− дату регистрации препарата на фармацевтическом рынке России.

В результате обработки базы данных были получены следующие результаты. В настоящее время по фармакологическому действию были выявлены следующие гели – гастропротекторное – 17%; антацидное – 17%; слабительное – 33%; ветрогонное – 33%.

Анализ ассортимента, зарегистрированных на территории РФ лекарственных форм гелей показал, что лидерами по производству мягких лекарственных форм – гелей является Франции – 67%; Италия – 17%; Нидерланды – 16%. В настоящее время, данной лекарственной формы российского производства нами не было выявлено.

Выводы

В результате проведенного исследования нами была выявлена наиболее предпочитаемая потребителями московских аптек мягкая лекарственная форма для перорального применения – гель. Определены основные предпочтения потребителей в этой лекарственной форме. Выявлены при помощи контент-анализа основные преимущества и недостатки изучаемой лекарственной формы. Разработана база данных и проведен анализ ассортимента по мягкой лекарственной форме для перорального применения – гель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сокольская Т.А., Охотникова В.Ф., Семкина О.А., Джавахян М.А., Бондаренко О.В., Бабаева Е.Ю., Хомик А.С. Получение и изучение стабильности гелевой лекарственной формы экстракта сухого арники, облиственной //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – №4. – С. 16-20

2. Сёмкина О.А. Мази, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты // Химико-фармацевтический журнал: Научно-технический и производственный журнал. – 2005. – Т.39. – №7. – С. 30-34.

SUMMARY

**STUDY OF CONSUMER PREFERENCES
IN SOFT DOSAGE FORM FOR ORAL ADMINISTRATION**

Aleschnikova K.Y., 5th year student
People's Friendship University of Russian;
Moscow, 117198, Russian Federation

Study of consumer preferences when developing new medicinal form is one of the conditions for competitiveness
Keywords: gel, consumer preference, the range.

REFERENCES

1. Sokolskaya T. A., Okhotnikov, V. F., Semkin A. O., M. Javadyan A., Bondarenko O. V., Babaeva, E. Y., A. S. Homik and the study of the stability of gel dosage forms dry extract of Arnica leafy //Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2013. – No. 4. – P. 16-20.

2. Semkina O. A. Ointments, gels, liniments and creams containing phytopreparations // pharmaceutical Chemistry journal: Scientific-technical and production journal. – 2005. – T. 39. – №. 7. – P. 30-34.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДХОДОВ К ОПТИМИЗАЦИИ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЛЕЙКОЗОВ В ПЕДИАТРИИ

Афонина Д.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Немятых О.Д.**, доктор фармацевтических наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* ada25993@gmail.com

Проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов, используемых при лечении лейкозов у детей. Установлено, что наряду с противоопухолевыми лекарственными препаратами широко используются препараты с антибактериальными, противовирусными, гепатопротекторными свойствами, а также иммуномодуляторы и средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт.

Ключевые слова: *острый лейкоз, фармакотерапия.*

Злокачественные новообразования на сегодняшний день представляют одну из наиболее опасных патологий с высокой летальностью в детской практике. При этом среди причин смертности у детей старше 2 лет острые лейкозы уступают лишь травмам. Так, в 2014 г. в России выявлено 3 069 злокачественных новообразований у детей до 15 лет, что превышает на 21% величину аналогичного показателя в 2004 г, а уровень заболеваемости на 100 000 детского населения за последние 10 лет увеличился на 11% [1]. Последнее, в свою очередь, подчеркивает первоочередность своевременного решения проблемы эффективной фармакологической коррекции лейкозов в педиатрии.

Острые лимфобластные лейкозы относятся к группе гемобластозов – генерализованных опухолей кроветворной и лимфоидной ткани. Кроме острого лимфобластного лейкоза к гемобластозам относят острый нелимфобрастный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому [2]. Согласно EGIL предложена классификация иммунологических подвариантов острых лимфобластных лейкозов: В-линейный лимфобластный лейкоз (BI, BII, BIII, B IV) и Т-линейный острый лимфобластный лейкоз (T, T II, T III, T IV) [6].

Современная диагностика острых лимфобластных лейкозов базируется на данных морфоцитохимических, иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований. Имму-

нодиагностика лейкозов основала на сопоставлении иммунофенотипических характеристик лейкозных бластов и нормальных клеток гемопоэза.

Одну из центральных ролей в терапии лейкозов играет рациональное распределение финансовых ресурсов и оптимизация методов лечения [4, 5]. Уровень затрат зависит от выбранного метода фармакотерапии, стадии заболевания, состояния пациента и особенностей медицинского учреждения [3].

Целью работы было провести анализ ассортимента лекарственных средств, используемых в терапии лейкозов в детской практике, с последующим определением путей оптимизации терапии.

Экспериментальная часть

Исследования проведены на базе СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1» г. Санкт-Петербург.

Отбор материалов для исследования проводился в рамках заданного фармакотерапевтического направления по номерам историй болезней пациентов, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии клиники в период с 01.01.2015 г по 31.12.2015 г.

Выявлено, что фармакокотерапия лейкозов предполагала использование схем согласно стандартов международной практики (таблица 1). Важно подчеркнуть, что наибольшая эффективность получена при применении программ, которые состоят из индукции ремиссии и послеиндукционного лечения: консолидации ремиссии и поддерживающей терапии.

Таблица 1.

Схемы лечения острых лейкозов

Диагноз	Стандарт лечения
острый лимфобластный лейкоз	ALL- REZ BFM 2002
	MLL-Baby 2006
	ALL-MB 2008
	ОЛЛ-РЕЦ-МБ-2013
	ALL-MB 2015
острый миелоидный лейкоз	AML BFM 98
	AML BFM 2004
	MRC 10
	MRC 12

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 N 1699н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при остром лимфобластном лейкозе стандартного риска, консолидация ремиссии (в дневном стационаре)» в перечень противоопухолевых препаратов входят метотрексат, меркаптопурин, винкристин, даунорубицин, аспарагиназа, пэгаспарагиназа.

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21 июля 2006 г. N 556 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным миелоидным лейкозом (миелолейкоз), лейкозом уточненного клеточного типа» регламентированы следующие цитостатические средства: цитарабин, даунорубицин, этопозид, гидроксикарбамид.

Важно отметить, что наряду с противоопухолевыми средствами в терапии очерченных патологий достаточно широко используются антибактериальные препараты (метронидазол, меронем, амикацин, эдицин, линезолид, цефтазидим, ципрофлоксацин, ванкомицин, ноксафил); гепатопротекторы (берлитион, гептрал), препараты для коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта (омепразол), а также иммуномодуляторы (пентаглобин, габриглобин, колониестимулирующие факторы).

Анализ ассортимента лекарственных препаратов, используемых в исследуемых условиях, показал, что он представлен 45 товарными позициями. При этом ассортимент антибактериальных средств наиболее вариабелен и имеет максимальное количество наименований. Обращает на себя внимание тот факт, что для коррекции гепатопатий, а также осложнений, индуцируемых вирусами, используется сравнительно небольшой ассортимент лекарственных средств (рис. 1).

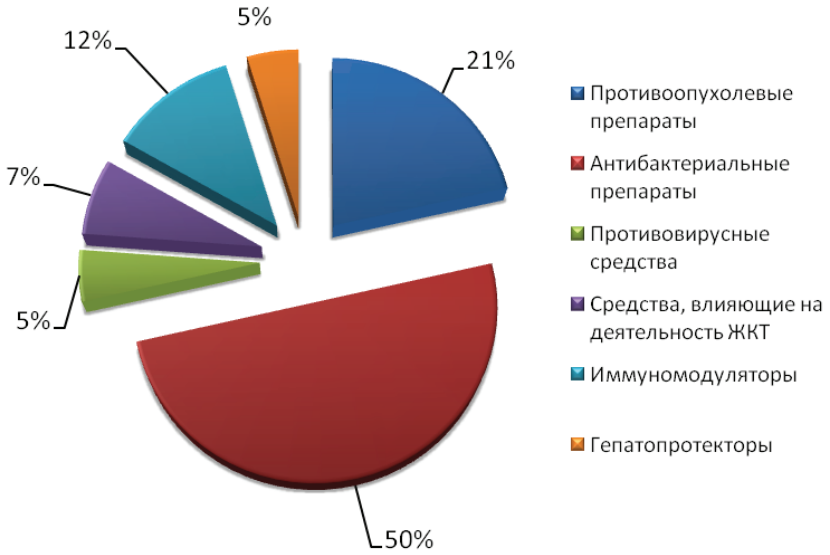


Рис. 1. Структурирование ассортимента средств, применяемых для терапии лейкозов в педиатрии

Вывод

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что оптимизация затрат на фармакотерапию лейкозов в педиатрии должна базироваться на рациональном выборе лекарственных препаратов с антибактериальными, противовирусными, гепатопротекторными свойствами, а также препаратов, способных оказывать воздействие на иммунную систему и желудочно-кишечный тракт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России – 2016. – С. 222.

2. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.

3. Маякова С.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных острыми лейкозами / С.А. Маякова, В.С. Немировченко, А.В. Попа // Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России. – Москва, 2014. – 112 с.

4. Наркевич, И.А. Теоретические и методологические аспекты стандартизации фармакотерапии / И.А. Наркевич // Городская, науч.- практич. конф. во-ен.учеб. и науч. учреждений С.-Петербурга (1; 1997; С.-Петербург): тез.докл. – СПб., 1997. – С. 177.

5. Рудакова А.В. Рациональное использование лекарственных средств как основа оптимизации системы оказания медицинской помощи. Тез конф. «Аптека Санкт-Петербурга 2000». – М.: ГЕОС. – 2000. – С. 15-6.

6. European Group for the Immunological Caracterization or Leukemia (EGIL): Proposal for the immunological classification of acute leukemias // Leukemia. – 1995. – Vol.9. – P 1783-1786.

SUMMARY

DETERMINING APPROACHES TO RANGE OPTIMIZATION OF MEDICATIONS USED FOR PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF LEUKEMIAS IN PEDIATRICS

Afonina D.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The analysis is carried out of assortment of medicines used in the treatment of acute leukemia in children. It was established that along with the antineoplastic medical products are widely used medications with antibacterial, antiviral, hepatoprotective properties and immunomodulators and agents affecting the gastrointestinal tract.

Keywords: acute leukemia, pharmacotherapy.

REFERENCES

1. Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova – M.: Moscow Scientific – Research Institute of Oncology P.A. Herzen Russian Ministry of Health – 2016. – p. 222.

2. Clinical oncohematology: A Guide for Physicians / Ed. M.A. Volkova. – 2nd ed. – M.: Medicine, 2007 – 1120.

3. Mayakova S.A. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of children with acute leukemia / S.A/ Mayakova, V.S. Nemirovchenko, A.V. Popa // All-Russian Union of Public Associations Association of Oncologists of Russia. – Moscow, 2014. – p. 112.

4. Narkevitch I.A. Theoretical and methodological aspects of standardization pharmacotherapy / I.A. Narkevitch // Urban, nauch. – Practical. Conf. in – en. ucheb. and teach. institutions St. – Petersburg (1; 1997; Saint – Petersburg): tez. dokl. – St. Petersburg, 1997. – p. 177.

5. A.V. Rudakova Rational use of medicines as a basis for optimization of the system of care. Abstracts of Conf. " Pharmacy of St. – Petersburg 2000 ". – M.: 2000. – GEOS. – p. 15-6.

6. European Group for the Immunological Caracterization or Leukemia (EGIL): Proposal for the immunological classification of acute leukemias // Leukemia. – 1995. – Vol. 9. – P. 1783-1786.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ CRM-ТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ

Блатов Р.М., PhD-докторант 3го курса[1]

Руководитель: **Шопабаева А.Р.,** канд.фарм.наук, проф.[1]

Консультант: **Синотова С.В.,** канд.фарм.наук, доцент[2]

[1]Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, 050000, Алматы, ул. Толе-би, 94, Республика Казахстан

[2]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* rblatov01@gmail.com

В статье представлены цели, предпосылки внедрения систем управления взаимоотношениями с клиентами в фармацевтических компаниях и SWOT анализ.

Ключевые слова: *информационные технологии, автоматизация, CRM-система, фармацевтическая компания.*

CRM-система (customer relationship management) – прикладное программное обеспечение для организаций, предназначенное для автоматизации взаимодействия с клиентами, в частности, для повышения уровня продаж, оптимизации маркетинга и улучшения обслуживания клиентов путём сохранения информации о клиентах и истории взаимоотношений с ними, установления и улучшения бизнес-процессов и последующего анализа результатов [1].

Основным инструментом продвижения лекарственных средств на фармацевтическом рынке являются визиты медицинских представителей. Следует обратить внимание, что в штате компаний, занимающихся продвижением лекарственных препаратов больше всего «полевых» сотрудников и в условиях сложившейся конъюктуры рынка наибольшие затраты компаний связаны именно с содержанием команды медицинских представителей. Каждый визит представителя к специалистам сферы здравоохранения дорогостоящий и фармацевтическая компания, желая получить определенный результат, предъявляет строгие требования к сотрудникам касательно знаний о препарате, заболевании и проводит соответствующее обучение. Однако, в современных условиях помимо этого, фармацевтической компании важно курировать процесс взаимодействия с клиентом, хранить историю взаимоотношений и контролировать работу медицинских представителей. В связи с этим в последние годы в представительствах фармацевтических компаний начинают внедрять системы управления взаимоотношениями с клиентами (CRM-системы). CRM – это модель взаимодействия, основанная на постулате, что центром всей философии бизнеса является клиент, а главные направления деятельности компании – обеспечение эффективного маркетин-

га, продаж и обслуживания клиентов [2-3]. Поддержка этих бизнес-целей включает сбор, хранение и анализ информации о потребителях, поставщиках, партнёрах, а также о внутренних процессах компании.

Основной целью внедрения CRM является увеличение степени удовлетворённости клиентов за счёт анализа накопленной информации о взаимодействии, возможность адаптации инструментов маркетинга, оптимизации базы клиентов [3].

Основные принципы построения CRM-системы заключаются в следующем:

1. Применение облачной технологии, в которой собираются все данные о клиентах и взаимодействии с ним за весь период работы.

2. Использование дополнительных каналов взаимодействия: телефонные звонки, электронная почта, образовательные и промоционные мероприятия, встречи, вебинары, чаты, социальные сети.

3. Возможность консолидации всех данных и автоматизированной централизованной их обработки для проведения анализа собранной информации и подготовки отчета (н-р, срезы по продажам, количеству визитов в разрезе специальностей врачей и т.д.) с целью принятия соответствующих организационных и управленческих решений – например, сегментация клиентов на основе их значимости для компании, отклики на промо материалы, прогнозе потребности в тех или иных препаратах компании.

Этот подход подразумевает, что при взаимодействии с клиентом сотруднику компании доступна вся необходимая информация о взаимоотношениях с этим клиентом и решение принимается на основе этой информации, которое в свою очередь, тоже сохраняется.

По результатам проведения обзора и экспертных интервью можно сделать вывод, что во многих крупных транснациональных компаниях в Российской Федерации и Республике Казахстан внедрены CRM-системы, в таких компнаиях, как Астра Зенека, Хоффман-ля Рош, Джонсон & Джонсон, Новартис, Штада. Это скорее всего, связано с тем, что менеджмент зарубежных компаний принял решение на глобальном уровне о внедрении CRM во всех странах, тогда как отечественные проивзодители пока не видят в этом острой необходимости. Одновременное внедрение CRM во всех странах не всегда оправданно ввиду ограничения человеческих и материальных ресурсов и часто такое внедрение осуществляют постепенно. Необходимость внедрения CRM зависит от многих факторов, в том числе от объема бизнеса, количества продвигаемых препаратов компании, штата медицинских представителей количества врачей и специальностей. Анализируя ситуацию с внедрением CRM-систем в Казахстане и России, необходимо отметить, что оба государства входят в Евразийский Экономический Союз и, следовательно, интеграция в сфере экономики очень высокая, большинство филиалов транснациональных фармацевтических компаний в РК находятся под управлением головных офисов в Российской Федерации. Это объясняет единую политику и схожую организацию бизнес-процессов, в т. ч. и внедрение CRM в фармацевтических компаниях России и Казахстана. Для оценки необходимости внедрения ИКТ и CRM-системы в работу фармацевтической компании проведен SWOT анализ.

Сильные стороны	**Слабые стороны**
- диверсификация каналов взаимодействия с возможностью клиенториентированного подхода (e-detailing, e-mail, вебинары, скайп-визит) - хранение и сбор всей информации взаимодействия с клиентами с возможностью сегментации по потенциалу и подготовки актуальной базы клиентов - оптимизация расходов компании на основании анализа данных за определенный период за счет перераспределения ставок сотрудников в разрезе препаратов, целевой аудитории врачей и в зависимости от объемов продаж - контроль работы «полевых» сотрудников, в т.ч. качественное донесение информации и соблюдение графика работы - высокая скорость электронной коммуникации и ускорение процессов вне зависимости от месторасположения - автоматизация документооборота, «безбумажная» технология	- необходимость дополнительных инвестиций в программное обеспечение - необходимость дополнительного обучения сотрудников - риски демотивации персонала ввиду дополнительной нагрузки по заполнению CRM-системы - длительный период подготовки и внедрения и налаживания (1-2 года) эффективной работы CRM-системы
Возможности	**Угрозы**
- поддержка государства в сфере информатизации населения (государственные программы) - постепенный рост активных пользователей интернета и ИТ - доказанный рост рынках IT-технологий	- необходимость сбора информированных согласий клиентов на обработку данных - требования к IT защите данных в соответствии с законодательством

По результатам проведенного SWOT анализа можно сделать следующие **выводы:**

1. Внедрение CRM-системы особенно перспективно для фармацевтических компаний – субъектов среднего и крупного предпринимательства с широкой линейкой продуктов и большим количеством потенциальных клиентов

2. Адаптационный период внедрения системы может продлиться до 1,5-2х лет

3. CRM-система позволит принимать эффективные управленческие решения на основании анализа данных и в перспективе принесет экономические преимущества

4. Применение IT-технологий позволит проявить фармацевтической компании инновационность и клиентоориентированность при взаимодействии со специалистами сферы здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА

1. Хайров Р.Р., Кузнецова Е.Г. Организационное и информационное обеспечение управления разработкой конкурентной стратегии предприятия; Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8.

2. Кареева Ю. Б. Клиентоориентирование //Методы менеджмента качества. – 2007. –№ 6.

3. Петрова П.И., Петров В.Ю. Управление маркетинговой деятельностью клиентоориентированной компании на базе использования CRM-технологий,VII Международная студенческая электронная научная конференция, «Студенческий научный форум» – 2015; http://www.scienceforum.ru/2015/811/14248

SUMMARY

PROSPECTS OF CRM-TECHNOLOGIES USAGE IN PHARMACEUTICAL COMPANIES

R. Blatov, 3d year PhD-student

1- Kazakh National Medical University after S. Asfendiyarov;
050000, Almaty, Tole Bi St. 94, Republic of Kazakhstan

In article provides objectives and backgrounds of customer relationship management systems implementation in pharmaceutical companies and SWOT analysis.

Keywords: information technology, automation, CRM-system, pharmaceutical company.

REFERENCES

1. Khairov R., Kuznetsova E., Organizational and information management software development of competitive strategy// Fundamental Research. – 2013. – № 8.

2. Kareeva Y. Customer focus // Methods of Quality Management. – 2007. -№ 6.

3. P. Petrov, Petrov V., Management of marketing activity customer-oriented company based on the use of CRM-technologies, VII International Student e-science conference “Student scientific forum” – 2015; http://www.scienceforum.ru/2015/811/14248.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФРАНЧАЙЗИНГА ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ЭКСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИЙСКИМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ КОМПАНИЯМИ

Большакова М.В., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Лин А.А**., д. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* mariabuena@yandex.ru

Рассмотрены основные преимущества применения франчайзинга для увеличения объема экспорта лекарственных средств и технологий, разработанных российскими фармацевтическими и биофармацетическими компаниями.

Ключевые слова*: фармацевтический рынок, биофармацевтический рынок, экспорт, франчайзинг.*

Согласно «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» одной из ключевых целей является увеличение экспорта лекарственных средств в 8 раз по сравнению с 2008 годом [1]. Для достижения данного показателя, а также расширения ассортимента, представляемого Россией на международном рынке, планируется:

- внедрение на производствах стандартов, соответствующих международным правилам GMP;
- стимулирование разработки и производства инновационных лекарственных средств (выработка дополнительных механизмов финансирования оригинальных разработок);
- регистрация разрабатываемых инновационных лекарственных средств в формате CTD (Common Technical Document);
- стимулирование приобретение передовых зарубежных разработок лекарств на доклинической и клинической фазах с последующим доведением их в РФ до стадии готового продукта и коммерциализацией на мировом рынке;
- упрощение процедуры получения разрешений на экспорт ГЛФ, произведенных, в том числе, по контракту.

Во многих случаях увеличению экспорта уже готовой и упакованной продукции препятствуют такие факторы, как политика ведения государственных закупок другими государствами, сложности при регистрации лекарственных средств ввиду различий между законодательствами, затраты на которую влекут значительное увеличение отпускной цены для конечного потребителя, что может негативно сказаться на показателях ожидаемого дохода.

Как известно из международной практики, данные проблемы могут решаться при помощи организации трансфера технологий [2], заключения договоров с контрактными производствами на территории страны сбыта, а также особых дистрибьюторских соглашений.

Новым для фармацевтического и биофармацевтического рынка России способом выхода на зарубежный рынок является продажа франшизы. Согласно словарю бизнес терминов: франчайзинг – соглашение об условиях совместной деятельности между компанией (владельцем франшизы) и дилером (франчайзи), согласно которому франчайзи получает право деятельности с использованием товарного знака компании, ее ноу-хау, маркетинговых приемов, технологий, рекламных возможностей, полуфабрикатов и т.д, расплачиваясь за это отчислением определенного процента с оборота или от прибыли (роялти) [3]. Такие соглашения существенно снижают затраты предпринимателей при входе на рынок. В мировой фармацевтической практике франчайзинг использует ряд индийских компаний [4, 5].

Помимо основных преимуществ франчайзинга, таких как увеличение дохода и расширения доли на рынке франчайзера без привлечения собственных средств, а также стабильный доход франчайзи за счет использования уже проверенных бизнес-схем, на фармацевтическом и биофармацевтическом рынке можно обнаружить для использования франшизы и следующее дополнительное преимущество:

- ввиду того, что лекарственные средства являются особыми потребительскими продуктами, спрос и лояльность потребителя на которые зависит зачастую больше от уровня заболеваемости, доступности и эффективности лекарственного средства в регионе, нежели от бренда производителя, то при комплексном подходе к анализу рынка и последующему рациональному выбору продукта, производимого по франшизе – финансовый риск франчайзи будет минимальным.
- создание производства на территории страны, где продукт будет реализовываться, значительно снижает расходы на регистрацию лекарственного средства, а также необходимость подтверждения соответствия своего производства иностранным стандартам. Также существенно уменьшаются расходы (в частности транспортные) на дистрибьюцию лекарственных средств.

При разработке франшизы могут быть использованы различные меры вовлеченности франчайзи в производство. Могут быть предложены разнообразные варианты схем франшизы:

- дистрибьюция готового товара; упаковка готовых лекарственных средств; полная локализация производства. Однако, в любом из случаев франчайзи не остается один на один с приобретенным товаром – ему также полагается подробная инструкция по дальнейшей стратегии реализации товара, дается доступ к наработанным бизнес-схемам. Ввиду того, что фармацевтический или биофармацевтический производитель дает право на пользование своим именем (брендом) – он оставляет за собой право постоянного контроля за всей деятельностью локализованного производителя (с учетом цены ошибки в данной отрасли) и обязуется консультировать франчайзи по всем возникающим вопросам.

Также следует отметить, что ввиду состояния рынка развивающихся стран, на территории которых не наблюдается достаточной локализации фармацевтических предприятий внутри страны, которым могут быть интересны франчайзинговые предложения Российской Федерации – по франшизе могут реализовываться не только инновационные производства, но также и модернизированные схемы производств воспроизведенных лекарственных средств.

На данный момент на территории РФ уже существует биофармацевтическое предприятие, разработавшее и реализующее франшизу своих технологий: ЗАО «Биокад» предлагает партнерам на выбор 3 вида франшизы: на реализацию готовой продукции, на упаковку готовых ЛС, на полный цикл производства [6].

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что в перспективе франчайзинг может стать эффективной формой продвижения российских лекарств на зарубежные рынки.

ЛИТЕРАТУРА

1. «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», утвержденная приказом Минпромторга России от «23» октября 2009 г. №956

2. Шугурова И. Политико-правовые аспекты трансфера российских технологий зарубеж [Электронный ресурс]/ Режим доступа: http://www.intertrends.ru/twenty-second/007.htm (дата обращения: 16.01.2016), свободный. – яз. рус.

3. Beshel B. An introduction to franchising //Washington: The IFA Educational Foundation, 2010. – 45 p.

4. PCD Franchise of Pharma Company Radico Remedies [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.radicoremedies.com/pcd-franchise-of-pharma-company.html (дата обращения: 28.01.2016), свободный. – Яз. англ.

5. Pharma Franchise [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.pharmapcdcompany.com/pharma-franchise.php (дата обращения: 28.01.2016), свободный. – Яз. англ.

6. Biocad franchising [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://biocadglobal.com/franchise.html (дата обращения: 28.01.2016), свободный. – Яз. англ.

SUMMARY

FRANCHISING FOR EXPANDING OF EXPORT OF DRUGS BY PHARMACEUTICAL AND BIOPHARMACEUTICAL COMPANIES OF RUSSIAN FEDERATION

Bolshakova M., 1st year master student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

A main benefits of the use of franchising by pharmaceutical and biopharmaceutical companies of Russian Federation for drugs export expanding are shown in the article.

Keywords: export, drugs, pharmaceutical industry, biopharmaceutical industry, franchising

REFERENCES

1. Strategy of development of pharmaceutical industry of Russian Federation up to 2020 (approved by Minpromtorg of Russia, 23.10.2009, № 956) // M: 2009 y.

2. Shugurova I. Political and legal aspects of the transfer of Russian technologies abroad [electronic resource] / Access: http://www.intertrends.ru/twenty-second/007.htm (the date of circulation: 01.16.2016) free. – Lang. Rus.

3. Beshel B. An introduction to franchising // Washington: The IFA Educational Foundation, 2010. – 45 p.

4. PCD Franchise of Pharma Company Radico Remedies [electronic resource] / Access: http://www.radicoremedies.com/pcd-franchise-of-pharma-company.html (the date of circulation: 01.28.2016) free. – Lang. Eng.

5. Pharma Franchise [electronic resource] / Access: http://www.pharmapcdcompany.com/pharma-franchise.php (the date of circulation: 01.28.2016) free. – Lang. Eng.

6. Biocad franchising [electronic resource] / Access: http://biocadglobal.com/franchise.html (the date of circulation: 01.28.2016) free. – Lang. Eng.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗНАЧИМОСТИ ДЛЯ РАБОТОДАТЕЛЕЙ КОМПЕТЕНЦИЙ ВЫПУСКНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Вьюгина И.М., студ. 5 курса
Руководитель: **Лаврентьева Л.И.,** докт. фарм. наук, доц.
Ярославский государственный медицинский университет,
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Российская Федерация

***E-mail**:* irinavyugina@rambler.ru

Оценена значимость общекультурных, профессиональных и личностных компетенций для потенциальных работодателей выпускников фармацевтического факультета на примере г. Ярославля

Ключевые слова: *фармацевтическое образование, компетенции выпускников, требования работодателей.*

Актуальность исследования значимых для работодателей компетенций обусловлена усиленным развитием отечественного фармацевтического рынка, конкурентоспособность которого во многом зависит от квалификации персонала, его ответственности и готовности осваивать новые подходы к профессиональной деятельности.

Экспериментальная часть

Для выявления наиболее значимых для работодателей профессиональных и общекультурных, а также дополнительных личностных компетенций было проведено анкетирование.

Информационной базой для анкеты послужил федеральный государственный образовательный стандарт (ФГОС) нового поколения, сформированный на основе компетентностного подхода, и содержащего 8 общекультурных и 50 профессиональных компетенций [2]. В анкете также были представлены 10 компетенций, позволяющих оценить значимость личностных качеств. Их выбор был основан на рекомендациях по проведению мониторинга удовлетворенности работодателей национального исследовательского технического университета «МИСиС».

Используемая в рекомендациях совокупность личностных компетенций была составлена на основе Калифорнийского психологического опросника и Краткого ориентировочного теста (КОТ), которые широко применяются в кадровом менеджменте [1]. В анкетировании приняли участие 61 респондент, представляющие такие сферы профессиональной деятельности как розничная торговля и фармацевтическое производство (компании-резиденты ярославского фармацевтического кластера ЗАО «Р-Фарм» и «Такеда Россия-СНГ»), а также работники аптек медицинских организаций, специалисты по льготному отпуску лекарственных средств (ЛС) и медицинские представители.

Большинство респондентов представляют руководящие должности: руководителя, заместителя руководителя и заместителя структурного подразделения – суммарно 79%; рядовые сотрудники составляют 11%.

В ходе анкетирования респондентам предлагалось оценить значимость каждой компетенции по пятибалльной шкале:1 – очень низкая важность, 2 – пониженная важность, 3 – средняя важность, 4 – повышенная важность, 5 – очень высокая важность.

Максимальный уровень значимости (4,43) из всей совокупности компетенций соответствует общекультурной компетенции «способность к логическому и аргументированному анализу, к публичной речи, ведению дискуссии и полемики, к редактированию текстов профессионального содержания, к сотрудничеству и разрешению конфликтов, к толерантности». Данный результат можно объяснить тем фактом, что большинство респондентов представляют розничное звено (72%), в котором коммуникативные навыки работника, позволяющие эффективно взаимодействовать с коллегами и потребителями, напрямую влияют на экономическую эффективность организации в целом.

Минимальная оценка (3,18) присвоена профессиональной компетенции «способность проводить анализ ЛС с помощью химических, биологических и физико-химических методов в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи». Неактуальность компетенции, связанной с контролем качества лекарственных средств может быть связана с тем, что данную функцию выполняют сторонние организации.

В таблице 1 представлены ТОП-5 компетенций, обладающих как повышенной, так и пониженной значимостью для работодателей с учетом средней оценки.

Таблица 1.

Компетенции, обладающие повышенной и пониженной значимостью для работодателей

Компетенции с максимальной оценкой значимости		Компетенции с минимальной оценкой значимости	
Ср.балл	Компетенция	Ср. балл	Компетенция
4,43	Способность к логическому анализу, к публичной речи, к сотрудничеству и разрешению конфликтов, к толерантности.	3,34	Способность проводить анализ ЛС с помощью химических, биологических и физико-химических методов.
4,34	Способность использовать методы управления, организовать работу исполнителей, принимать ответственные управленческие решения.	3,43	Способность проводить декларирование качества ЛС.
4,33	Способность осуществлять деятельность с учетом моральных и правовых норм, соблюдать законы и нормативные правовые акты.	3,44	Способность определить способы отбора проб для входного контроля ЛС в соответствии с требованиями.
4,26	Способность проводить отпуск фармацевтических товаров оптовым и розничным потребителям.	3,46	Способность интерпретировать и оценивать результаты анализа лекарственных средств.
4,20	Способность к применению современных маркетинговых и информационных систем.	3,47	Способность к участию в проведении химико-токсикологического исследования с целью диагностики острых отравлений, наркотических и алкогольных опьянений.

На следующем этапе был произведен анализ по отдельным группам компетенций: общекультурные, профессиональные и дополнительные личностные компетенции.

В группе общекультурных компетенций, содержащих, в том числе и компетенцию с самой высокой оценкой, минимальный уровень (3,75) соответствует «способности к анализу мировоззренческих, социально и личностно значимых философских проблем, основных философских категорий, к самосовершенствованию».

В группе профессиональных компетенций максимальный уровень значимости (4,16) соответствует компетенции «способность проводить отпуск ЛС и других фармацевтических товаров оптовым и розничным потребителям, а также льготным категориям граждан».

Данный результат, также можно объяснить тем, что большая часть выпускников начинает карьеру в качестве работников первого стола, для которых умение правильно производить отпуск товаров аптечного ассортимента является ключевым и наиболее значимым для работодателя.

При оценке значимости степени развития дополнительных личностных компетенций, максимальная оценка (3,93) была присвоена компетенции «способность к субординации», минимальная (3,62) компетенции «пунктуальность и умение распоряжаться временем».

Вывод

Наиболее актуальными для работодателей являются компетенции из групп общекультурных и профессиональных, связанные со способностью к публичной речи, владению эффективными методами управления и знанием нормативно-правовых актов. Наименее актуальными являются компетенции, связанные с проведением химико-токсикологического анализа, отбора проб и декларирования ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е.Ю., Солодов С.В., Кочетов Д.А., Кочетов А.И. Мониторинг удовлетворенности работодателей качеством выпускников ВУЗов: монография – М.: Изд. Дом МИСиС, 2013. – 259 с.

2. Федеральный Государственный Образовательный Стандарт Высшего Профессионального Образования по направлению подготовки (специальности) 060301 Фармация [Электронный ресурс]. – Введ. 2011–01–17. – Режим доступа: fgosvo.ru/fgosvpo/9/6/3/59?sword=фармация

SUMMARY

SIGNIFICANCE OF COMPETENCIES OF GRADUATES OF THE FACULTY OF PHARMACY FOR EMPLOYERS

Viugina I.M., 5th year student
Yaroslavl State Medical University;
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

In article evaluation of the significance of common cultural, professional and personal competencies of graduates of the Faculty of Pharmacy for potential employers at the example of Yaroslavl city is represented.

Keywords: pharmaceutical education, graduates' competencies, employers' requirements.

REFERENCES

1. Vasilyeva E.U., Solodov S.V., Kochetov D.A., Kochetov A.I. Monitoring of employers' satisfaction with the quality of graduate's education: monograph – Moscow: MISIS, 2013. – 259 p.

2. Federal state educational standard of higher professional education within the direction 060301 "Pharmacy" [Accessed 27.09.2016]. Available from: fgosvo.ru/fgosvpo/9/6/3/59?sword=фармация

ПРОБЛЕМЫ РЕГИСТРАЦИИ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В РОССИИ

Губарева Т.Б., асп.3 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14

***E-mail*:** filipyshechka@inbox.ru

В статье проанализированы проблемы, связанные регистрацией активных фармацевтических субстанций (АФС). Показано, что в настоящее время существующая система регистрации АФС требует пересмотра. Сделан вывод о необходимости ускоренной регистрации для российских фармацевтических предприятий АФС.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, лекарственное обращение, активные фармацевтические субстанции, регистрация активных фармацевтических субстанций.*

В настоящее время не более 8% лекарственных препаратов производится с использованием отечественных АФС. В «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» в качестве первоочередного мероприятия предусмотрено: «Стимулирование организации производства высокотехнологичных химических и биотехнологических субстанций на территории Российской Федерации». Несмотря на то, что, как следует из данных, приведенных на рис. 1, о том, что количество производителей АФС за период с 2010 г. по 2014 г. выросло с 29 до 39, а номенклатура выпуска АФС за тот же период выросла с 35 до 121 позиции, сегмент производства локальных АФС не удовлетворяет потребностям фармацевтической промышленности.

До вступления в силу ФЗ-61 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» процесс регистрации фармацевтических АФС занимал от 1,5 до 2 лет. В настоящее время эти сроки сократились. Процедура внесения АФС в государственный реестр по закону не должна занимать более 2 месяцев. Однако по факту на это уходит около 8 месяцев [1].

Если государство ставит перед собой задачу реализовать программу импорт замещения, то для отечественных АФС должна существовать процедура ускоренной регистрации. В настоящее время самым опти-

мальным являются стимулирующие меры со стороны Минздрава России, который должен инициировать очередные изменения в нормативное пространство лекарственного обращения, касающиеся регистрации российских АФС и сроков введения субстанций в регистрационную документацию готовых лекарственных форм, выпускающихся локальными производителями [2]. Эту процедуру нужно привести в соответствие с международными нормами и устранить существующий дисбаланс условий для зарубежных и отечественных фармацевтических производителей.



Рис. 1. Объем и динамика производства АФС в России, 2010-2014 гг.
Источник: RNCPharma, база данных «Производство ЛП в России»

Изменение системы допуска АФС на рынок должно облегчить жизнь российским фармацевтическим производителям, так как облегчит выход на рынок их собственной продукции. Многие эксперты считают, что для регистрации достаточно проведения экспертизы контроля качества, достоверные данные о производителе, необходимы технологии производства, а также контрольный образец.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зеленый коридор фармацевтическим субстанциям [Электронный ресурс]/ Режим доступа: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/obzory/zelenyj-koridor-otechestvennym-substantsijam.html#.Vq6AWrKLTZ4, свободный

2. «Сейчас решение об отмене регистрации субстанций было бы, как минимум, преждевременным» [Электронный ресурс]/ Режим доступа:http://www.pharmvestnik.ru/publs/staryj-arxiv-gazety/16904.html#.Vq8zIbKLTZ4, свободный

3. Субстанции просят денег [Электронный ресурс]/ Режим доступа: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/substantsii-prosjat-deneg.html#.Vq8QBrKLTZ6, свободный

SUMMARY

PROBLEMS OF REGISTRATION ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS IN RUSSIA

Gubareva T.B., 3th year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article analyzes the problems of registration of active pharmaceutical ingredients (API). It is shown that the currently existing system of registration of APS requires peresmotra. Sdelan conclusion about the need for an accelerated registration of Russian pharmaceutical enterprises APS.

Keywords: pharmaceutical market, drug treatment, active pharmaceutical substances, registration of active pharmaceutical ingredients.

REFERENCES

1. Green Corridor pharmaceutical substances [electronic resource] / Access:http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/obzory/zelenyj-koridor-otechestvennym-substantsijam.html#.Vq6AWrKLTZ4 free

2. “Now the decision to cancel the registration of substances, it would be at least premature” [Electronic resource] / Access: http://www.pharmvestnik.ru/publs/staryj-arxiv-gazety/16904.html#.Vq8zIbKLTZ4, free

3. Substance asking for money [electronic resource] / Access: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/substantsii-prosjat-deneg.html#.Vq8QBrKLTZ6, free

МНОГОВЕКТОРНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕДИАТРИИ

Губова А.В., студентка 5 курса
Руководитель: **Немятых О.Д.,** д. фарм. н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

E-mail: gubovaa@mail.ru

В работе проведена оценка ассортимента лекарственных средств, применяемых в педиатрической практике. Полученные данные указывают на острый дефицит специфических лекарственных форм, ориентированных на педиатрию, которые составляют всего лишь 4% в общей структуре ассортимента. Установлено, что значительная (более 35%) доля лекарственных препаратов представлена продукцией зарубежных фирм-производителей. Выявлено 5% товарных позиций с возрастными ограничениями при применении в детской практике.

Ключевые слова: *педиатрия, детские лекарственные формы, лекарственные препараты.*

Проблема улучшения здоровья подрастающего поколения, актуальная на протяжении последних десятилетий во всем мире, в современных условиях приобретает особую значимость [4]. Обострение социальных и экономических факторов, эскалация техногенных рисков, колебания экологического состояния обуславливают стремительный рост летальности и низкие показатели рождаемости и подчеркивают ее первоочередность для современной медицинской и фармацевтической науки и практики [1,2].

Принципы лечения и профилактики патологических состояний в педиатрии предполагают комплексность и многогранность фармакологической коррекции с использованием препаратов в виде детских лекарственных форм, учитывающих особенности строения, функционирования и регуляции органов и систем растущего организма [5].

Целью работы было провести комплексную оценку ассортимента лекарственных средств в рамках препаратов, ориентированных на педиатрическую практику.

Ретроспективный анализ ассортимента проводился на базе Детской городской больницы №1 г. Санкт-Петербурга по данным межбольничной аптеки, а также историям болезней пациентов, находившихся на лечении в больнице за период с 1.01.2015 г по 31.12.2015 г.

Результаты исследований. Показано, что на протяжении анализируемого периода в схемах фармакотерапии использовались 162 товарные позиции, среди которых 65% – лекарственные средства отечественного производства, 35% – импортные препараты. При этом анализ структуры предложения в разрезе INN позволяет выделить 37 % оригинальных субстанций и комбинаций.

Установлено, что ассортимент используемых препаратов представлен 51 фармакотерапевтической группой, в т.ч. антибиотиками (17,2%), препаратами, применяемыми для коррекции кислотно-основного

состояния и ионного равновесия в организме (4,9%), противомикробными средствами (4,3%), анальгезирующими ненаркотическими средствами (4,3%), глюкокортикостероидами для местного применения (4,3%), гемостатическими средствами (3,1%), витаминами (3,1%), противоаллергическими средствами (3,1%), средствами для парентерального питания (2,5%), гомеостатическими средствами (2,5%), противогрибковыми средствами (2,5%) (рис. 1). Доля остальных фармакотерапевтических направлений суммарно составляет менее 50%.

Выявлено, что наиболее востребованными лекарственными формами являются растворы для инъекций, таблетки и растворы для инфузий, которые охватывают 24,7% , 17,9 % и 9,9% ассортимента, соответственно. При этом следует отметить, что доля других лекарственных форм составляет менее 50% всего ассортимента (рис. 2).

Важно подчеркнуть, что в спектре очерченных условий исследования выявлено 5,6% товарных позиции с возрастными ограничениями при применении в детской практике.

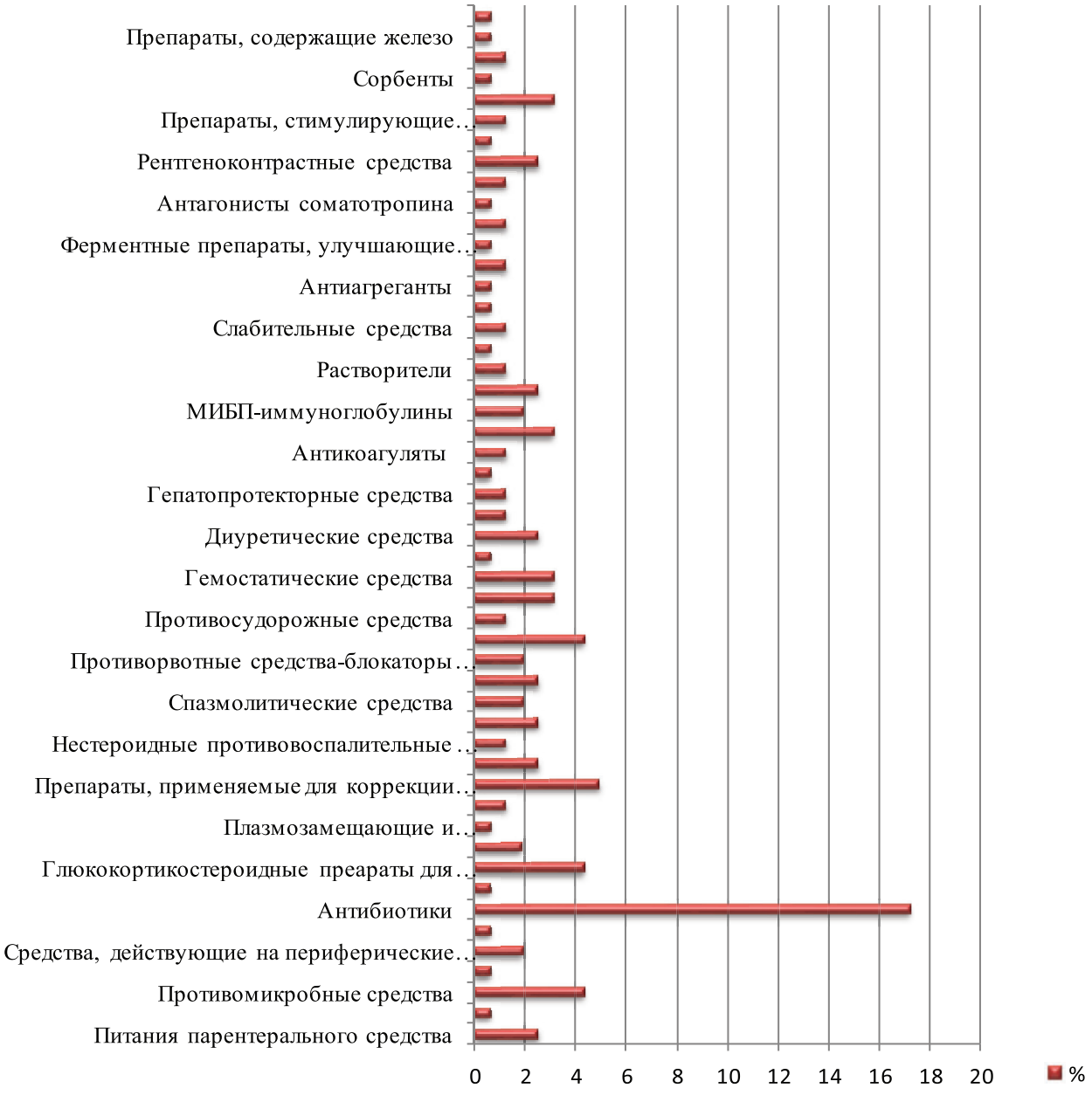


Рис. 1. Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по фармакотерапевтическому действию

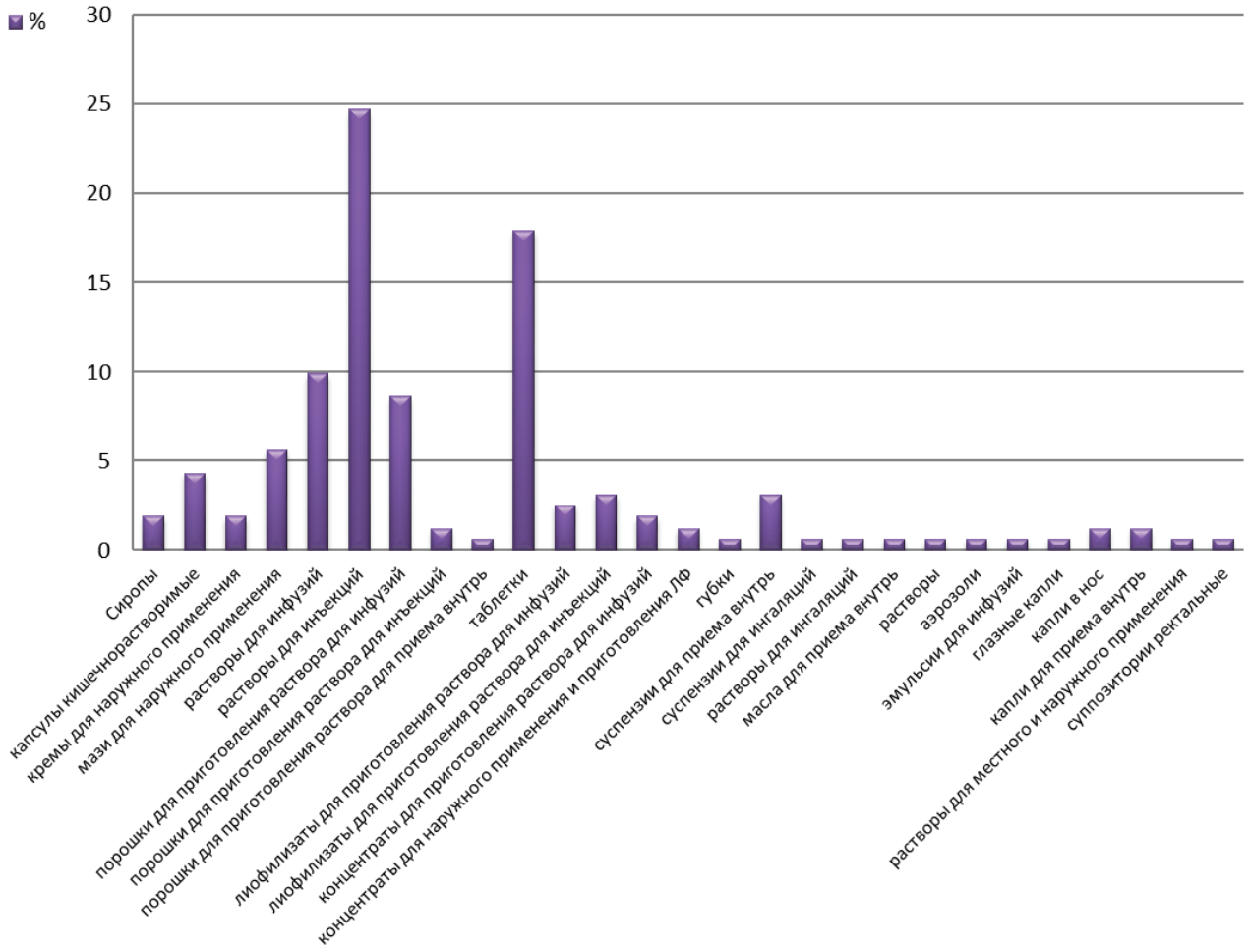


Рис. 2. Структуризация ассортимента препаратов для педиатрии по формам выпуска

Вывод

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основания прийти к заключению об острой необходимости разработки российских препаратов различной фармакотерапевтической направленности с учетом современных требований отечественной педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитрієвський Д.І. Розробка лікарських препаратів для педіатрії: реалії та перспективи / Д.І. Дмитрієвський, О.Д. Немятих // Фармацевтичний кур'єр. – 2010. – №3. – С.58-64

2. Немятих О.Д. Використання рослинних субстанцій в технології лікарських препаратів імуномодулюючої дії для застосування в педіатрії дис. … докт. фармац. наук : 15.00.01 / Немятих Оксана Дмитрівна. – Харків, 2012. – 370 с.

3. World health statistics – 2011: on 01. 01. 2012 / World Health Organization. – Of. ed. – Geneva: WHO Press, 2012. – 162 p.

4. Бронникова О. Лекарственные препараты для детей: требования, особенности, информированность потребителей / О. Бронникова // Провизор. – 2005. – № 4. – С. 27.

5. Аксель Е.М. Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и странах СНГ / Е.М. Аксель, И.А. Горбачева // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина – 2008, Т. 19 – №2. – С.136-152.

6. Юдин С.В. Социально-гигиенические факторы риска онкологических заболеваний» / С.В. Юдин, П.Ф. Кику // Сибирский онкологический журнал.- 2009. – С.27-31.

7. Маршак В.В. Онкологические заболевания: профилактика и методы лечения / Под ред. В.В. Маршака. – СПб., 2005 – 141 с.

SUMMARY

MULTI-VECTOR ANALYSIS OF DRUGS ASSORTMENT USED IN PEDIATRICS

Gubova AV, 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The analytic investigation of drugs used in pediatric practice is presented in the work. The results indicate an acute deficiency (4% of the assortment) of dosage forms focused on pediatrics. It was found that a significant proportion (35 %) of drugs represented by products of foreign manufacturers.

***Keywords*:** pediatrics, pediatric dosage forms, drugs.

REFERENCES

1. Dmitrієvsky D.I. Rozrobka likarskih preparativ for pediatriї: realiї that prospect / D.I. Dmitrієvsky, OD Nemyatyh // Farmatsevtichny Courier. – 2010. – №3. – P.58-64.

2. Nemyatyh OD Vikoristannya Roslyn substantsiy in tehnologiї likarskih preparativ imunomodulyuyuchoї diї for zastosuvannya in pediatriї dis. ... Doctor. Pharmacy. Sciences: 15.00.01 / Oksana Dmitrivna unwrinkled. – Kharkiv, 2012. – 370 p.

3. World health statistics – 2011: on 01. 01. 2012 / World Health Organization. – Of. ed. – Geneva: WHO Press, 2012. – 162 p.

4. Bronnikova O. Medicines for children: requirements, particularly consumer awareness / O Bronnikova // pharmacist. – 2005. – № 4. – P. 27.

5. Aksel E.M. The incidence of children with malignant tumors and mortality in Russia and CIS countries // Bulletin of the RCRC. – 2008, Vol. 19. – №2. – P. 136-152.

6. Yudin S.V. Socio-hygienic risk factors of cancer / S.V. Yudin, P.F. Kiku // Siberian Journal of Oncology. – 2009. – №2. – P. 27-31.

7. Marshak V.V. Cancer: prevention and treatment / V.V. Marshak. – SPb., 2005 – 141 p.

СЕРИАЛИЗАЦИЯ КАК СПОСОБ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫМ И КОНТРАФАКТНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ

Демиденок Д.А., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Маркова В.А.**, канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургская Государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: daria.demidenok@pharminnotech.com

Мониторинг рынка лекарственных препаратов с целью борьбы с контрафактными и фальсифицированными лекарственными препаратами – важнейшая задача для государства, что подчеркивается не только на уровне национального, но и международного права. Целью антиконтрафактной политики является возможность верификации лекарственного препарата государственными органами, производителями, фармацевтами, конечными потребителями. Одним из способов достижения данной цели является сериализация.

Ключевые слова: *сериализация, лекарственные препараты, безопасность, контрафактный лекарственный препарат, фальсифицированный лекарственный препарат.*

Обеспечение населения качественными лекарственными препаратами является одной из приоритетных задач государства. Так, согласно Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской

Федерации на период до 2025 года, утвержденной приказом Минздравом России от 13 февраля 2013 г. № 66, «*осуществление контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения на всех этапах их обращения»* сегодня является основной целью в области здравоохранения [1]. Несмотря на это, количество контрафактных и фальсифицированных лекарственных препаратов и медицинских изделий растет с каждым годом. Официальная доля российского фальсификата на 2015 год, согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, составляет всего 0,5 % [2]. Однако, это цифра является несколько условной, т.к. контроль за обращением лекарственных препаратов носит выборочный характер. Проверке подлежат лишь некоторые лекарственные серии, что составляет от 3 % до 5 % препаратов розничного сегмента.

Результаты проведенных международных проверок показали значительное увеличение количества фальсификата. Так, например, в 2015 году под эгидой Генерального секретариата Интерпола была организована и проведена международная операция, направленная на борьбу с распространением фальсифицированных и контрафактных лекарственных препаратов, и медицинских изделий с использованием сети Интернет. В ней приняли участие полицейские 150 стран, включая Россию. В ходе операции из незаконного оборота изъяли около 10 миллионов потенциально опасных медикаментов общей стоимостью более 41 миллиона долларов. Это в 4 раза больше, чем в ходе подобной операции в 2012 году [3].

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в настоящее время, мониторинг рынка лекарственных препаратов – важнейшая задача для государства, что подчеркивается не только на уровне национального, но и международного права. Целью антиконтрафактной политики является возможность верификации лекарственного препарата не только государственными органами, производителями или фармацевтами, но и конечными потребителями.

Это означает необходимость знания всей цепи поставок лекарственного препарата от предприятия изготовителя до конечного потребителя, а также наличия полностью автоматизированной документации на всем протяжении цепи.

Один из способов достижения данной цели является сериализация. Сериализация лекарственных препаратов и медицинских изделий представляет собой систему присвоения серийных номеров, что позволяет восстановить «судьбу» конкретной упаковки лекарственного препарата и облегчает выявление виновных лиц при правонарушениях. Это одна из наиболее простых технологий, позволяющих верифицировать лекарственные препараты, сократить их фальсификацию. Так, в США данные сериализации включают: национальный код препарата, номер серии, срок годности и двадцатизначный уникальный код упаковки. Матричные коды, используемые на территории Европейского Союза, включают: GTIN, уникальный код упаковки, срок годности и номер серии. [4] Таким образом, отличительной чертой сериализации лекарственного препарата является присвоение каждой упаковке уникального кода, который выбирается автоматически и произвольно.

Ключевым фактором для реализации сериализации будут международные технические требования, вступающие в силу. В настоящее время, в Российской Федерации осуществляется изучение европейского опыта внедрения системы индивидуальной маркировки (сериализации) лекарственных препаратов. Каждый из участников фармацевтического рынка – производитель, дистрибьютор, фармацевт, медицинский работник и, самое главное, пациент – самостоятельно может проверить, является ли конкретный лекарственный препарат оригиналом.

Законодательные органы США и стран Европейского союза уже начали подготовку к сериализации. Согласно принятым законопроектам, посерийное отслеживание каждой упаковки в США станет обязательным к концу 2017 года, в странах ЕС к концу 2018 года.

Введение сериализации потребует от компаний, особенно небольших, дополнительных расходов на новое оборудование, более четкую организацию внутренних и внешних бизнес-процессов, настройку логистических цепочек. Введение сериализации приведет к увеличению нагрузки на кодирующее оборудование, информационные системы, что приведет к уменьшению производительности, увеличению затрат, в первую очередь, фармкомпаний и, как следствию, увеличению стоимости лекарственных препаратов.

Таким образом, с одной стороны использование современных технологий защиты лекарственных препаратов посредством сериализации позволит достичь главной цели – обеспечить пациентов качественными, эффективными и безопасными лекарственными препаратами. С другой стороны, внедрение обя-

зательной сериализации каждой упаковки лекарственного препарата повлечет за собой необходимость финансовых затрат со стороны фармкомпаний, логистических компаний, аптечных организаций, что, в конечном итоге, приведет увеличению стоимости препаратов для конечного потребителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации: Приказ МЗ РФ от 13 апреля 2013 г. № 66.
2. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: http://www.roszdravnadzor.ru/news/307 (дата обращения 15.01.2016 г.).
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: http://www.roszdravnadzor.ru/news/401 (дата обращения 15.01.2016 г.).
4. Шабров Р.В. Сериализация как механизм противодействия фальсификации лекарственных средств [Электронный ресурс] // Фармацевтика и право: информационно-справочный портал. 2014. URL: http://pharmaandlaw.ru/serializaciya-kak-mekhanizm-falsifikatsii-lekarstvennyih-sredstv/ (дата обращения 12.01.2016 г.).

SUMMARY

SERIALISATION AS A WAY OF RESISTANCE WITH FALSIFIED AND COUNTERFEIT MEDICINES

Demidenok D.A., 2st year PhD-student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Market monitoring of medicines for resistant to counterfeit drugs – the most important task for the state, which is emphasized not only in national but also international law. The purpose of resistance is the ability to verify the medicines by public authorities, manufacturers, pharmacists, end users. One of the way to achieve this goal is throw serialisation.

Keywords: serialisation, medicines, safety, counterfeit medicines, falsified medicines.

REFERENCES

1. On approval of the Strategy of the drug provision of the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and its implementation plan: Order of the Ministry of Health on April 13, 2013 № 66.
2. The Federal Service for Supervision of Health [electronic resource]. URL: http://www.roszdravnadzor.ru/news/307 (the date of appeal is 15.01.2016).
3. The Federal Service for Supervision of Health [electronic resource]. URL: http://www.roszdravnadzor.ru/news/401 (the date of appeal is 15.01.2016).
4. Shabrov R.V. Serialization as a mechanism to resistance counterfeiting of medicines [electronic resource] // Pharmaceuticals and right: information portal. 2014. URL: http://pharmaandlaw.ru/serializaciya-kak-mekhanizm-falsifikatsii-lekarstvennyih-sredstv/ (the date of appeal is 12.01.2016).

ДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РК И АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В КАЗАХСТАНЕ

Джамалова Г., студ. 3 курса

Руководитель: **Сатаева Л.Г.,** кандидат фармацевтических наук, доцент
Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова,
050026, г. Алматы, ул. Толе би 88, Республика Казахстан

E-mail: dzhamalova-g@mail.ru

В статье приводиться анализ доступности лекарственных средств и проводиться анализ состояния развития фармацевтической промышленности в РК.

Ключевые слова: *фармацевтическая промышленность, лекарственные средства, доступность лекарственных средств, реформы лекарственного рынка, изменение уровня системы финансирования.*

Введение

До рыночного этапа развития отечественной фармацевтики и следующие за ним годы можно охарактеризовать как доминирование импорта, что было связано с отсутствием достаточной конкурентоспособности лекарственных средств, выпускаемых отечественными предприятиями. Все это нуждалось в коренном пересмотре стратегических приоритетов в развитии отрасли [1,2].

Методы исследования – контент-анализ, социально-маркетинговые исследования производителей лекарственных средств в РК.

Результаты и их обсуждение

Как показал проведенный нами контент-анализ и проведенные социально-маркетинговые исследования реальным способом разрешения проблем лекарственного обеспечения больных социально значимыми заболеваниями для страны может стать развитие отечественной фармацевтической промышленности на базе государственной экономической поддержки в форме инвестирования средств в инновационную экономику фармацевтической отрасли и расширения производства с использованием передовых технологий. Нами была разработана анкета, состоящая из 26 вопросов, для руководителей фармацевтической промышленности. Анкета, состояла из вопросов как открытого, так и закрытого типов.

Таблица 1.

Ведущие отечественные производители лекарственных средств республики Казахстан в 2015 году

Рейтинг	Фирма	Количество позиций	Доля, %
1	ОАО «Химфарм»	449	38,41
2	ЗАО «Нобел Алматинская фарм. фабрика»	91	7,78
3	ТОО «ФК Ромат»	77	6,59
4	ТОО «Павлодарский фарм.завод»	74	6,33
5	СП ТОО «Глобал Фарм»	65	5,56
6	ТОО СП «Экафарм»	31	2,65
7	ТОО МНПП «Плазма»	30	2,57
8	ТОО НПЦ «Рауан»	28	2,40
9	ТОО «Лекос»	26	2,22
10	ПК «Фирма Кызыл Май»	21	1,80
	Остальные производители	277	23,70
	Всего	**1169**	**100,0**

В ходе проводимого исследования нами были выделены 7 наиболее крупных ведущих предприятий отрасли, которые могут производить лекарственные средства для лечения больных социально значимыми заболеваниями (таблица 1).

В настоящее время развитие государственной поддержки фармацевтической промышленности находится в прямой зависимости от деятельности органов исполнительной власти, уровня финансирования. Данная стратегия связана с государственной программой «Саламатты Казахстан», которая определяет стратегическое развитие всей фармацевтической отрасли.

Перспективное развитие фармацевтических предприятий в сложной системе финансово-производственных, социальных взаимосвязей и принимаемых управленческих решений возможно на базе региональных целевых программ и проектов с обеспечением необходимой для этого экономической поддержкой.

Таблица 2.

Наиболее перспективные фармпредприятия РК, имеющие потенциал выпуска ЛС для лечения больных социально значимыми заболеваниями

Наименование предприятия	Форма собств.	Период откр.	Ассортимент ЛС	% ЛС выпуск. для леч-я СЗЗ	% инновац. ЛС	Наличие собств. научных лабораторий
ПК «Фирма Кызыл-Май» г. Алматы	Частная	1991-1996	50-100 наимен.	10-25%	Более 75%	Да, имеются
АО «Химфарм» г. Шымкент	Частная	До 1991 г.	100-200 наимен.	25-50%	10-25%	Да, имеются
ТОО СП «Экафарм»	Частная	1996-2000	До 10 наимен.	5-10%	-	Нет, но планируется открыть
ТОО СП «Глобалфарм»	Частная	2000-2005	50-100 наимен.	Более 75%	5-10%	Нет, и не планируется открыть
Карагандинский институт Фитохимии	Частная	1996-2000	50-100 наимен		Более 75%	Да, имеются
Павлодарский ХФЗ	Частная	1991-1996	100-200 наимен	25-50%	-	Нет, но планируется открыть
ТОО «Тес»	Частная	1996-2000	100-200 наимен	Более 75%	5-10%	Нет, и не планируется открыть

Как видно из таблицы 2, наибольшее количество изученных нами предприятий были открыты в новых экономических условиях (с 1996 по 2000 год). Выделенные нами для более подробного анализа наиболее крупные фармацевтические предприятия в РК имеют ассортимент выпускаемой продукции от 100 до 200 наименований лекарственных средств (АО «Химфарм» г. Шымкент, ТОО «Тес» г. Алматы, выпускающий лекарственные сборы), ПК «Фирма Кызыл Май» г. Алматы, СП ТОО «Глобалфарм» г. Алматы имеют ассортимент от 50 до 100 наименований. Как показал анализ, наибольший процент ЛС, выпускаемых для лечения социально значимых заболеваний, имеется у СП ТОО «Глобалфарм» – около 75,0%, ТОО «Тес» около 75,0%, АО «Химфарм» г. Шымкент – 25,0 – 50,0%, ПК «Фирма Кызыл Май» – 10,0-25,0%, СП ТОО «Экафарм» – 5,0-10,0%.

Как показало наше исследование, наибольшая доля инновационных препаратов выпускается следующими предприятиями: Карагандинский институт «Фитохимии» – 75,0%, ПК «Фирма Кызыл – Май» более 75,0%, АО «Химфарм» г. Шымкент – 10,0-25,0%. На остальных предприятиях доля инновационных препаратов составляет не более 5,0 – 10,0%. Это связано в первую очередь с тем, что только на трех предприятиях, выделенных как перспективные, имеются собственные научно-исследовательские лаборатории и соответственно инновационная активность оценивается ими как высокая и очень высокая.

Выводы

1. Итак, в ходе исследования на основе использования методов опроса, анкетирования, интервьюирования и экспертных оценок, нами определены основные ведущие фармацевтические предприятия страны, способные в будущем решить имеющиеся проблемы в области лекарственного обеспечения. Это такие предприятия как – АО «Химфарм» г. Шымкент, Карагандинский институт Фитохимии, ТОО СП «Глобалфарм».

2. Как показало исследование в настоящее время научная и производственная составляющие фармацевтической отрасли республики достигли такой степени развития, когда можно и нужно говорить о планомерном снижении зависимости страны от импорта лекарственных средств, что позволит увеличить экономическую доступность лекарственных средств для больных в Республике Казахстан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сатаева Л.Г. и др. Анализ возможностей фармацевтической промышленности РК в совершенствовании процесса лекарственного обеспечения в стране / Сатаева Л.Г. и др. // МедиАль. – 2015. – №1. – С. 261.

2. Сатаева Л.Г. и др. Разработка модели стратегии развития и управления инновационными процессами фармацевтической промышленности Республики Казахстан / Сатаева Л.Г. и др. // МедиАль. – 2015. – №1. – С. 262.

3. Аканов А.А. Стратегия развития здравоохранения РК до 2030 года / А.А.Аканов // Фармация Казахстана. – 2012. – №1. – С. 3-6.

SUMMARY

AVAILABILITY OF MEDICINES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN AND ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN KAZAKHSTAN

Jamalov G. (3rd year student)
Kazakh National Medical University. SD Asfendiyarov;
050026, Almaty, st. Tole 88, the Republic of Kazakhstan

This article provides an analysis of the development of the pharmaceutical industry in Kazakhstan and the result of social and marketing research manufacturers of medicines in the Republic of Kazakhstan.

***Keywords*:** pharmaceutical industry, pharmaceuticals, the availability of drugs, drug market reforms, the process of drug supply, the dynamics of disease, changes in the level of funding.

REFERENCES

1. L.G. Sataeva et al. Analysis of the possibilities of the pharmaceutical industry of Kazakhstan in improving the process of drug development in the country / L.G. Sataeva et al. // medial. – 2015. – № 1. – p. 261.

2. Sataeva L.G. et al. Development of a model strategy for the development and management of innovation processes of the pharmaceutical industry of the Republic of Kazakhstan / L.G. Sataeva et al. // medial. – 2015. – № 1. – p. 262.

3. Akanov A.A. Development Strategy of Health until 2030 / A.A. Akanov // Pharmacy Kazakhstan. – 2012. – № 1. – p. 3-6.

ТЕНДЕНЦИИ В ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В СУБЪЕКТАХ РФ (НА ПРИМЕРЕ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ)

Ефремова К.Г., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Марченко Н.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kristina.efremova@pharminnotech.com

В рамках научной работы разрабатывается модель многофункционального лекарственного центра (далее-МФЛЦ), позволяющего решать основные проблемы организации лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации.

Ключевые слова: *региональное лекарственное обеспечение, льготное лекарственное обеспечение, региональная модель.*

Ключевой целью Стратегии лекарственного обеспечения (далее – Стратегия) является повышение доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов для медицинского применения лекарственного обеспечения на основе формирования рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации. Достижение положительных результатов стратегии возможно при тщательном анализе системы лекарственного обеспечения региона и создании единой многофункциональной службы, удовлетворяющей основные потребности населения в рамках выделенного на эти цели финансирования.

На территории Новгородской области зарегистрировано 276 фармацевтических организаций, осуществляющих деятельность, связанную с розничной торговлей лекарственными препаратами.

На 2016 год в Новгородской области осуществляется организация обеспечения лекарственными препаратами по бесплатным рецептам 50 тысячам граждан, имеющих право на меры социальной поддержки в виде бесплатного лекарственного обеспечения, из них 19,5 тысяч человек сохранили право на государственную социальную помощь в виде набора социальных услуг по обеспечению необходимыми лекарственными препаратами на 2016 год. Обеспечение льготных категорий граждан бесплатными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения осуществляется за счет средств федерального бюджета, областного бюджета и централизованных поставок дорогостоящих лекарственных препаратов для лечения больных семи высокозатратных нозологии. За 2015 года за счет средств федерального бюджета обслужено более 250 тысяч рецептов за счет средств областного бюджета обслужено более 110 тысяч рецептов. Уровень отсроченных рецептов по отношению к количеству выписанных в среднем за год составлял 0,02%.

Следует отметить, что 40% затрат областного бюджет идет на софинансирование обеспечения лекарственными препаратами федеральных льготников, это связано с тем, что на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания для детей инвалидов 2015 году в месяц составлял 707 рублей [1], чего крайне недостаточно для обеспечения ежемесячной потребности в лекарственных препаратах таких нозологий как ревматоидный артрит, онкология, сахарный диабет и др.(в 2016 году данный норматив составляет 758 рублей [2]). Одновременно можно говорить о том, что Новгородская область одна из немногих, где областное законодательство не допускает получения лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения бесплатно за счет регионального бюджета при условии отказа от государственной социальной помощи, что существенно экономит средства областного бюджета и стимулирует пациента сохранить социальный пакет в части лекарственного обеспечения.

Право на выписку льготных рецептов имеют более 2000 врачей и фельдшеров в 53 медицинских организациях области. Вся выписка рецептов на получение лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения происходит в автоматическом режиме. Услуги по обеспечению лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения льготных категорий граждан оказывают 39 аптечных учреждений области.

Лекарственное обеспечение жителей сельских и труднодоступных районов осуществляется путем организации розничной торговли медикаментами в обособленных подразделениях (амбулаториях, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктах, центрах (отделениях) общей врачебной (семейной) практики). Также с целью координации мер, направленных на обеспечение граждан пожилого возраста лекарственными препаратами, назначенными им по медицинским показаниям врачом, в том числе по доставке на дом, включая граждан, проживающих в отдалённых населённых пунктах области департаментом здравоохранения Новгородской области заключено Соглашение о взаимодействии с департаментом труда и социальной защиты населения Новгородской области, что позволяет организовать плановую или экстренную доставку лекарственных препаратов, обеспечить возможность использования услуги «Социальное такси» для посещения льготных аптек и поликлиник маломобильными категориями граждан силами социальных работников.

Реализация основной цели Стратегии возможна с помощью создания многофункционального лекарственного центра, который будет обеспечивать население и организаций здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, а также удовлетворять иные общественных потребностей в сфере фармацевтики.

1. Отпуск ЛП и ИМН категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг [3], категориям граждан, имеющим право на получение мер социальной поддержки в виде бесплатного обеспечения лекарственными препаратами для медицинского применения и изделиями медицинского назначения за счет средств областного бюджета [4], лицам, получающим лекарственные препараты по программе 7 высокозатратных нозологий и гражданам, страдающим редкими (орфанными) заболеваниями.

2. Организация деятельности, связанная с оборотом наркотических средств и психотропных веществ.

3. Реализация населению и медицинским организациям лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения. Создание социальных дисконтных программы для незащищенных категорий граждан.

4. Создание доступной среды для маломобильных групп населения и доставка лекарственных препаратов маломобильным группам граждан [5].

5. Аптечное изготовление лекарственных средств.

6. Предоставление населению информации в рамках осуществления горячей линия для населения, прием письменных обращений, проведение круглых столов. Создание информационного центра для медицинских специалистов.

Вывод

Создание МФЛЦ в Новгородской области позволит решить основные проблемы в обеспечении граждан лекарственными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 1.12.2014 №400-ФЗ «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, на 2015 год».

2. Федеральный закон от 29.12.2015 №383-ФЗ «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, на 2016 год».

3. Федеральный закон от 17.07.1999 №178-ФЗ «О государственной социальной помощи».

4. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».

5. Перечень поручений Президента РФ В.В. Путина от 10.10.2012 № Пр-2649.

SUMMARY

TENDENCIES IN THE ORGANIZATION OF MEDICINE PROVISION IN THE TERRITORIAL ENTITIES OF THE RF (THROUGH THE EXAMPLE OF THE NOVGOROD REGION)

Efremova K.G.
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov st, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A model of multifunctional medicine centre is being developed within the research paper, allowing solving common problems of medical provision organization in the territorial entities of the RF.

Keywords: regional medical provision, preferential provision of medicines, regional model.

REFERENCES

1. Federal Law №400-FZ, dates 1 Dec. 2014 “On monthly spending allowance per one person receiving government social assistance in the form of social provision in medicine, medical products and special dietary products for disabled children for 2015.”

2. Federal Law №383-FZ, dated 29 Dec. 2015 “On monthly spending allowance per one person receiving government social assistance in the form of social provision in medicine, medical products and special dietary products for disabled children for 2016.”

3. Federal Law №-178-FZ, dated 17 Jul. 1999 “On government social assistance”

4. Decree of the Government of the Russian Federation №-890, dated 30 Jul. 1994 “On the state support of medical industry development and improving of public and healthcare institutions provision of medicine and medical products”

5. The list of President’s Instructions № Pr-2649, dated 10 Oct. 2012.

ОБОСНОВАНИЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ КАРТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В МАЛОНАСЕЛЕННЫХ И УДАЛЕННЫХ МЕСТАХ СЕЛЬСКИХ ПОСЕЛЕНИЙ

Золотухин А.С., провизор-интерн

Руководитель: **Музыра Ю.А.,** канд. фарм. наук, доцент.

Сибирский государственный медицинский университет

634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, Российская Федерация

E-mail: zolotukhin_alex@bk.ru

Разработана территориальная карта лекарственной помощи населению в малонаселенных и удаленных сельских поселениях в Томской области.

Ключевые слова: *Лекарственный препарат (ЛП), фельдшерско-акушерский пункт (ФАП), малонаселенные и удаленные поселения.*

Социальная функция государства заключается в обеспечении условий для достойного и комфортного проживания населения не зависимо от его местонахождения. Наиболее актуально данная функция касается населения сельской местности, особенно, в местах компактного их проживания, классифицируемых как малонаселенные и удаленные сельские поселения.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлась сложившаяся практика лекарственной помощи населению в населенных пунктах 16 территориальных муниципальных образований Томской области, относимых к малонаселенным и удаленным сельским поселениям.

Методической основой исследования явились положения Федерального Закона от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Картографический анализ Томской области, контент-анализ данных государственной статистики и общественного здравоохранения позволяют резюмировать, что в области из 1 076,9 тыс. ее жителей 29,1% проживают в 556 сельских населенных пунктах. Из их числа 60,8% следует отнести к категории сельских поселений, т.е. отвечающих критерию удалённости и малонаселённости [1], в которых проживает 6,9% от общего числа сельских жителей.

Основу карты лекарственной помощи составляет состав ассортимента ЛП. Для оценки которого, был проведен матричный анализ всего ассортимента ЛП и фармацевтических товаров проданных по 35 ФАПам двух районов Томской области. Матрицы были представлены следующими объемами и содержанием информации:

- Информацией о поставках и продажах по ФАПам за отчетный год;
- Перечень ЛП, продажа которых может осуществляться ФАПами;
- Перечень ЖНВЛП, утвержденный распоряжением Правительства

Российской Федерации от 30.12.2014 г. № 2782-р.

На первом этапе, весь массив информации был подвергнут структурно-объемному анализу, при котором в качестве результирующего принципа было определено число проданных упаковок по номенклатурным позициям.

Структурно-объемные параметры розничных продаж на ФАПах исследуемых районов Томской области практически одинаковы, а различия в количествах проданных упаковок, объясняются только числом ФАПов.

На втором этапе, вся полученная информация была унифицирована, объединена и классифицирована по МНН и в формате действующей системы АТХ классификации, далее сопоставлена с перечнем ЛП, разрешенных для ФАПов департаментом здравоохранения области и действующем перечнем ЖНВЛП на 2015 год.

Анализ показал, что состав ЛП по МНН и по АТХ классификации в перечне ЖНВЛП значительно шире, чем в перечне ЛП для ФАПов в Томской области. Различия в наполняемости ассортимента ЛП по МНН и по группам в соответствии с АТХ классификацией объясняются, как правило, субъективными мнениями экспертов, определяющих перечень ЛП для ФАПов. Для разрешения несогласования предложен типовой регламент для ежегодного обновления и утверждения перечня ЛП, разрешаемых к отпуску на ФАПах (рис.1).



Рис. 1. Типовой регламент для ежегодной актуализации перечня ЛП, разрешенного к отпуску на ФАПах Томской области

Технологическую практику карты лекарственной помощи должна составлять оптимальная модель логистики. Под логистикой нами понимается принятая модель доставки ЛП до фельдшерского пункта обеспечивающая их качество и безопасность. Такая доставка по терминологии логистики именуется материальным потоком, в котором важнейшими параметрами выступают его объем, время поставки и ответственность за соблюдением качества и безопасности.

Сложившаяся практика доставки ЛП на фельдшерские пункты в Томской области позволяет выделить следующие модели:

Материальный поток формируется в оптовой фармацевтической организации, где на основании обобщенной заявки от медицинской организации он доставляется в адрес районной МО, которая, как лицо, владеющее фармацевтической лицензией, осуществляет весь комплекс процедур по приемке, ценообразованию, хранению и перемещению ЛП по адресам фельдшерских пунктов в сельских поселениях. Данная модель логистики является идеальной, полностью отвечает правовым основам гражданского законодательства РФ и фармацевтической деятельности. Такая модель является моделью первого уровня, т.е. отсутствием посредников в цепочки перемещения ЛП и обладает более высоким экономическим и мотивационным потенциалами. Данная модель реализуется только в 2 районах Томской области.

Материальный поток формируется в аптечной организации, расположенной в районном центре, но наиболее часто, удаленной от территории сельского муниципального образования, где на основании обособленных заявок от фельдшерских пунктов МО формируются дробные материальные потоки ЛП. Транспортировка ЛП в адреса фельдшерских пунктов осуществляется посредством собственного или сопутствующего транспорта. При этом, транспорт аптечной организации, как правило, доставляет материальный поток только до районного центра. Далее выполняются работы сотрудником фельдшерского пункта на основании гражданско-правовых договоров с удаленными аптечными организациями, которые можно идентифицировать как доставка ЛП на ФАП сельского поселения и как розничная продажа ЛП от имени аптечной организации. Данную модель логистики трудно квалифицировать, так как она не отвечает основам гражданского законодательства РФ и является противоречивой в вопросах соблюдения фармацевтического порядка и ответственности за качество и безопасность. Данная модель логистики не ориентирована на выполнение единства медицинской и фармацевтической помощи и служит только интересам, с одной стороны, аптечной организацией, с другой, дополнительным доходом для специалистов фельдшерского пункта. Данная модель является моделью второго уровня и реализуется в остальных районах области.

На основании анализа обоснована оптимальная модель логистики с правовой и функциональной позиций, основанная на взаимосвязи ответственности двух юридических лиц в вопросах организации поставки и розничных продаж ЛП в сельских поселениях (рис. 2).

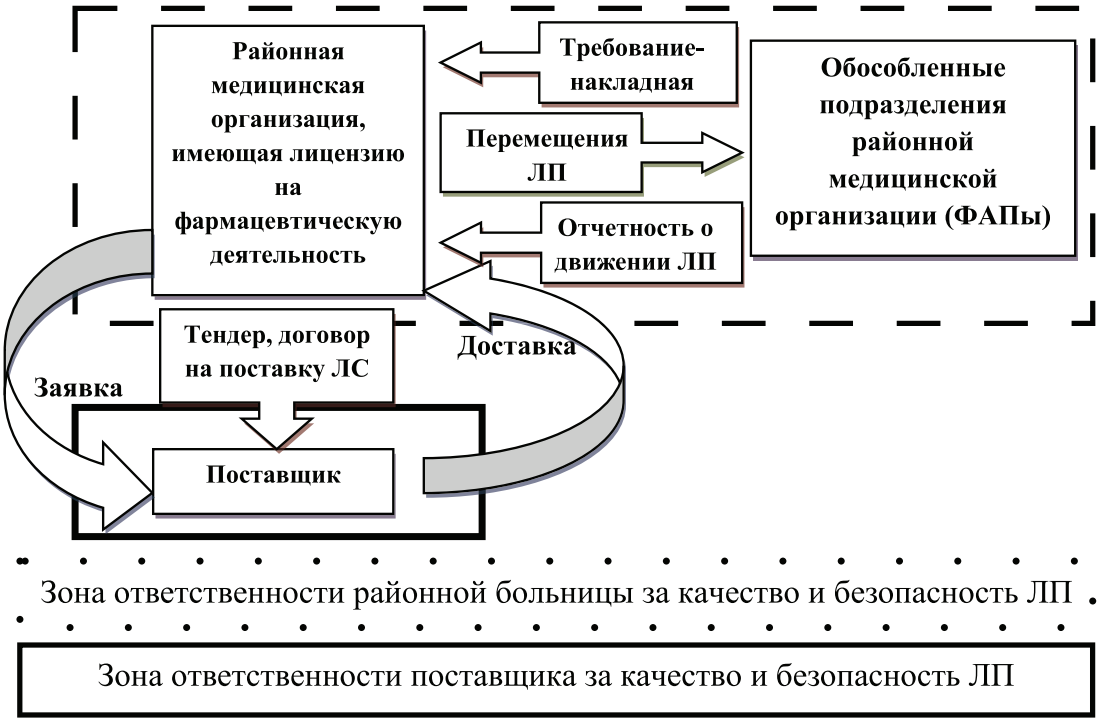


Рис. 2. Оптимальная модель логистики и ответственности за качество и безопасность ЛП

Выводы

Разработана территориальная карта лекарственной помощи населению в малонаселенных и удаленных местах их компактного проживания в Томской области, в основе которой положены регламент для ежегодной актуализации перечня ЛП, разрешенного к отпуску на ФАПах и оптимальная модель логистики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фомина, А. В. Доступность лекарственной помощи для населения: учимся ее оценивать / А. В. Фомина, Л. В. Мошкова // Новая аптека. Эффективное управление. – 2007. – № 4. – С. 46-52.

SUMMARY

JUSTIFICATION TERRITORIAL DRUG CARDS TO THE POPULATION IN THE SPARSELY POPULATED AND REMOTE AREAS OF RURAL SETTLEMENTS

Zolotukhin A.S., pharmacist intern
Siberian State Medical University;
2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

Is developed territorial map of affordable medicines assistance to the population in the sparsely populated and remote areas of their compact residence in the Tomsk region.

Keywords: Drug, FAPs, sparsely populated and remote places of compact residence of the population.

REFERENCES

1. Fomina A.V. The availability of medicinal aid for the population: learn to evaluate it. / Fomina A.V., Moshkova L.V.// New Pharmacy. Management effective. – 2007. №4 – p.46-52.

РАЗВИТИЕ ПРОЦЕССОВ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Иванов А.С., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.**, д.фарм.наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* avitus91@mail.ru

По 10 международным непатентованным наименованиям лекарственных средств с наибольшими объёмами продаж на отечественном фармацевтическом рынке количественно определена динамика импортозамещения за счёт локализации производства лекарственных средств в России. Показано, что по наиболее востребованным международным непатентованным наименованиям лекарственных средств процессы импортозамещения имеют в целом положительную динамику.

***Ключевые слова**: фармацевтический рынок, лекарственные средства, импортозамещение.*

В начале 21 века, стало очевидно, что фармацевтическая промышленность России не способна эффективно обеспечивать потребность населения страны в современных, эффективных и безопасных лекарственных средствах, в силу ряда системных проблем, наиболее крупной из которых является: хроническое технологическое отставание России от западных стран на всех этапах жизненного цикла лекарственных средств. Импортозависимость отечественного фармацевтического рынка приобрела тотальный характер. Так, в 2014 г доля импортных лекарственных препаратов в целом по фармацевтическому рынку России достигала 75,5% от общего объёма продаж, в частности, по коммерческому розничному сектору (КРС) соответственно 75,7%, по госпитальному сектору – 75,0%, по сектору льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) – 87,0%. Доля отечественных фармацевтических субстанций не превышала 8,0% [1]. В настоящее время импортозамещение является одно из главных задач, поставленных в федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической промышленности на период до 2020 года» [2].

Для того чтобы количественно оценить развитие процессов импортозамещения, нами был проведён анализ данных за 2010 – 2014 гг. по 10 международным непатентованным наименованиям лекарственных средств (МНН) с наибольшими объёмами реализации лекарственных препаратов, среди которых присутствуют лекарственные препараты импортного производства и локального производства. Результаты этого анализа представлены в таблице. 1. Рассчитанный нами по базе данных IMS Health суммарный объём продаж этих 10 МНН составляет 5,5% от общего стоимостного объёма всего фармацевтического рынка России.

Как следует из данных таблицы 1 наиболее интенсивно процессы импортозамещения в 2010-2014 гг. развивались в таких МНН как:

1. Лозартан (Losartanum). Доля локальных препаратов в общем объёме продаж с 2010 по 2014 г выросла в КРС с 29,13% до 42,38%, в госпитальном секторе с 36,14% до 51,47%, в секторе ЛЛО с 77,38% до 92,94%.

Таблица 1.

Динамика доли локальных лекарственных препаратов в стоимостном объёме продаж по МНН и по секторам фармацевтического рынка в 2010 – 2014 гг.

МНН	Сектор	2010	2011	2012	2013	2014
1. Фосфолипиды (Phospholipides)	КРС	0,06	0,03	0,02	0,03	0,02
	Госп.	0,01	0,001	0,00	2,95	9,12
	ЛЛО	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2. Депротеинизированный гемодериват крови телят (Blood)	КРС	4,55	7,29	5,49	5,26	6,24
	Госп.	3,91	3,77	3,07	5,72	2,51
	ЛЛО	0,13	0,13	0,36	0,59	0,00

МНН	Сектор	2010	2011	2012	2013	2014
3. Бисопролол (Bisoprolol)	КРС	2,11	3,86	5,23	6,11	6,53
	Госп.	11,81	32,57	28,68	46,51	62,39
	ЛЛО	38,63	64,58	82,02	82,22	71,54
4. Гесперидин + Диосмин (Hesperidine + Diosmin)	КРС	2,23	3,74	6,44	12,58	17,75
	Госп.	9,61	10,16	10,41	13,09	12,22
	ЛЛО	19,96	25,93	46,14	24,88	52,68
5. Силденафил (Sildenafil)	КРС	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30
	Госп.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	ЛЛО	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05
6. Эптаког Альфа (активированный) (Eptacog alfa (activated))	КРС	0,00	0,00	82,30	71,70	59,06
	Госп.	1,72	19,95	38,99	41,07	54,46
	ЛЛО	68,55	99,85	99,84	99,87	97,11
7. Нимесулид (Nimesulide)	КРС	0,00	0,00	0,19	0,88	1,77
	Госп.	0,00	0,00	2,34	0,96	7,21
	ЛЛО	0,00	0,00	0,00	0,00	1,56
8. Ибупрофен (Ibuprofen)	КРС	2,41	2,65	2,78	2,51	2,39
	Госп.	3,12	3,84	7,47	3,01	10,57
	ЛЛО	24,16	18,30	36,21	31,63	34,55
9. Глюкозамин + Хондроитина сульфат (Glucosamine + Chondroitin sulfuric acid)	КРС	1,27	1,02	1,13	1,18	0,92
	Госп.	0,00	0,00	0,002	0,07	0,71
	ЛЛО	0,00	0,00	0,00	0,00	39,54
10. Лозартан (Losartanum)	КРС	29,13	33,45	37,73	40,38	42,38
	Госп.	36,14	44,72	49,50	55,22	51,47
	ЛЛО	77,38	80,16	90,58	92,71	92,94

2. Бисопролол (Bisoprolol). Доля локальных препаратов в общем объёме продаж с 2010 по 2014 г выросла в КРС с 2,11% до 6,53%, в госпитальном секторе с 11,81% до 62,39%, в секторе ЛЛО с 38,63% до 71,54%.

3. Эптаког Альфа (активированный) (Eptacog alfa (activated)). Доля локальных препаратов в общем объёме продаж с 2010 по 2014 г выросла в КРС с 0,00% до 59,06%, в госпитальном секторе с 1,72% до 54,96%, в секторе ЛЛО с 68,55% до 97,11%.

4. Гесперидин + Диосмин (Hesperidine + Diosmin). Доля локальных препаратов в общем объёме продаж с 2010 по 2014 г выросла в КРС с 2,23% до 17,75%, в госпитальном секторе с 9,61% до 12,22%, в секторе ЛЛО с 19,96% до 52,68%.

К достижениям в сфере импортозамещения можно отнести появление в 2012 г в МНН Нимесулид (Nimesulide) отечественного препарата – Немулекс, а в МНН Силденафил (Sildenafil) отечественного дженерика – Силденафил в 2014 г. В тоже время данные таблицы 1 показывают, что противоречиво развивается процесс импортозамещения в таких МНН, как Фосфолипиды (Phospholipides), Депротеинизированный гемодериват крови телят (Blood), Глюкозамин + Хондроитина сульфат (Glucosamine + Chondroitin sulfuric acid).

Анализ данных о производителях импортозамещающих лекарственных препаратах показал, что в МНН Лозартан (Losartanum) лидирующую позицию занимает ООО «КРКА-РУС», в МНН Гесперидин + Диосмин (Hesperidine + Diosmin) ЗАО «ФП «Оболенское»», в МНН Ибупрофен (Ibuprofen) ОАО «Татхимфармпрепараты», а ЗАО «ФармФирма «Сотекс» впервые в России выпустила препарат Немулекс в МНН Нимесулид (Nimesulide), а ЗАО «Северная звезда» впервые в России выпустила препарат Силденафил, который стал конкурентом Виагры.

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что по наиболее востребованным МНН в России процессы импортозамещение имеют в целом положительную динамику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лин А.А., Соколова С.В., Дельвиг-Каменская Т.Ю. Фармацевтический рынок: причины и количественная мера импортозависимости // Проблемы современной экономики. – 2015. – № 4 (56). – С. 273-278.

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 17 февраля 2011г. №91. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» // Правовая справочно-информационная система «Гарант».

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF PROCESSES OF IMPORT SUBSTITUTION IN THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET

Ivanov A. S. – 3rd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The dynamics of import substitution on the domestic pharmaceutical market is quantified by 10 international nonproprietary names of drugs with the highest sales volumes that produced locally in Russia. It is shown that for the most popular international nonproprietary names of drugs import substitution processes have generally positive trend.

Keywords: pharmaceutical market, drugs, import substitution.

REFERENCES

1. Lin A.A, Sokolov S.V., Delvig-KamenskayaT.Y. Pharmaceutical Market: Reasons and quantitative measure of import dependence // Problems of modern economy. – 2015. – № 4 (56). – pp. 273-278.

2. Resolution of the Government of the Russian Federation on February 17, 2011. № 91. The federal target program “Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and beyond” // Legal reference system “Garant”.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА АССОРТИМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ ЖНВЛП В РАМКАХ КЛАСТЕРИЗАЦИИ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ СОБСТВЕННОСТИ

Каримова А.А., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Андрианова Г.Н.,** докт. фарм. наук, проф.
Уральский государственный медицинский университет,
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, Российская Федерация

E-mail: alice-k2006@yandex.ru

Анализ показателей вклада категории жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в показатели товарооборота на уровне региональной аптечной сети позволил обосновать важность гибкого управления данной группой с учетом особенностей целевых потребителей в различных микрорыночных сегментах Свердловской области и прогнозировать объемы спроса на конкретные наименования лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *региональный фармацевтический рынок, ассортимент, жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.*

В период кризиса все участники регионального рынка обращают особое внимание на экономическую составляющую фармацевтической деятельности, однако, нельзя забывать о ее социальной сущности. К

сожалению, важность предоставления населению широкого ассортимента в категории жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) порою недооценивается, хотя в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) может быть представлено достаточно большое количество торговых наименований (ТН) в различных ценовых категориях. К тому же анализ ассортиментной и ценовой субкатегориальной наполненности категории ЖНВЛП целесообразно проводить в соответствии с анатомо-терапевтической химической классификацией (АТХ), которая достаточно редко используется аптечными сетями на практике. До сих пор методика оценки показателей рационального использования ассортиментных предложений регионального рынка аптечными сетями в рамках ценовых категорий не использовалась.

Нами рассмотрены возможности использования анализа динамических рядов показателей реализации, а также матричных методов анализа предложений регионального фармацевтического рынка в планировании ассортиментной и ценовой политики аптечной сети Государственного унитарного предприятия Свердловской области «Фармация» (ГУП СО «Фармация») на примере категории ЖНВЛП отдельных фармакотерапевтических групп (ФТГ).

Экспериментальная часть

На основе открытых данных рыночных ассортиментных и ценовых предложений по торговым наименованиям в рамках МНН, относящимся к категории ЖНВЛП, представленных Центром фармацевтической информации, и базы данных ГУП СО «Фармация» был проведен анализ ассортимента по трем ведущим ФТГ («ЛП, влияющие на сердечно-сосудистую систему» (ССС), «ЛП, регулирующие работу желудочно-кишечного тракта» (ЖКТ) и «Болеутолящие ЛП») с детализацией до потребительских групп второго уровня (ПГ 2 уровня) в соответствии с товарным классификатором аптечной сети (табл. 1).

Таблица 1.

Субклассификация рассматриваемых потребительских групп согласно товарному классификатору сети «Фармация» и их код по АТХ-классификации

Потребительские группы (ПГ)	Коды АТХ	Количество ЛП категории ЖНВЛП*
ФТГ 1 уровня: ЛП, влияющие на ССС		
ПГ 2 уровня: Антиангинальные ЛП	C01D	3
ПГ 2 уровня Антиаритмические ЛП	C01B	5
ПГ 2 уровня ЛП для лечения атеросклероза	C10	3
ПГ 2 уровня ЛП, улучшающие мозговое кровообращение		
ПГ 2 уровня ЛП для лечения различных заболеваний сердца	C01E, C04A	3
ПГ 2 уровня Сердечные гликозиды	C01A	1
ПГ 2 уровня ЛП для лечения артериальной гипертензии	C02-03, C07-09	24
ФТГ 1 уровня: ЛП, влияющие на ЖКТ		
ПГ 2 уровня ЛП, применяемые при заболеваниях печени и желчевыводящих путей (ЖВП)	A05	3
ПГ 2 уровня ЛП, применяемые в гастроэнтерологии	A02 -04, 06-08	18
ФТГ 1 уровня Болеутоляющие ЛП		
ПГ 2 уровня Наркотические анальгетики	N02A	6
ПГ 2 уровня Ненаркотические анальгетики	N02B	2
ПГ 2 уровня Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)	M01A	5
ПГ 2 уровня Спазмоанальгетики	A03AD	1

* количество ЛП, относящихся к категории ЖНВЛП, соответствует Приложению 1 к распоряжению Правительства РФ от 26.12.15 № 2724-р [1].

Аптечной сетью «Фармация» осуществляется закуп всех МНН категории ЖНВЛП рассматриваемых групп, количество закупаемых торговых наименований относительно общего рыночного предложения в регионе составляет 65-100% в зависимости от специфики конкретной ФТГ.

Для категории ЖНВЛП в рамках данных потребительских групп анализировались показатели товарооборота (ТО) в денежном (тыс. руб.) и физическом эквивалентах (тыс. уп.), а также объем валового дохода (ВД, тыс. руб.) в целом по сети «Фармация», состоящей на момент исследования из 93 аптечных организаций (АО). Все АО сети были объединены в 7 кластеров в соответствии с результатами территориального анализа их конкурентного окружения. Среди них подробно рассматривались три кластера:

1) АО спальных районов г. Екатеринбурга;

2) АО сельской местности Свердловской области;

3) АО монополисты в населенных пунктах Свердловской области.

Результаты анализа количественных показателей реализации категории ЖНВЛП в данных трех кластерах за прошедший год были ранжированы по убыванию и сведены в таблицу 2 в соответствии с градиентным окрашиванием от зеленого к красному, что позволяет визуально оценить важность гибкой ассортиментной и ценовой тактики управления.

Таблица 2.

Показатели относительного вклада реализации категории ЖНВЛП в показатели товарооборота аптечной сети по потребительским группам 2 уровня

Категории аптек	**Спальные аптеки г. Екатеринбурга**			**Сельские аптеки Свердловской области**			**Аптеки-монополисты Свердловской области**		
ПГ 2 уровня	Вклад в ТО (уп.), %	Вклад в ТО (руб.), %	Вклад в ВД (руб.), %	Вклад в ТО (уп.), %	Вклад в ТО (руб.), %	Вклад в ВД (руб.), %	Вклад в ТО (уп.), %	Вклад в ТО (руб.), %	Вклад в ВД (руб.), %
Наркотические анальгетики	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Сердечные гликозиды	100%	100%	100%	98,8%	98,5%	98,3%	99,2%	98,3%	97,5%
ЛП для лечения атеросклероза	76,5%	56,6%	57,6%	97,5%	86,4%	86,35%	96,5%	83,4%	82,4%
ЛП для лечения артериальной гипертензии	78,8%	57,9%	57,0%	89,2%	73,9%	70,38%	88,4%	71,9%	64,6%
ЛП при различных заболеваниях сердца	75,7%	57,3%	53,5%	78,3%	60,6%	56,6%	78,9%	59,6%	50,6%
ЛП, улучшающие мозговое кровообращение	53,1%	42,6%	45,1%	63,7%	47,8%	47,0%	60,7%	49,5%	46,1%
НПВП	43,2%	26,2%	26,5%	55,0%	35,2%	31,2%	57,7%	36,8%	30,3%
Антиаритмические ЛП	55,2%	88,9%	86,3%	38,6%	59,1%	52,2%	56,2%	75,6%	64,7%
ЛП, применяемые при заболеваниях ЖКТ	47,7%	42,7%	37,4%	46,5%	43,0%	38,1%	50,3%	44,0%	35,4%
Ненарко-тические анальгетики	31,0%	7,1%	8,0%	39,9%	12,2%	10,7%	42,55%	13,0%	10,8%
Антиангинальные	24,8%	35,5%	35,6%	26,9%	46,6%	40,6%	30,3%	47,3%	37,4%
ЛП при заболеваниях печени и ЖВП	31,4%	54,4%	48,4%	8,1%	23,4%	21,6%	16,9%	40,9%	30,3%
Спазмоанальгетики	6,8%	12,3%	12,3%	12,9%	19,7%	15,8%	15,4%	18,3%	12,5%

Визуализация результатов анализа роли категории ЖНВЛП в ассортименте ведущих ФТГ позволяет значительно упростить процесс принятия решений о включении конкретных торговых наименований в товарный классификатор аптечной сети и прогнозировать объемы спроса на ЛП с учетом кластерной характеристики каждой АО.

Особое значение имеет управление категорией ЖНВЛП в сельских аптеках и аптеках-монополистах в целях обеспечения гарантий оказания лекарственной помощи населению, сохранения устойчивых показателей реализации ЛП и повышению комплаенса целевых потребителей.

Благодаря выявлению приоритетных групп в рамках каждого кластера появляются дополнительные возможности перераспределения финансовых и материальных ресурсов с поправкой на особенности конкретного микрорынка, в котором расположена аптека. Гарантированная доходность реализации категории ЖНВЛП, обусловленная высоким спросом населения, обеспечивает свободу выбора количества торговых наименований в различных ценовых категорий для централизованного закупа и распределения ЛП по аптекам сети «Фармация». В результате мы имеем возможность предоставить населению оптимально наполненный и сбалансированный ассортимент.

Выводы

Благодаря визуализации эффективности реализации категории ЖНВЛП упрощается процесс принятия решений по закупу конкретных торговых наименований лекарственных препаратов в рамках международного непатентованного наименования, относящегося к социально-значимой категории, а также мы имеем возможность более точного прогнозирования необходимого резервного уровня запаса при рассмотрении коммерческих предложений региональных поставщиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 г. № 2724-р об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 г.

SUMMARY

THE RESULTS OF ASSORTMENT PROFILE ANALYSIS OF THE ESSENTIAL MEDICINES WITHIN THE CLUSTERING OF THE STATE-OWNED PHARMACIES

Karimova A.A., 3rd year postgraduate
Ural State Medical University;
3, Repina St., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

Analysis of the indicators of the vital and essential medicinal products categories contribution in the turnover rate in regional pharmacy chains allowed to validate the importance of category management considered the target consumers characteristics in various segments of Sverdlovsk region market and predict the demand volume of specific positions.

Keywords: regional pharmaceutical market, assortment, essential medicines.

REFERENCES

1. The order of the Russian Federation Governmen from 26.12.2015, № 2724.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТОИМОСТИ СХЕМ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ/СПИД В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кирилюк А.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Петрище Т. Л.,** ст. преподаватель
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Республика Беларусь, Витебск, проспект Фрунзе, 27, 210023

E-mail: ya.ceny2012@yandex.by

Схемы антиретровирусной терапии (АРТ) первого ряда высокоэффективны в подавлении репликации ВИЧ. Среднегодовая стоимость схем АРТ первого ряда с оригинальными ЛС выше в Республике Беларусь. Стоимость предпочтительной схемы TDF+3TC+EFV выше схемы TDF+FTC+EFV как в России, так и в Беларуси.

Ключевые слова: *оригинальное лекарственное средство, генерическое лекарственное средство, ВИЧ/СПИД, антиретровирусная терапия.*

Согласно рекомендациям ВОЗ для лечения ВИЧ/СПИДа выделяют схемы первого ряда, второго ряда и резервные схемы. Врачи-инфекционисты подбирают индивидуальные схемы лечения, опираясь на национальные стандарты лечения и клинические протоколы. Схемы АРТ первого ряда высокоэффективны в подавлении репликации вируса, поэтому их назначают пациентам ранее не получавшие АРТ [1, 2].

Экспериментальная часть

Анализ официальных Интернет-ресурсов, где представлена информация о регистрации ЛС, показал, что на 10.01.2016 г. в Республике Беларусь (РБ) было зарегистрировано 25 антиретровирусных ЛС, в Российской Федерации (РФ) – 81 ЛС, относящихся к 5 и 7 классам ЛС соответственно [3, 4]. В РБ и РФ схемы АРТ подразделяются на предпочтительные, альтернативные и приемлемые.

В РБ официально рекомендуется назначать 19 вариаций схем АРТ [1], а в РФ – 33 варианта схем первого ряда [2] (Таблица 1).

Таблица 1.

Варианты схем первого ряда назначаемые в Беларуси и России

Схемы первого ряда назначаемые в Беларуси			
Предпочтительные	**Альтернативные**		**Приемлемые**
2 НИОТ+ННИОТ	**2 НИОТ+ННИОТ**	**2 НИОТ+ИП**	**3 НИОТ**
TDF+FTC+EFV	ABC+3TC+NVP	ABC+3TC+LPV/r	ZDV+3TC+ABC
TDF+3TC+EFV	ABC+3TC+EFV	ABC+3TC+DRV/r	ZDV+3TC+TDF
	ZDV+3TC+NVP	ZDV+3TC+LPV/r	ZDV+FTC+TDF
	ZDV+3TC+EFV	ZDV+3TC+DRV/r	
	TDF+FTC+NVP	TDF+FTC+LPV/r	
	TDF+3TC+NVP	TDF+3TC+LPV/r	
		TDF+FTC+DRV/r	
		TDF+3TC+DRV/r	

Схемы первого ряда назначаемые в России			
Предпочтительные		**Альтернативные**	**Приемлемые**
2 НИОТ+ННИОТ	**2 НИОТ+ИП**	**3 НИОТ**	**2 НИОТ+ННИОТ**
TDF+FTC+EFV	TDF+FTC+ATV/r	ZDV+3TC+ABC	ddl+3TC+EFV
TDF+FTC+RPV	TDF+FTC+DRV/r	**2 НИОТ+ННИОТ**	d4T+3TC+EFV
TDF+3TC +RPV	TDF+FTC+FPV/r	ZDV+3TC+NVP	**2 НИОТ+ИИ**
TDF+3TC+EFV	TDF+FTC+LPV/r	**2 НИОТ+ИП**	ddl+3TC+RAL
ABC +3TC+EFV	TDF+3TC +ATV/r	ZDV+3TC+SQV/r	d4T+3TC+RAL
ABC +3TC +RPV	TDF+3TC +DRV/r	**2 НИОТ+ИР**	**2 НИОТ+ИП**
2 НИОТ+ИИ	TDF+3TC +FPV/r	ZDV+3TC+MVC	ddl+3TC+ИП/r
TDF+FTC+RAL	TDF+3TC +LPV/r		d4T+3TC+ИП/r
TDF+3TC +RAL	ABC +3TC +ATV/r		**НИОТ+ННИОТ+ИП**
ABC +3TC +RAL	ABC +3TC +DRV/r		TDF+EFV+ ИП/r
	ABC +3TC +FPV/r		**НИОТ+ННИОТ+ИИ**
	ABC +3TC +LPV/r		TDF+EFV+RAL

В РБ имеются всего 2 предпочтительные схемы АРТ, а в РФ – 21 схема. Причем в РБ – это комбинация 2 НИОТ и ННИОТ, а в РФ помимо этого используют комбинацию 2 НИОТ с ИП или ИИ. Такие комбинации ЛС в РБ относятся к альтернативным схемам. Среди альтернативных схем АРТ в РБ назначаются 14 вариантов, а в РФ – только 4, причем в обеих странах – это комбинация 2 НИОТ и ННИОТ или ИП. Но в РФ помимо данных ЛС применяется ИР, или схема, состоящая из 3-х НИОТ (приемлемая схема в РБ). В РБ используют 3 варианта приемлемых схем АРТ, а в РФ – 8 вариантов. Если для РБ в эти схемы входят 3 ЛС класса НИОТ, то в РФ – это комбинация 2-х НИОТ и ННИОТ или ИИ, или ИП.

Целью исследования стало рассчитать и сравнить стоимость схем первого ряда АРТ в РБ и РФ, с учетом всех зарегистрированных в странах ЛС и рекомендованных суточных доз, составив все возможные комбинации ЛС.

Нами была рассчитана стоимость 2-ух предпочтительных схем АРТ зарегистрированных в РБ и в РФ. Предпочтительные схемы оптимальны по эффективности, безопасности и переносимости. Они более экономичны. В РБ, если в схему TDF+FTC+EFV входило оригинальное ЛС, то, ее стоимость составила 7270,07$. Схемы, составленные из генерических ЛС, имеют стоимостной диапазон 1113,62-1847,63$. Стоимость данной схемы в РФ, если она включает оригинальные ЛС, имеет диапазон 2000,05-4194,18$, а с генерическими ЛС – 2042,68-2084,41$. Таким образом, годовая стоимость данной схемы при использовании генерических ЛС в РБ ниже, чем в РФ на 236,78-929,06$. Но при использовании в схемах оригинальных ЛС, стоимость лечения ниже в РФ минимум на 3075,89$ [3, 4] (Таблица 2).

Таблица 2.

Сравнение годовой стоимости АРТ, по схеме TDF+FTC+EFV

Комбинация ЛС	Цена, $	Комбинация ЛС	Цена, $
Теноф-ЭМ + Эстива-600	1113,62	Тенофовир+Эмтритаб+Регаст	2045,5
Трустива	1847,63	Тенофовир+Эмтритаб+Эфавиренз	2052,51
***Трувада** + Эстива-600*	7270,07	Тенофовир+Эмтритаб+Эфавиренз-АРС	2076,12
Трувада + Регаст	4163,55	Тенофовир-ТЛ+Эмтритаб+Регаст	2042,68
Трувада + Эфавиренз	4170,56	Тенофовир-ТЛ+Эмтритаб+Эфавиренз	2049,69
Трувада + Эавиренз-АРС	4194,18	Тенофовир-ТЛ+Эмтритаб+Эфавиренз-АРС	2073,31
Виреад+Эмтритаб+Регаст	2000,05	Тенофовир-ДФ+Эмтритаб+Регаст	2053,78
Виреад+Эмтритаб+Эфавиренз	2007,06	Тенофовир-ДФ+Эмтритаб+Эфавиренз	2060,79
Виреад+Эмтритаб+Эфавиренз-АРС	2030,67	Тенофовир-ДФ+Эмтритаб+Эфавиренз-АРС	2084,41

Примечание: в таблицах, курсивом выделена информация, которая относится к РБ, полужирным шрифтом отмечены оригинальные ЛС

Среднегодовая стоимость схемы TDF+3TC+EFV в РБ с использованием оригинальных ЛС составила 1746,16-2205,33$, а генерических ЛС – 1197,93-1657,10$, а в РФ соответственно 1606,44-1637,06$ и 1649,07-1690,79$. В РФ стоимость схем АРТ с использованием генерических и оригинальных ЛС практически одинаковая. В РБ в отличие от РФ стоимость схем АРТ с оригинальными ЛС выше, чем с генерическими ЛС [3, 4] (Таблица 3).

Таблица 3.

Сравнение годовой стоимости АРТ, по схеме TDF+3TC+EFV

Комбинация ЛС	Цена, $	Комбинация ЛС	Цена, $
*Теноф+**Эпивир**+Эстива-600*	1746,16	**Виреад**+Ламивудин+Регаст	1606,44
Теноф+Гептавир+Эстива-600	1197,93	**Виреад**+Ламивудин+Эфавиренз	1613,45
*Виреад+**Эпивир**+Эстива-600*	2205,33	**Виреад**+Ламивудин+Эфавиренз-АРС	1637,06
Виреад+Гептавир+Эстива-600	1657,10	Тенофовир-ДФ+Ламивудин+Регаст	1660,17
Тенофовир+Ламивудин+Регаст	1651,88	Тенофовир-ДФ +Ламивудин+Эфавиренз	1667,17

Комбинация ЛС	Цена, $	Комбинация ЛС	Цена, $
Тенофовир+Ламивудин+Эфавиренз	1658,88	Тенофовир-ДФ+Ламивудин +Эфавиренз-АРС	1690,79
Тенофовир+Ламивудин+Эфавиренз-АРС	1682,50	Тенофовир-ТЛ +Ламивудин+Эфавиренз	1656,08
Тенофовир-ТЛ+Ламивудин+Регаст	1649,07	Тенофовир-ТЛ +Ламивудин+Эфавиренз-АРС	1679,69

В качестве альтернативной схемы нами была взята комбинация 2-х НИОТ и ННИОТ – ZDV+3TC+NVP. Эти схемы менее экономичны. Комбинации такой схемы отличаются появлением в них более эффективных ЛС. Среднегодовая стоимость данной схемы в РБ с оригинальными ЛС составила 1306,34-3786,87$, а при использовании только генерических ЛС – 657,36-1369,85$. Стоимость данной схемы в РФ, при использовании генерических ЛС, составляет 384,49-1168,91$, что гораздо меньше, чем в РБ [3, 4] (Таблица 4).

Таблица 4.

Сравнение годовой стоимости АРТ, по схеме ZDV+3TC+NVP

Комбинация ЛС	Цена, $	Комбинация ЛС	Цена, $
*Зидо+**Эпивир**+Невивир*	1918,07	*Зидолам+Невивир*	875,64
*Зидо+**Эпивир**+Невирпин*	1699,81	*Зидолам+Невирпин*	657,36
Зидо+Гептавир+Невивир	1369,85	*Азимитем+**Эпивир**+Невивир*	1524,61
Зидо+Гептавир+Невирпин	1154,57	*Азимитем+**Эпивир**+Невирпин*	1306,34
***Комбивир**+Невивир*	3786,87	*Азимитем+Гептавир+Невивир*	976,37
***Комбивир**+Неверпин*	3568,61	*Азимитем+Гептавир+Невирпин*	758,11
Вирокомб+Невирапин	475,78	Зидолам+Невирапин	405,84
Вирокомб+Невирапин-ТХ	468,66	Зидолам+Невирапин-ТХ	398,73
Вирокомб+Невирапин-ФС	454,43	Зидолам+Невирапин-ФС	384,49
Зидовудин-Ламивудин+Невирапин	580,82	Зидовудин+Ламивудин+Невирапин	900,64
Зидовудин-Ламивудин+Невирапин-ТХ	573,71	Виро-Зет+Ламивудин+Невирапин	706,75
Зидовудин-Ламивудин+Невирапин-ФС	559,47	Зидовудин-АЗТ + Ламивудин +Невирапин	1168,91
Зидовудин+Ламивудин+Невирапин-ТЛ	893,52	Зидовудин+Ламивудин+Невирапин-ФС	879,28
Виро-Зет+Ламивудин+Невирапин-ТЛ	699,63	Виро-Зет+Ламивудин+Невирапин-ФС	699,63
Зидовудин-АЗТ + Ламивудин +Невирапин-ТЛ	1161,79	Зидовудин-АЗТ + Ламивудин +Невирапин-ФС	1147,56

Нами была также проанализирована схема ZDV+3TC+ABC, которая относится к приемлемой. Эффективность таких схем мало изучена, по сравнению с другими схемами. Среднегодовая ее стоимость в РБ составила 2052,03-6807,98$ (при наличии в схеме оригинальных ЛС), и 1403,06-1897,27$ (при наличии в схеме генерических ЛС). Стоимость схемы в РФ при наличии в ней оригинальных ЛС составила 1832,01-2595,08$, а при наличии генерических ЛС – 1011,85-1774,92$. Таким образом, стоимость схемы, включающая оригинальные ЛС в Беларуси выше, чем в России, однако в РФ стоимость схемы, включающая генерические ЛС, ниже, чем в РБ (Таблица 5) [3, 4].

Таблица 5.

Сравнение годовой стоимости АРТ, по схеме ZDV+3TC+ABC

Комбинация ЛС	Цена, $	Комбинация ЛС	Цена, $
*Зидо+**Эпивир**+Олитид*	2445,50	*Зидолам+ Олитид*	1403,06
*Зидо+**Эпивир**+**Зиаген***	4939,18	*Зидолам+**Зиаген***	3896,74
Зидо+Гептавир+Олитид	1897,27	*Азимитем+**Эпивир**+Олитид*	2052,03
*Зидо+Гептавир+**Зиаген***	4390,95	*Азимитем+**Эпивир**+**Зиаген***	4545,71
***Комбивир**+ Олитид*	4314,30	*Азимитем+Гептавир+Олитид*	1503,80

Комбинация ЛС	Цена, $	Комбинация ЛС	Цена, $
Комбивир*+*Зиаген	6807,98	*Азимитем+Гептавир+**Зиаген***	3997,48
Вирокомб+Абакавир-АВС	1081,78	Зидолам+Абакавир-АВС	1011,85
Вирокомб+**Зиаген**	1901,94	Зидолам+**Зиаген**	1832,01
Зидовудин-Ламивудин+ Абакавир-АВС	1186,83	Зидовудин+Ламивудин+Абакавир-АВС	1506,65
Зидовудин-Ламивудин+**Зиаген**	2006,99	Зидовудин+Ламивудин+**Зиаген**	2326,80
Зидовудин-АЗТ + Ламивудин +Абакавир-АВС	1774,92	Виро-Зет+Ламивудин+Абакавир-АВС	1312,76
Зидовудин-АЗТ + Ламивудин +**Зиаген**	2595,08	Виро-Зет+Ламивудин+**Зиаген**	2132,91

Выводы

В РФ согласно протоколам разрешается применять 33 варианта схем первого ряда, а в РБ – 19 вариантов. Среднегодовая стоимость схем первого ряда при наличии в них оригинальных ЛС выше в РБ. Стоимость схем АРТ, включающих генерические ЛС, в РФ ниже, чем в РБ, за исключением предпочтительных схем. Стоимость предпочтительной схемы TDF+3TC+EFV выше схемы TDF+FTC+EFV как в РФ, так и в РБ. Наиболее предпочтительны по стоимости для РФ – комбинация ЛС Зидолам и Невирапин-ФС (384,49$); для РБ – Зидолам и Невирпин (657,36$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Оптимизация обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков: Инструкция по применению / Мин-во здравоохр. Респ. Беларусь; редкол.: И.А. Карпов [и др.]. – Минск, 2012. – 66 с.

2. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / Национальная вирусологическая ассоциация; редкол.: А.И. Мазус [и др.]. – М., 2014. – 75 с.

3. Реестры УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rceth.by. – Дата доступа: 10.01.2016.

4. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx. – Дата доступа: 19.01.2016.

SUMMARY

COMPARATIVE COST ANALYSIS FOR FIRST-LINE TREATMENT OF HIV/AIDS IN THE REPUBLIC OF BELARUS AND THE RUSSIAN FEDERATION

Kirilyuk A.A., 4th year student
Vitebsk State Medical University;
Vitebsk, the Republic of Belarus

The antiretroviral first-line therapy is highly effective in suppressing HIV replication. The average annual cost of first-line ART regimens with original drugs is higher in the Republic of Belarus. The cost of the preferred scheme TDF + 3TC + EFV above scheme TDF + FTC + EFV both in Russia and in Belarus.

Keywords: original drug, generic drug, HIV/AIDS, antiretroviral therapy.

REFERENCES

1. Optimization survey and antiretroviral therapy in adults and teenagers: Instructions for Use / Ministry of Health of the Republic of Belarus; the editorial board: I.A. Karpov [and etc.]. – Minsk, 2012. – 66 p.

2. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV infection in adults / The National Association of Virology; the editorial board: A.I. Mazus [and etc.]. – M., 2014. – 75 p.

3. Registries UE «Centre of Expertise and Testing in Healthcare» [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.rceth.by. – Date of access: 10.01.2016.

4. State register of limiting selling prices [Electronic resource]. – Mode of access: http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx. – Date of access: 19.01.2016.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ, ПУТИ РЕШЕНИЯ

Ковач А.С., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Плотников В.А.**, докт. экон. наук., проф.
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* alexander.kovach@pharminnotech.com

Рассмотрены ключевые проблемы оказания паллиативной помощи, в том числе проблемы обеспечения сильнодействующими обезболивающими препаратами нуждающихся больных. А также были предложены возможные пути совершенствования системы оказания паллиативной помощи.

Ключевые слова: *паллиативная помощь, сильнодействующие обезболивающие препараты, совершенствование системы.*

В настоящее время особенно остро стоит проблема оказания паллиативной помощи и обеспечения сильнодействующими обезболивающими препаратами нуждающихся больных. На терминальной стадии онкологического заболевания можно лишь избавить человека от невыносимых болей. Медицинская статистика говорит о том, что 70-80% больных на IV стадии развития рака нуждаются в обезболивающих препаратах – опиатах. Однако в большинстве случаев получить их не могут. В настоящее время паллиативную помощь в Санкт-Петербурге получают онкологические больные как в условиях стационара (8 стационаров, 20 выездных бригад), так и на дому, обеспеченную группой профессионалов. В 2014 году было оказано помощи в стационарах Хосписов 3872 больным, на дому наблюдались около 5 тыс. человек. В паллиативной медицинской помощи нуждаются не только больные с онкологической патологией, но и с другими неизлечимыми заболеваниями [1]. Поэтому, считается необходимым внесение ряда изменений законодательства в обеспечение паллиативной помощи, как онкологическим больным, так и больным с другими неизлечимыми заболеваниями.

Врачи вынуждены руководствоваться нормативными актами, но исполняя один из которых, неизбежно нарушают другой. Это ведёт к тому, что врач зачастую отказывает в выписке сильнодействующих обезболивающих, даже в тех случаях, если это необходимо. По мнению президента Ассоциации семейных врачей Санкт-Петербурга Юрия Зернюка это происходит ещё и потому, что пациент может нечаянно выбросить использованные ампулы или потерять лекарство по дороге из аптеки домой, а им грозит уголовное наказание. Врачам не доверяют контролирующие органы, врачи не доверяют пациентам. Помимо этого, аптечные организации находятся в жёстких рамках, связанных с отчётностью и ответственностью.

Для сравнения: за рубежом оказание паллиативной помощи более развито, так, больные пользуются свечами, таблетками длительного действия, спреями, пластырями, оказывающими обезболивающее действиев течение трех дней, в то время как в России, в основном пользуются ампульными препаратами для инъекций, которые обезболивают на 4-6 часов.

Такие нарушения – не редкость, так как проблема носит системный характер, поэтому и изменения должны носить системный характер для повышения оптимальности системы оказания паллиативной помощи [2].

Но даже сегодняшних изменений недостаточно, необходимо, чтобы механизм отпуска сильнодействующих обезболивающих работал без перебоев. Для этого предлагается обязательное повышение квалификации врачей. Без этого дальнейшее реформирование будет бессмысленным, так как было очень много случаев, когда принимались поправки, вступали в силу, а врачи для выписки обезболивающих по-прежнему собирали врачебную комиссию, этот конкретный факт установлен более чем в 26500 случаях [3].

Также, в России существуют нормы закона, ограничивающие назначение опиоидов и противоречащие рекомендациям ВОЗ и МККН. Ниже приведены некоторые из них:

- установление произвольно выбранных предельно-допустимых доз;
- ограничение количества аптек, отпускающих опиоиды по рецептам;
- увеличение бюрократических барьеров;
- запугивание медицинских работников и фармацевтов угрозами правовых санкций;

• требование специальных разрешений для пациентов, которые ограничивают полномочия врачей по назначению опиоидов в соответствии с их специальностью и даже для онкологических больных с сильной болью.

ЕАПП рекомендует правительству РФ признать, что наркотические обезболивающие препараты являются абсолютно необходимыми для медицинских и научных целей, а также обеспечить их наличие и доступность в рамках национального законодательства. Также правительство должно создать такие условия в России, чтобы врачи не боялись уголовной ответственности за выписку наркотических обезболивающих.

Как отмечается в обращении, Пражская Хартия ЕАПП подчеркивает, что доступ к паллиативной помощи должен рассматриваться как одно из прав человека [4].

Адекватное обезболивание в России получает менее девяти процентов нуждающихся в нем паллиативных больных, врачи по-прежнему боятся брать на себя ответственность за выписку наркотических анальгетиков, а для детей такие препараты в России вообще не выпускают по причине их нерентабельности [5].

Возможным решением проблемы оказания паллиативной помощи и обеспечения сильнодействующими обезболивающими препаратами нуждающихся больных может только системный подход. А именно, принятие системных мер по правовому регулированию, по повышению квалификации врачебного персонала, а также создание электронной системы между всеми участниками.

ЛИТЕРАТУРА

1. 25 февраля в Городском клиническом онкологическом диспансере состоится пресс-конференция по паллиативной помощи [Электронный ресурс] / Официальный сайт Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. – Электрон. дан. – Санкт-Петербург : Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, 2015. – Режим доступа: http://zdrav.spb.ru/ru/news/220/, свободный. – Загл. с экрана.

2. Багликова, И. Безнадежные больные умирают в муках [Электронный ресурс] / И. Багликова. – Электрон. дан. – Санкт-Петербург : ДокторПитер, 2010. – Режим доступа: http://doctorpiter.ru/articles/466/, свободный. – Загл. с экрана.

3. В регионах до сих пор не знают, как выписывать обезболивающие [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Санкт-Петербург : ДокторПитер, 2015. – Режим доступа: http://doctorpiter.ru/articles/12169/, свободный. – Загл. с экрана.

4. Европа обеспокоена недоступностью наркотических обезболивающих в России [Электронный ресурс]. – Электрон. Дан. – Санкт-Петербург : ДокторПитер, 2014. – Режим доступа: http://doctorpiter.ru/articles/10378/, свободный. – Загл. с экрана.

5. Минздрав: Менее 9% паллиативных больных в России получают адекватное обезболивание [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Санкт-Петербург: ДокторПитер, 2015. – Режим доступа: http://doctorpiter.ru/articles/11462/, свободный. – Загл. с экрана.

6. Контроль симптомов в паллиативной медицине [Текст]: руководство / М.А.Вайсман [и др.]; под ред. проф. Г. А. Новикова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 242 с. : ил., табл. – (Библиотека врача-специалиста. Онкология).

7. Амбулаторно-поликлиническая онкология [Текст]: руководство для врачей / Ш.Х. Ганцев, В.В. Старинский, И.Р. Рахматуллина [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 437 с.: ил. – (Библиотека врача-специалиста. Онкология).

SUMMARY

ACTUAL PROBLEMS OF PALLIATIVE CARE AND SOLUTIONS

Kovach A.S., PhD student 1 year

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Considers the key issues of palliative care, including the problem of providing strong pain relieving drugs the needy patients. As well as the possible ways of improving the system of palliative care.

Keywords: palliative care, strong pain killers medicines, improvement of the system.

REFERENCES

1. February 25, in City clinical Oncology dispensary will hold a press conference on palliative care [Electronic resource] / the Official site of the health Committee of St. Petersburg. – Electron. D. – St. Petersburg: the Committee on health of St. Petersburg, 2015. – Access mode: http://zdrav.spb.ru/ru/news/220/ free. – The ingestion. screen.

2. Baglikova, I. Hopeless patients die in pain [Electronic resource] / I. Baglikova. – Electron. D. – St. Petersburg : DoktorPiter, 2010. – Access mode: http://doctorpiter.ru/articles/466/ free. – The ingestion. Screen.

3. In the regions still don't know how to prescribe painkillers [Electronic resource]. – Electron. D. – St. Petersburg : DoktorPiter, 2015. – Access mode: http://doctorpiter.ru/articles/12169/ free. – The ingestion. screen.

4. Europe is concerned about the unavailability of narcotic pain killers in Russia [Electronic resource]. – Electron. D. – St. Petersburg : DoktorPiter, 2014. – Access mode: http://doctorpiter.ru/articles/10378/ free. – The ingestion. screen.

5. The Ministry of health: Less than 9% of palliative patients in Russia receive adequate analgesia [Electronic resource]. – Electron. D. – St. Petersburg : DoktorPiter, 2015. – Access mode: http://doctorpiter.ru/articles/11462/ free. – The ingestion. screen.

6. Control of symptoms in palliative medicine [Text] : manual / M. A. Weisman [and others] ; under the editorship of Professor G. A. Novikov. – Moscow : GEOTAR-Media, 2015. – 242 p.: ill., table. (Library specialist. Oncology).

7. Outpatient Oncology [Text]: a guide for physicians / S. H. Ghanaians, starinsky V. V., Rakhmatullina I. R. [and others]. – 2-e Izd., revised and enlarged extra – Moscow : GEOTAR-Media, 2014. – 437 p.: ill. (Library specialist. Oncology).

ТРУДОУСТРОЙСТВО И УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ТРУДОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПЕРСОНАЛА АПТЕК ГОРОДА САРАТОВА

Кондратьева С.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Якимова Ю.Н.**, асс.
ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России,
410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112, Российская Федерация

E-mail: svetlanakondr051093@yandex.ru

Проведено анкетирование фармацевтических работников. Выявлены основные факторы, влияющие на выбор места работы и удовлетворенность работой. Определены наиболее популярные способы поиска работы.

Ключевые слова: *рынок фармацевтического труда, трудоустройство, кадры*

В условиях динамичного развития фармацевтического рынка одним из наиболее важных факторов успеха любой компании, несомненно, являются человеческие ресурсы. В настоящее время в фармацевтических компаниях работают около 120 тыс. человек с фармацевтическим образованием, в дистрибьюторском сегменте – свыше 40 тыс. сотрудников, розничных аптечных организациях – около 255 тыс. сотрудников [1]. На рынке фармацевтического труда наблюдается дефицит кадров. Около половины вакансий на фармацевтическом рынке закрывается с помощью внутреннего набора кадров, актуальными способами поиска кадров являются работные сайты, социальные сети и профессиональные сообщества [2].

Экспериментальная часть

С целью выявления факторов, влияющих на процесс трудоустройства фармацевтических работников, и оценки удовлетворенности условиями труда было проведено анкетирование работников аптек с использованием специально разработанной анкеты.

В исследовании приняли участие 44 человека. Все опрошенные – лица женского пола. Основную часть респондентов составили лица в возрасте до 25 лет (56,8%). Половина опрошенных (52,3%) опрошенных имеют среднее фармацевтическое образование, 38,6% – специалисты с высшим фармацевтическим обра-

зованием, 9,1% являются студентами старших курсов фармацевтических ВУЗов.

Большинство респондентов занимают должность фармацевта (63,6%), 11,3% являются провизорами, 15,9% – заведующие аптеками. Должности консультанта, провизора-интерна и администратора торгового зала занимают по 2,3% опрошенных. Один респондент (2,3%) совмещает должность фармацевта и заведующего аптекой. Заведующие аптеками (42,9%) также выполняют не только свои обязанности, но и обязанности фармацевта и провизора. Консультант, провизор-интерн и администратор торгового зала выполняют обязанности фармацевта.

Почти половина респондентов (43,2%) работают на своем рабочем месте с момента окончания учебного заведения и ни разу не меняли его, их стаж работы не превышает 8 лет. Работники с более высоким стажем (до 33 лет) меняли место работы от 1 до 4 раз. Исключение составил один респондент со стажем работы 41 год, ни разу не менявший место работы.

Главным основанием ухода с работы для 64,0% лиц, менявших место работы, является неудовлетворенность заработной платой. На втором месте стоит неудовлетворенность условиями труда (24,0%). 20,0% пришлось оставить свое рабочее место из-за ликвидации организации. Также в отдельных случаях (по 4,0%) причинами смены места работы стали сложности во взаимоотношениях в трудовом коллективе, сокращение штата сотрудников, переезд в другую область, уход в декрет, перевод с Центрального аптечного склада в аптеку.

Все опрошенные в целом удовлетворены своей работой. Для оценки удовлетворенности работой использовалась трёхбалльная шкала (максимальное значение удовлетворенности – 3). Самую высокую оценку набрал критерий удовлетворенности трудовым коллективом, условиями труда и организацией в целом. Менее всего респонденты удовлетворены заработной платой и возможностью карьерного роста (табл. 1).

При оценке наиболее важных факторов при выборе работы было выявлено, что для сотрудников самое большое значение имеет уровень заработной платы. В равной степени важны соответствие специальности, полученной в учебном заведении, возможность профессионального роста и возможность трудоустройства на длительный срок. Наименее важным фактором является близкое расположение к дому (рис. 1).

Таблица 1.

Оценка удовлетворенности работой

Фактор	Полностью удовлетворен	Частично удовлетворен	Не удовлетворен	Средняя оценка
Организация в целом	70,5%	29,5%	-	2,70
Условия труда	70,5%	27,2%	2,3%	2,68
Трудовой коллектив	93,2%	6,8%	-	2,93
Заработная плата	36,4%	54,5%	9,1%	2,27
Возможности карьерного роста	59,1%	25,0%	15,9%	2,43
Распорядок рабочего дня	68,2%	29,5%	2,3%	2,66

Как правило, поиск работы не занимал много времени у опрошенных. В основном респонденты (63,6%) смогли трудоустроиться за один месяц после окончания учебного заведения. Четверть опрошенных (25,0%) уже работали по специальности на момент окончания учебного заведения.

Наиболее популярным способом поиска работы оказалось непосредственное обращение к работодателю (43,2%), вторым стала помощь друзей, знакомых, родственников (38,6%). На третьем месте находится просмотр объявлений о вакансиях в сети Интернет (34,1%) на сайтах hh.ru, superjob.ru, rabota.ru, avito.ru, job.ru (табл. 2). Разные способы поиска работы отличаются по результативности. Чаще всего трудоустройство стало результатом непосредственного обращения к работодателю (данный способ помог в поиске работы всем, использующим его). Помощь друзей, родственников и знакомых оказалась менее результативной, чем ожидали респонденты (27,3%). Наименьший результат принесла подача объявлений в сети Интернет (4,5%).

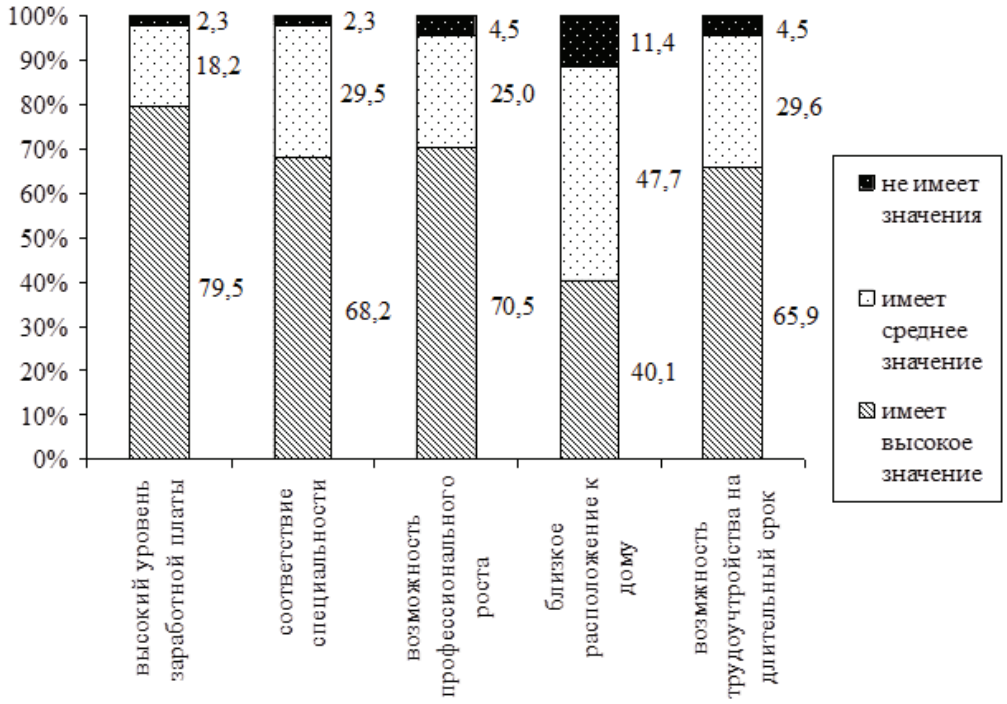


Рис. 1. Структура оценок отдельных критериев выбора работы, %

Таблица 2.

Частота использования и результативность отдельных способов поиска работы (% респондентов)

Способ поиска работы	Частота использования	Положительный результат
непосредственное обращение к работодателю	43,2	43,2
помощь друзей, родственников, знакомых	38,6	27,3
просмотр объявлений о вакансиях в сети Интернет	34,1	29,5
подача объявлений в сети Интернет	20,5	4,5
просмотр объявлений о вакансиях в периодических печатных изданиях	4,5	4,5
подача объявлений в периодических печатных изданиях	2,3	2,3
обращение работодателя к соискателю	2,3	2,3
распределение	2,3	2,3

Необходимо отметить, что почти половина опрошенных (45,5%) планируют свое дальнейшее профессиональное обучение по данной или другой специальности, при этом считают, что новое образование поможет им в дальнейшем карьерном росте (65,4%), повышении уровня заработной платы (34,6%) и в переходе на новое место работы (15,9%).

Выводы

Результаты анкетирования работников аптек показывают, что все специалисты удовлетворены своей работой, но удовлетворенность заработной платой самая низкая по сравнению с другими критериями. Экономический фактор является и главной причиной смены работы, и наиболее важным критерием при выборе нового рабочего места.

Работодатели предпочитают нанимать сотрудников с опытом работы. При поиске работы наиболее часто используются такие способы как непосредственное обращение к работодателю, помощь друзей, родственников и знакомых, просмотр объявлений о вакансиях в сети Интернет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пудриков, К.А. Рынок трудовых ресурсов в фармацевтической отрасли России [Текст] / К.А. Пудриков, Е.А. Максимкина // Фармация. – 2012. – №5. – С. 31-35.

2. АНКОР Медицина и фармация. Компании наращивают скорости в гонке за персоналом [Электронный ресурс] / АНКОР Медицина и фармация // Фармперсонал. – 2014. – №18. – Режим доступа: http://pharmpersonal.ru/publs/statji/novaja-rynok-truda/kompanii-naraschivajutskorosti-v-gonke-za-personalom.html.

SUMMARY

EMPLOYMENT AND JOB SATISFACTION OF THE PHARMACEUTICAL PERSONNEL OF DRUGSTORES OF SARATOV

Kondratyeva S. A., 5th year student

Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky;

112, B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation

A questionnaire survey among pharmaceutical workers was conducted. The study revealed the main factors influencing the choice of workplace and job satisfaction. The most popular ways of job search were identified.

Keywords: pharmaceutical labor market, employment, personnel.

REFERENCES

1. Pudikov, K. A. Market of labor resources in pharmaceutical industry of Russia [Text] / K. A. Pudikov, E. A. Maksimova // Pharmacy. – 2012. - №5. - P. 31-35.

2. ANCHOR Medicine and Pharmacy. Companies are increasing their speed in the race for the staff [Electronic resource] / ANCHOR Medicine and Pharmacy // Farmpersonal. – 2014. – № 18. – Access mode: http://pharmpersonal.ru/publs/statji/novaja-rynok-truda/kompanii-naraschivajutskorosti-v-gonke-za-personalom.html.

КОНКУРЕНТНЫЙ АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРЫ ЖНВЛП С ПОЗИЦИЙ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ И ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ

Котик А.В., студ. 5 курса

Руководитель: **Марченко Н.В.**, канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: kotik.anna@pharminnotech.com

Статья посвящена разработке стратегии проведения конкурентного анализа номенклатуры ЖНВЛП. Проведены сегментирование рынка, оценка факторов внутренней и внешней среды (PEST анализ), конкурентные преимущества препаратов, SWOT-анализ. Сформулировано позиционирование номенклатуры ЖНВЛП, подготовлен подробный план маркетинговой активности, а также прогноз прибыли и убытков.

Ключевые слова: *конкурентный анализ, ЖНВЛП, взаимозаменяемость, импортозамещение.*

В настоящее время повышается эффективность государственных расходов на здравоохранение и лекарственное обеспечение, в том числе происходит стимулирование разработки и производства аналогов импортируемых дженериковых и инновационных лекарственных средств на территории РФ. Сведения о динамики уровня лекарственной доступности для граждан на внутреннем рынке при данных условиях отсутствуют.

Для получения достаточной информации необходимо разобрать основные принципы, инструменты и этапы конкурентного анализа номенклатуры ЖНВЛП. Для оценки макросреды традиционно используют

маркетинговый инструмент – PEST анализ, который позволяет выявить наиболее значимые с точки зрения воздействия на производство и коммерческую деятельность ЖНВЛП факторы. К одному из важных политических факторов относится осуществление мероприятий в рамках принятой «Стратегии развития фармацевтической промышленности России на период до 2020 года», направленных на поддержку российских производителей, за счет стимулирования организации производства ЛС на территории Российской Федерации, стимулирования разработки и производства аналогов импортируемых дженериковых и инновационных лекарственных средств (импортозамещение), выравнивания условий вхождения на рынок для отечественных и зарубежных производителей ЛС.

В условиях замедления темпов роста экономики России, обусловленное последствиями геополитической напряженности, необходимо увеличение продаж за счет замещения доступными по цене препаратами отечественного производства. В 2016 г. расширился перечень ЖНВЛП, который создает условия для реализации государственного регулирования цен на соответствующие медикаменты и повышает их доступность для пациентов в рамках действующих на территории Российской Федерации программ государственных гарантий в сфере здравоохранения.

В конце 2014 года Минздрав, ФАС, Минпромторг, ФСТ, Минэкономики и Минфин разработали проект постановления правительства, предполагающий разовую индексацию цен на препараты из нижнего ценового сегмента жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 30%. В марте 2015 года он был внесен в правительство, но не был одобрен из-за «необоснованно большого размера увеличения». При этом Минпромторг и большинство российских производителей выступали за индексацию на 80% или полную отмену ценового регулирования в этом сегменте. Осенью 2015 года ведомство провело анализ российского рынка лекарств и выяснило, что такие препараты постепенно исчезают из продажи. Исходя из данных Росздравнадзора и результатов опроса 31 российской фармкомпании ФАС установила, что 197 препаратов из списка ЖНВЛП стоимостью до 50 руб. уже сняты с производства, 160 препаратов прекратят выпускать в ближайшее время.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили лекарственные препараты из перечня ЖНВЛП. На первом этапе определен темп роста рынка, динамика появления товарных групп в отрасли, относительная интенсивность конкуренции, перспективы ее ужесточения и прогнозы изменения рынка. Подготовлен сравнительный анализ по ценам и ключевым свойствам импортируемых и отечественных дженериковых и инновационных лекарственных средств. Определено позиционирование товара на рынке и сложившиеся восприятие потребителя. Последним этапом был составлен краткий SWOT-анализ.

Выводы

Проведен мониторинг конкурентоспособности отечественных дженериковых и инновационных лекарственных средств в аптечной организации. Разработана методика повышения доступности отечественных дженериковых и инновационных лекарственных средств для граждан РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. «Минздравом России подготовлены проекты перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» – Режим доступа: http://www.rosminzdrav.ru/news/2015/09/24

2. «Утвержден перечень ЖНВЛП» – Режим доступа: http://www.rg.ru/2016/01/04/lekarstva-site.html

3. Люкшинов А.Н. Стратегический менеджмент: Учебное пособие для ВУЗов. – М.: Юнити-дата, 2001. – 187 с.

4. Маркетинг: Учебник / Под ред. Н.П. Ващекина. – 2-е изд. – М.: ИД ФБК-ПРЕСС, 2003. – 312 с.

5. Мельниченко Н.Ф. Стратегический менеджмент: Учебное пособие / Н.Ф. Мельниченко, ЯФ МЭСИ. – Ярославль: Ремдер, 2005. – 156 с.

6. Портер М. Международная конкуренция. – М.: Международные отношения, 2001. – 211 с.

SUMMARY

THE COMPETITIVE ANALYSIS OF THE NOMENCLATURE OF LIST OF VITAL ESSENTIAL AND NECESSARY (VEN) DRUGS FROM POSITIONS OF INTERCHANGEABILITY AND IMPORT SUBSTITUTION

Kotik A.V., 5th year student

St. Petersburg State Chemical -Pharmaceutical Academy;

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

Article is devoted to development of strategy of carrying out the competitive analysis of the nomenclature of List of Vital Essential and Necessary (VEN) Drugs. Market segmentation, an assessment of factors internal and environment are carried out (PEST analysis), competitive advantages of preparations, SWOT analysis. Positioning of the nomenclature of List of Vital Essential and Necessary (VEN) Drugs is formulated, the detailed plan of marketing activity, and also the forecast of profit and losses is prepared.

Keywords: competitive analysis, List of Vital Essential and Necessary (VEN) Drugs, interchangeability, import substitution.

REFERENCES

1. "The Russian Ministry of Health prepared drafts of lists of medicines for medical application and the minimum range of the medicines necessary for delivery of health care" – the access Mode: http://www .rosminzdrav.ru/news/2015/09/24

2. "The list of ZhNVLP" – the access Mode is approved: http://www.rg.ru/2016/01/04/lekarstva-site.html

3. Lyukshinov A.N. Strategichesky management: Manual for HIGHER EDUCATION INSTITUTIONS. – M.: Unity date, 2001. – 187 pages.

4. Marketing: The textbook / Under the editorship of N. P. Vashchekin. – 2nd prod. – M.: IDES of FBK-press, 2003. – 312 pages.

5. Melnichenko N. F. Strategichesky management: Manual / N.F.Melnichenko, YaF MESI. – Yaroslavl: Remder, 2005. – 156 pages.

6. Malt liquor M. International competition. – M.: International relations, 2001. – 211 pages.

АНАЛИЗ СЕГМЕНТА ЛЕКАРСТВЕНЕНЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Леонова К.Д., преподаватель кафедры управления и экономики фармации

Руководитель: **Крикова А.В.,** докт. фарм. наук, доц.

Смоленский государственный медицинский университет,

214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, Российская Федерация

E-mail: ks.leonova.90@mail.ru

Проведенное исследование позволило получить многоаспектную характеристику рыночного сегмента лекарственных препаратов и медицинских изделий, применяемых в терапии сахарного диабета у детей и подростков. Характеристика целевого сегмента дает возможность установить уровень внедрения технологий, используемых для лечения пациентов с конкретной патологией, параметры характеристики могут быть использованы для организации закупок и формирования ассортиментного портфеля больничных аптек.

Ключевые слова*: сахарный диабет, анализ рыночного сегмента.*

Сахарный диабет (СД) – заболевание, которое представляет глобальную медицинскую проблему [2]. Проблема СД в Российской Федерации (РФ) представляет собой тяжелое экономическое бремя, так как СД продолжает оставаться социально-значимым [3] и дорогостоящим для государства и пациента заболеванием. Таким образом, анализ сегмента фармацевтических товаров, применяемых в терапии сахарного диабета, остается актуальным научным аспектом.

Экспериментальная часть

При проведении исследования в качестве источников информации использованы Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) за 2015 год и Государственный реестр медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (ГРМО) за 2015 год. Контент-анализ проводился с учетом международных непатентованных названий (МНН), торговых наименований и лекарственных препаратов с учетом форм выпуска.

На первом этапе исследования проведен анализ сегмента лекарственных препаратов, применяемых в терапии СД в РФ. По данным ГРЛС [6], в 2015 г. на территории РФ зарегистрировано 118 противодиабетических лекарственных препарата: из них 46 (38,9%) – препараты инсулина и 72 (61,1%) – иные гипогликемические ЛС, среди которых 2 ЛС для подкожного введения и 70 наименований пероральных гипогликемических ЛС.

Проанализировав структуру ассортимента препаратов группы инсулина и его аналогов, представленных на российском фармацевтическом рынке, выяснили, что ассортимент изучаемой группы препаратов представлен 12 МНН, которые соответствуют 39 торговым наименованиям и 46 лекарственным препаратам с учетом форм выпуска. По продолжительности действия выделяют 5 групп препаратов инсулина: инсулины ультракороткого действия (аналоги инсулина человека) (7,7%), инсулины короткого действия (25,6%), инсулины средней продолжительности действия и их аналоги (25,6%), инсулины длительного действия (5,1%), и сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека) (2,6%). В России у детей и подростков применяются только препараты человеческого генно-инженерного инсулина и аналоги инсулина, такие как Хумалог, НовоРапид, Апидра и Лантус, Левемир и др., которые разрешены к применению у детей с 2-х лет и беременных женщин [1]. Другие препараты человеческого инсулина – короткого действия (Биосулин Р, Инсуран Р, Ринсулин Р, Росинсулин Р) и средней продолжительности действия (Инсуран НПХ, Биосулин Н, Ринсулин НПХ, Росинсулин С) у детей и подростков не исследованы. Так же в ГРЛС зарегистрированы готовые смеси инсулинов (33,4%), которые в педиатрической практике не применяются [5].

Далее проводился анализ ассортимента по производственному признаку. Из 46 (100,0%) наименований препаратов инсулина и его аналогов 13 (28,3%) – производятся на территории РФ, 3 (6,5%) – в странах ближнего зарубежья (Украина), и 30 наименований (65,2%) – в странах дальнего зарубежья.

Таким образом, наибольшее количество наименований препаратов инсулина, представленных на российском фармацевтическом рынке, – препараты зарубежного производства. Следует отметить, что на территории РФ производятся инсулины короткой и средней продолжительности действия, а также их комбинации, в то время как производство аналогов инсулина длительного действия российскими заводами-изготовителями не осуществляется. Среди зарубежных производителей данной группы препаратов лидирующие позиции (48,5%) занимает компания Ново Нордиск А/С (Дания), 18,2% препаратов производит компания Эли Лилли Восток С.А. (Швейцария), 15,2% наименований приходится на долю компании СанофиАвентис Фарма Дойчланд ГмбХ (Германия) и по 9,1% на ЗАО Индар (Украина).и Вокхард Лтд (Индия).

Дети и подростки с диагнозом СД в Смоленской области обслуживаются в 49 аптеках области, ассортимент которых формируется из ходя из назначений врачей-эндокринологов. Частота назначения представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Частота назначения препаратов инсулинов в Смоленской области на 2015 год

Инсулины короткого действия	Частота назначения, %	Инсулины длительного действия	Частота назначения, %
Новорапид	59,4	Левемир	53,9
Хумалог	33,6		
Актрапид	5,5	Лантус	27,3
Апидра	1,6		

Следующий этап нашего исследования заключался в анализе отечественного сегмента портативных средств самоконтроля уровня глюкозы в крови (глюкометров) по данным ГРМО за 2015 год [6]. Установлено, что современный рынок представлен в основном приборами зарубежных производителей. По состоянию на 2015 год зарегистрировано 46 моделей глюкометров, выпускается 27 фирмами-производителями.

Лидирующими странами по числу компаний, участвующих в производстве глюкометров оказались Республика Корея 22,2%, Германия 18,5% и США 18,5%. Отечественный производитель – компания «Элта», выпускает 3 модели глюкометра.

Согласно данным ГРМО наибольший ассортиментный ряд имеют такие компании как «RocheDiagnosticsGmbh» и «LifeScanInc». Среди фирм-производителей лидером стала компания «RocheDiagnosticsGmbh», которая имеет наиболее широкий ассортимент глюкометров – зарегистрировано 5 глюкометров для самоконтроля. Кроме того, этот производитель выпускает систему для самоконтроля уровня глюкозы в крови с возможностью введения инсулина Accu-Chek Combo.

Региональный рынок портативных глюкометров представлен в основном приборами указанных фирм лидеров. Отметим, что детям и подросткам больным СД ежемесячно выдаются тест-полоски к глюкометрам, такие как One Touch Ultra, Accu-Chek Performa и в 2016 году к прибору Сателлит.

Принципиально новым и прогрессивным шагом в лечении диабета стали аппараты для непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) –инсулиновые помпы. Ряд исследований подтвердил высокую эффективность терапии диабета посредством НПИИ инсулиновой помпой, позволяющей достигнуть оптимального уровня компенсации СД, предотвратить раннее развитие осложнений и обеспечить лучшую социальную адаптацию детей.[4]

Анализ отечественного сегмента устройств для подкожного введения инсулина по данным ГРМО 2015 года показал, что современный рынок представлен приборами исключительно зарубежных производителей (100%). В РФ зарегистрировано 13 моделей инсулиновых помп с принадлежностями от 4 фирм производителей: MedtronicMiniMed (США) – 6 моделей, Roche (Германия) – 4 модели, SOOIL (Корея) – 2 модели, Johnson & Johnson (США) – 1 модель.

В Смоленской области около 15% всех больных СД детей использует в терапии инсулиновую помпу, однако большинство детей инсулин вводит с помощью шприц-ручек. Ни один пациент не использует шприцы для ввода инсулина. В ходе исследования установлено, что пациенты ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница в 79,1% случаев используют помпу модели MiniMed paradigm MMT-715, в 12,5% случаев модель MiniMed Paradigm REAL-Time MMT-722 , и по 4,2 % MiniMed Paradigm Veo MMT-754 и Accu-Chek Spirit Combo.

Выводы

В настоящее время препараты инсулина и медицинские изделия, разрешенные к применению в РФ, производятся преимущественно за рубежом. Учитывая чрезвычайную значимость непрерывной медикаментозной терапии сахарного диабета, представленные данные показывают, что в настоящее время в России необходимо принятие реальных мер, направленных на разработку, испытание и внедрение в клиническую практику собственных эффективных противодиабетических средств, а также приборов для контроля гликемии и средств введения инсулинов. Наличие данных аспектов позволит оптимизировать обеспечение пациентов фармацевтическими товарами и в течение длительного времени сохранить трудоспособность больных, улучшить качество их жизни, отдалить сроки наступления инвалидизации, что, несомненно, помимо социального, будет иметь также и экономическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии.– 2015. – №1, вып. 2. – С.105.

2. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы // Сахарный диабет.– 2014.– №3 – С. 5-16.

3. Об организации работы по формированию Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи. Приказ Министерства здравоохранения и соц. развития РФ №93 от 15 февраля 2006 г.

4. Таранушенко Т.Е., Панфилова В.Н., Терентьева О.А., и др. Опыт помповой инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом в Красноярском крае // Сахарный диабет. – Т. 15. – №4 – С. 46-60.

5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под редакцией И.И. Дедова и В.А. Петерковой – М.: Практика, 2014. – 442 с.
6. http://grls.rosminzdrav.ru
7. http://infogost.com

SUMMARY

THE ANALYSIS OF THE MEDICAL SEGMENT OF THE PREPARATIONS AND MEDICAL PRODUCTS APPLIED IN THE THERAPY OF DIABETES of CHILDREN AND TEENAGERS

Leonova K.D., lecturer at the chair of management and economy of pharmacy in SEI VPO SGMU (competitor of an academic degree)
Smolensk state medical university;
214019, Smolensk, Krupskaya St., 28, Russian Federation

The conducted research allowed to receive the multiaspect characteristic of the market segment of the medicines and medical products applied in therapy of diabetes of children and teenagers. The characteristic of a target segment gives a chance to establish the level of introduction of the technologies used for treatment of patients with a concrete pathology, the parameters of the characteristic can be used for the organization of purchases and formation of an assortment portfolio of hospital drugstores.

***Keywords**:* diabetes, analysis of market segment.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakov M. V. Algorithms of specialized medical care by sick diabetes//endocrinology Problems. – 2015. – №. 1, вып. 2. – P. 105.
2. Kalashnikova M. F., Suntsov Yu.I., Belousov D.Yu., Kantemirova M. A. The analysis of epidemiological indicators of diabetes 2 types among adult population of the city of Moscow//Diabetes. – 2014. – No. 3 – P. 5-16.
3. About the organization of work on formation of the List of the medicines provided according to recipes of the doctor (paramedic) when rendering additional free medical care to the separate categories of citizens having the right to the state social help. Order of Ministry of Health and social. developments of the Russian Federation №. 93 of February 15, 2006.
4. Taranushenko T.E., Panfilov V. N., Terentyev O. A., etc. Experience of a pompovy insulinoterapiya at children with diabetes in Krasnoyarsk Krai//Diabetes. – T. 15. – №. 4 – P. 46-60.
5. Federal clinical recommendations (protocols) about maintaining children with endocrine diseases / Under I.I. Dedov and V.A. Peterkova's edition – M.: Practice, 2014. – 442 p.
6. http://grls.rosminzdrav.ru
7. http://infogost.com

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОСТУПНОСТИ ИНФОРМАЦИИ О ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ НА УРОВНЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Лесонен А.С., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Виноградова И.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой
Петрозаводский государственный университет, Медицинский институт,
185035, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, Российская Федерация

E-mail: kuzmanna@mail.ru

По результатам исследования доступности информации о противоаллергических антигистаминных препаратах выявлен недостаточный уровень информированности фармацевтических специалистов о фармакологических свойствах, побочных эффектах и лекарственных взаимодействиях.

Ключевые слова: *антигистаминные препараты, доступность информации, анкетирование фармацевтических специалистов.*

В настоящее время глобальной проблемой во многих странах является рост числа аллергических заболеваний. По статистике данной патологии подвержена 1/5 часть населения; число заболевших увеличивается ежегодно [5]. Основной группой лекарственных препаратов (ЛП) для лечения аллергии, являются антигистаминные лекарственные препараты (АГЛП), рынок которых насыщен большим количеством торговых наименований [4].

Доступность информации о применении АГЛП на уровне фармацевтических специалистов является важной частью оценки доступности препаратов для населения, поскольку потребители принимают решения о приобретении ЛП не только пассивным образом (рецепт врача), но и на основании приобретенной ими информации в аптечной организации [1,3].

Экспериментальная часть

Объект исследования – 126 анкет фармацевтических специалистов аптечных сетей г. Петрозаводска. Статистическая обработка данных включала расчет коэффициента Крамера с целью определения степени взаимосвязи переменных при установлении статистически значимой связи между признаками ($p<0,05$). При значении коэффициента Крамера<0,25 степень взаимосвязи была оценена как очень слабая; при значении 0,5–0,25 – слабая; 0,8–0,5 – достаточно тесная; 1–0,8 – очень тесная [2].

В результате выявлено, что большинство опрошенных имеют высшее фармацевтическое образование (65,9%) и работают за первым столом (76,4%). Атрибутивными признаками при рекомендации АГЛП являются: клиническая эффективность (84,9%); продолжительность действия (79,4%); безопасность применения и наименьшее количество побочных эффектов (68,3%). Настораживает факт, что в атрибутивных признаках присутствуют коммерческие цели: цена (40,5%) и участие ЛП в акции (8,7%), что снижает доступность ЛП для потребителей. Для 36,5% – важна репутация фирмы-производителя. При определении корреляционного отношения между критериями АГЛП, стажем работы, специальностью и должностью установлено, что фармацевтические специалисты с высшим образованием чаще ориентируются на репутацию фирмы-производителя ($p<0,05$) и свой личный опыт ($p<0,05$). При оценке степени взаимосвязи путем расчета критерия Крамера зависимость является очень слабой ($К_{крамера}<0,25$). Фармацевтические специалисты со стажем работы 1–5 лет чаще ориентируются на личный опыт при рекомендации АГЛП ($p<0,05$; $К_{крамера}<0,5$). Источниками информации при рекомендации АГЛП по результатам опроса являются: личный опыт (33,3%); инструкция по применению (31%); реклама в средствах массовой информации (11,9%); информация от медицинского представителя (8,7%). При определении уровня информированности фармацевтических специалистов о поколениях АГЛП выявлено, что 15,9% опрошенных не знают классификации по поколениям. Более половины респондентов знают, что Диазолин (70,6%), Димедрол (76,2%), Тавегил (74,6%), Супрастин (74,6%) и Фенкарол (51,6%) относятся к I поколению АГЛП. По результатам исследования 21% респондентов, отметивших критерий безопасности, не знают, что наиболее востребованный на отечественном фармацевтическом рынке Супрастин относится к I поколению АГЛП. Основным показанием к применению АГЛП I поколения по результатам опроса являются аллергические заболевания (84,9%), также были отмечены бессонница (44,4%); расстройства вестибулярного аппарата (35,7%); простудные заболевания (29,4%) и рвота беременных (18,3%). По мнению 72,2% респондентов АГЛП I поколения эффективны при нарушениях сна; простудных заболеваниях (48,4%) и как ЛП, подавляющие кашель (10,3%). При ответе на вопрос включения АГЛП в комплексную терапию: 48,4% опрошенных считают, что данные ЛП должны применяться с противопростудными средствами; 33,3% – при лечении антибиотиками; 9,5% – не включают АГЛП в комплексную терапию. Основными преимуществами АГЛП II поколения фармацевтическими специалистами были отмечены: отсутствие седации в терапевтических дозах (76,2%); большая длительность действия (75,4%); высокая специфичность и сродство к H_1-рецепторам (49,2%); отсутствие снижения биодоступности от приема пищи (38,9%); отсутствие привыкания (38,9%). Преимуществами АГЛП III поколения были: отсутствие седативного эффекта (77,8%) и возможность применения 1 раз в сутки (75,4%). Дополнительные противоаллергические эффекты отметили 27% респондентов. Препараты, которые можно назначать в период беременности, только 22,2%

респондента правильно отметили Лоратадин и 5,6% – Клемастин. Препарат II поколения Цетиризин, относящийся к категории В, не выбрал ни один фармацевтический специалист. АГЛП, которые можно принимать при нарушении функции печени, 37,3% опрошенных правильно отметили Фексофенадин и 46% – Цетиризин. Среди побочных эффектов были отмечены: нарушение координации движений, концентрации внимания и атаксия (72,2%); сухость во рту; местное анестезирующее действие (69%); головокружение; головные боли (60,3%); нарушения функций желудочно-кишечного тракта (58%); периферическая вазодилатация при парентеральном введении (25,8%); бронхоспазм (9,5%). Среди побочных эффектов при нарушении метаболизма некоторых АГЛП II поколения ферментами печени фармацевтические специалисты отметили: кардиотоксический (60,3%); гипотензивный (9,5%); бронходилатирующий (7,9%) и вазодилатирующий (4,8%). Противопоказаниями к назначению АГЛП I поколения согласно опросу являются: работа, требующая внимания (84,9%); задержка мочеиспускания (53,2%); аденома предстательной железы (51,6%); бронхиальная астма (49,2%); язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с явлениями стенозирования привратника (47,6%); сердечнососудистые заболевания (44,4%). На вопрос о фармакологической несовместимости АГЛП I поколения с ЛП других групп были отмечены: ингибиторы МАО (60,3%); трициклические антидепрессанты (58%); нейролептики (49,2%); холинолитики (32,5%); противосудорожные (30,2%) и противокашлевые ЛП (4%).

Выводы

Выявлена необходимость в повышении информированности фармацевтических специалистов о фармакологических свойствах, побочных эффектах, противопоказаниях и лекарственных взаимодействиях АГЛП с целью повышения доступности лекарственной помощи пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрецептурный отпуск и самолечение / Л.Б. Оконенко, Г.А. Антропова, Е.С. Егорова, Г.Г. Брыжахин // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2009. – № 4. – С. 42-46.

2. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58-68.

3. Джакубекова А.У. Проблема информирования пациентов по рациональному использованию лекарственных средств // Качественная клиническая практика. Фармакоэпидимиология. – 2015. – №1. – С. 87-91.

4. Лесонен А.С. Маркетинговые исследования рынка противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов / А.С. Лесонен, Е.Е. Лоскутова, И.А. Виноградова // Ученые записки ПетрГУ. Естественные и технические науки. – 2014. – №6 (143). – С. 58-61.

5. Фармакологическая и токсикологическая характеристика антигистаминных препаратов на примере цетиризина / Н.А. Писарева, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, М.Ю. Новикова, В.Е. Левченко, Д.В. Волков, Д.А. Фадеева, Л.В. Тиарева // Научные ведомости Белгородского университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2013. – № 25. – С.10-13.

SUMMARY

A STUDY OF THE AVAILABILITY OF INFORMATION ABOUT ANTI-ALLERGIC ANTIHISTAMINE MEDICATIONS ON THE LEVEL PHARMACISTS

Lesonen A.S., graduate 3 year

FBSEI Petrozavodsk State University, Institute of Medicine;

Petrozavodsk, 185035, Lenin avenue, 33, Russian Federation

The results of the study of information on anti-allergic antihistamine medications revealed the insufficient level of awareness among pharmacists about the pharmacological properties, side effects and drug interactions.

Keywords: antihistamines, availability of information, survey of pharmacists.

REFERENCES

1. Over-the-counter drugs and self-medication / L.B. Okonenko, G.A. Antropova, E.S. Egorova, G.G. Bryzhahin // Bulletin of PFUR. Series Medicine. – 2009. – № 4. – P. 42-46.

2. Grzybowski A.M. Analysis of nominal data (independent observations) // Human Ecology. – 2008. – № 6. – P. 58-68.

3. Dzhakubekova A.U. The problem of informing patients on rational drug use // Qualitative clinical practice. Pharmacoepidemiology. – 2015. – №1. – P. 87-91.

4. Lesonen A.S. Market research anti-allergic antihistamine medications / A.S. Lesonen, E.E. Loskutova, I.A. Vinogradova // Proceedings Petrozavodsk state University. Social sciences and humanities. – 2014. – №6 (143). – P. 58-61.

5. Pharmacological and toxicological characteristics of antihistamines for example cetirizine / N.A. Pisareva, O.O. Novikov, D.I. Pisarev, M.U. Novikova, E.V. Levchenko, D.V. Volkov, D.A. Fadeev, V.L. Tureva // Belgorod state University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy. – 2013. – № 25. – P.10-13.

ОСОБЕННОСТИ БИЗНЕС-ПЛАНИРОВАНИЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВ

Мартюшева И.А., магистр 1 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.**, д.фарм.наук, канд.экон.наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: irinna510@mail.ru

В статье проанализирована динамика развития фармацевтического рынка России, его важнейшие особенности, такие, как: объем роста рынка, региональное распределение, импортозависимость, которые необходимо учитывать при бизнес-планировании производства лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *российский фармацевтический рынок, импортозависимость, государственное регулирование ценообразования, инвестиции, инновации.*

«Фармрынок РФ за последние несколько лет вырос в 12 раз, мировой – в 3 раза, а Европы – в 2 раза за тот же период. Рынок России занимает 8 место в рейтинге самых крупных рынков мира, а по приросту Россия на 3 месте в мире» [1]. Видно, что производство лекарств – довольно выгодный бизнес, но в тоже время имеющийо определенные рискии и «подводные камни». На вопрос, почему так сложно открыть свой небольшой фармацевтический бизнес в России, все эксперты отвечают одинаково: слишком велики первоначальные вложения и нет никакой гарантии, что удастся выйти победителем из жесткой конкурентной борьбы с большими компаниями. Рассмотрим основные особенности российской фармотрасли, которые обязательно необходимо учитывать при разработке плана производства лекарств.

Сам продукт. Лекарства – специфичный продукт, который потребители не склонны покупать про запас (за исключением очень ограниченного круга препаратов вроде зеленки, бинтов, пластыря). Некоторые важнейшие отличия от других товаров:

• Потребитель не сам принимает решение о покупке лекарства (по крайней мере в отношении важных рецептурных препаратов).

• Ни врач, принимающий такое решение, ни потребитель, не могут самостоятельно оценить качество препаратов.

• Врач, принимающий решение о покупке лекарства, не оплачивает его.

• При повышении цен на лекарственном рынке спрос снижается слабо.

Высокие этические стандарты. Вред от неправильного информирования потребителей о свойствах того или иного лекарства несравнимо более сильный, чем в случае с большинством товаров широкого потребления [2]. Как правило, к лекарствам неприменимы обычные способы разрешения конфликтов, возникающих в результате реализации дефектной продукции, например, гарантийный ремонт, обмен, возврат, реализация по сниженным ценам и т.п. И производитель, и потребитель заинтересованы в минимуме некачественных лекарств. Следовательно, проверка качества готовой продукции, хотя и необходима, играет здесь значительно меньшую роль, чем в других отраслях (к сожалению, этот факт еще не осознан большинством российских специалистов). Отсюда в мировой практике утвердились особые подходы к сертификации лекарственной

продукции [3]. Также лекарствам свойственен международный характер потребления, в связи с чем их производство интернационализировано. Лекарства можно считать одним из самых «международных» товаров: они преодолевают национальные границы почти так же легко, как и болезни, для лечения которых они предназначены. Производитель лекарства должен понимать, что среди других товаров его продукция как нельзя больше должна быть качественной. Если для производства пищевой или химической продукции достаточно провести ряд химических, микробиологических проверок, то здесь контроль гораздо шире. Необходимы клинические испытания, указание побочных эффектов, противопоказания к применению. Кроме того, в качественный контроль входит контроль за определением типа препарата (рецептурный или безрецептурный), а также контроль за теневым рынком производства и сбыта ЛС [4].

Участники отрасли. На пути к конечному потребителю мнение о продукте формируют в первую очередь провизоры и врачи. Как показывает большинство маркетинговых исследований, рекомендации врачей играют определяющую роль в выборе покупателем препарата [2]. Решение такой проблемы регламентирует закон N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», запрещающий прямой визит медицинских представителей к руководителям медицинских учреждений и рядовым медицинским работникам, «одаривание» их подарками, заключение договоров и тп. За нарушения требований несут ответственность не только работники фармацевтических компаний и их представители, но и руководители аптечных и медицинских организаций. Участники отрасли – люди как минимум со средним профессиональным и высшим образованием. Спрос на квалифицированных рабочих необходим на всех этапах организации производства, начиная от проектирования завода до маркировки и упаковки лекарственных препаратов. Стандарт для специалиста в области управления фармдеятельностью и контроля качества лекарственных средств (проще говоря, для руководителя аптеки) разработан «Аптечной гильдией» и Российским союзом промышленников и предпринимателей. Внесённые в мае 2015 года изменения в Трудовой кодекс сделали стандарты обязательными в тех сферах, где требования к квалификации сотрудников устанавливает закон. Отечественная фармация профессиональных стандартов пока не знает. Их роль выполняет ряд приказов Минздрава, описывающих, каким должен быть фармспециалист.

Импортозависимость. С позиции национальной безопасности страна стала зависимой от иностранных поставщиков фармацевтических субстанций. «В настоящий момент в России более 30 предприятий-производителей фармацевтической продукции ориентируются именно на производство субстанций для фармацевтического рынка. Сегодня наши компании могут синтезировать субстанции препаратов-аналогов дорогостоящих блокбастеров. В частности, в рамках Госпрограммы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы было выведено на рынок 13 лекарственных препаратов, 10 из которых производятся в России из собственной субстанции. Объем продаж указанных препаратов в 2014 г. составил 8,4 млрд рублей» [5]. Формулой успешного фармацевтического бизнеса является фармацевтическая субстанция, проданная по высокой цене в виде нового брендированного препарата. Более 70% реализуемых на территории РФ лекарственных средств и фармацевт субстанций в стоимостном выражении иностранные. Если говорить о количественном выражении, это около 40% [6].

Рекламное продвижение. С точки зрения интернет-маркетинга фармацевтика считается одной из самых проблемных областей: мало того, что слишком высока конкуренция между производителями и поставщиками медуслуг, так еще и множество законодательных ограничений в России препятствуют продвижению сегмента привычными путями. На сегодняшний день затраты на маркетинг и продвижение составляют от 15 до 20% объема фармрынка России. Закон «О рекламе» для фармпрепаратов и услуг ужесточает производителей: запрещают рекламу рецептурных препаратов, ограничивают продвижение безрецептурных (запрет на использование в кадре врачей, апеллирование только к официально подтвержденным результатам эффективности лекарств и т. д.) [7]. Планируется внедрение регулирования рынка интернет-рекламы, которой пользуются для продвижения и фармкомпании.

Регулирование со стороны государства. 95% всей сферы здравоохранения находится в госсобственности, и это порождает зависимость завода, выпускающего продукцию, от заказов, необходимых государству. Государство контролирует не только качество лекарств, но и их ценовую доступность. Цены на лекарства, входящие в перечень Жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП), подлежат обязательной государственной регистрации. Производители должны зарегистрировать в конце текущего года цены на лекарство на следующий год, в противном случае им грозят санкции на оборот данного лекарственного препарата. Все фармпредприятия России должны перейти на международные

стандарты GMP[1] с целью обеспечения гарантий качества лекарственных средств [8].Суть правил GMP довольно проста и состоит в том, выполнять всё согласно нормативной документации, использовать только качественные сырье и материалы, применять современное оборудование, обученный персонал. GMP-система на фармпроизводстве предполагает разработку специального раздела бизнес-плана, в котором точно учитываются затраты и экономический эффект от внедрения GMP. Проблемой при составлении этого раздела бизнес-плана является выделение затрат именно на обеспечение качества продукции, поскольку нет надежных оснований для выделения из общих затрат на производство продукции затрат на обеспечение ее качества, т.е. все затраты по существу являются затратами на качество [9].

Инвестиции. Для модернизации существующих линий необходимы весьма значительные инвестиции, источников которых в настоящее время не видно. Основная масса накопленных инвестиций концентрируется в обрабатывающей промышленности, связанной с переработкой сырья [10]. Это – металлургия, пищевая промышленность, обработка древесины, производство нефтепродуктов. Это перспективное направление в современных условиях российской экономики, именно в этих отраслях реализуются наибольшее число инвестиционных проектов. У таких отраслей – быстрая оборачиваемость капитала, что связано с краткосрочными интересами иностранных вкладчиков. Отрасли, ориентирующиеся на внутренний рынок, привлекают значительно меньше инвестиций. (Исключение – торговля и пищевая промышленность, где спрос на продукцию практически гарантирован). Химическое, фармацевтическое производство, находится далеко не на 1-м месте. Следует также учитывать, что распределение прямых иностранных инвестиций является неравномерным по регионам. Неравномерная структура характерна высокой степенью концентрации в крупных центрах с развитой инфраструктурой и сравнительно высокой платежеспособностью населения (Москва и Московская область, Санкт-Петербург), а также в регионах с высокой плотностью сырьевых регионов – Тюменская область, Красноярский край, Республика Саха, Челябинская, Омская, Иркутская области. Поэтому территориальное расположение предприятия всё же будет играть существенную роль для начинающего предпринимателя.

Необходимость инноваций. Самая большая проблема российской фармацевтической отрасли – это практически полное отсутствие новых инновационных разработок. А они необходимы, ведь лекарство – это специфический наукоемкий продукт. Его жизненный цикл зависит от инновационных разработок, формирования и динамики развития доказательной базы, от сбалансированности государственной регуляторной системы. Подавляющее большинство малых предпринимателей только разрабатывают формулу лекарств, после чего продают ее крупным фармацевтическим компаниям, имеющим деньги и оборудование для испытаний и производства. Дело не в отсутствии патриотизма. Ведь препарат придется испытывать, тратя большие деньги, а потом за еще большие деньги выводить на рынок, занятый качественными импортными лекарствами или недорогими дженериками. А между тем, переход российской фармацевтической промышленности на инновационную модель развития – основная цель государственной политики Российской Федерации по развитию национальной фармацевтической промышленности на период до 2020 года [8]. Инновационную деятельность можно сравнить с командным видом спорта. Чтобы правильно развивать бизнес, связанный с инновациями в фармотрасли, надо оперативно реагировать на изменения на рынке, понимать суть изменений в системе здравоохранения, быть в состоянии оценить новые подходы в диагностике и лечении заболеваний.

Охрана интеллектуальной собственности. Длительность процесса разработки и внедрения препарата в производство (до 10-15 лет) заставляет разработчиков инновационной продукции «защищаться» патентами и торговыми марками. Истечение срока действия патента на препарат для производителя приводит к значительному снижению их прибыли. В то же время страховым компаниям, чтобы снизить свои издержки, выгодно продвижение непатентованных препаратов (дженериков). Фармкомпании создали сравнительно новую категорию препаратов брендированные дженерики. Производитель оригинального лекарственного средства предоставляет дженериковой компании лицензию на производство точной копии своего продукта. Таким образом, он сохраняет хотя бы часть прибыли. По словам врачей, брендированные дженерики не отличаются перед обычными непатентованными препаратами, их использование свидетельствует только о приверженности к бренду, но не влияет на качество лечения [11].

Вывод

Производство лекарственного средства кажется благородным делом: продвинуть уникальный препарат, спасти чью-то жизнь. Но в реальности не все фармацевтические компании придерживаются такой

гуманной миссии, и, к сожалению, для некоторых производителей производство лекарств – всего лишь чистый бизнес, приносящий огромную прибыль

ЛИТЕРАТУРА

1. Таблетки сметают границы // Российская газета. 20.05.2014 // http://www.rg.ru/2014/05/20/lekarstva.html

2. Маркетинг в помощь производителям лекарств // Провизор. Выпуск № 16, 2008 г. // http://www.provisor.com.ua

3. А.П. Мерешковский Особенности фармацевтической отрасли URL: http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/601 (дата обращения 30.01.2016).

4. Л.А. Воронина //Финансы и кредит. Выпуск №4, 2008 г. – 3 с.

5. Сергей Цыб. Не все фармсубстанции целесообразно производить в России // Фармацевтический вестник // 21.05.2015.

6. Таможня в услоиях законодательства РФ и стран ЕАЭС URL:http://mosapteki.ru/material/tamozhnya-v-usloviyax-zakonodatelstva-rf-i-stran-eaes-6369 (дата обращения 30.01.2016)

7. Федеральный закон от 13.03.2006 N 38-ФЗ (ред. от 08.03.2015) "О рекламе" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.10.2015) – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968/ (дата обращения 21.01.2016).

8. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (утв. постановлением Правительства РФ от 17 февраля 2011 г. № 91). – URL: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12083677/ (дата обращения 21.01.2016).

9. Лин А.А., Соколова С.В. Фармацевтический рынок: фундаментальные особенности. – Статья 1, ч.1 // Проблемы современной экономики. – 2012. – №2. – с. 3.

10. Инвестиции в России. Статистический сборник – М.:Росстат, 2015г. – С. 66-67.

11. Патентная диалектика мировой фармотрасли // Фармацевтический вестник, февраль, 2008 № 6. – URL: http://www.pharmvestnik.ru/publs/staryj-arxiv-gazety/patentnaja-dialektika-mirovoj-farmotrasli.html#.VqjwcG3p1DR (дата обращения 30.01.2016).

Сноски

1. Стандарт GMP («Good Manufacturing Practice», Надлежащая производственная практика) – система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов.

SUMMARY

FEATURES OF BUSINESS PLANNING IN THE PRODUCTION OF MEDICINES

Martyusheva I.A., 1th year master
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the article are analyzed dynamics of development of Russian pharmaceutical market. The most important features, as volume growth of the market, regional distribution, import dependence? We should to consider when planning business of the production of drugs.

Keywords: Russian pharmaceutical market, import dependence, state regulation, investment, innovation.

REFERENCES

1. Pill sweep away the border // Russian newspaper. 20.05.2014 // http://www.rg.ru/2014/05/20/lekarstva.html

2. Marketing to help the manufacturers of drugs / Pharmacist. Issue No. 16, 2008. //http://www.provisor.com.ua/.

3. A. P. Maraskovsky Features of the pharmaceutical industry URL: http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/601/.

4. L. A. Voronin //Finance and credit. Issue №4, 2008. – 3 C.

5. Sergey Tsyb Not all pharmaceutical substances should be manufactured in Russia // Pharmaceutical Bulletin // 21.05.2015.

6. Custom playah in the legislation of the Russian Federation and the EEU URL:http://mosapteki.EN/material/tamozhnya-v-usloviyax-zakonodatelstva-rf-i-stran-eaes-6369/.

7. the Federal law from 13.03.2006 N 38-FZ (as amended on 08.03.2015) "On advertising" (as amended. and EXT., Preface. in force as from 01.10.2015) – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58968/.

8. the Federal target program "Development of pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period till 2020 and the further prospect" (appr. the resolution of the Government of the Russian Federation of 17 February 2011 No. 91). – URL: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12083677/

9. Lin A. A., Sokolova S. V. Pharmaceutical market: fundamental specificities. – Article 1, part 1 // Problems of modern economy. – 2012. – No. 2. – C. 3.

10. Investments in Russia. Statistical book – M.:Rosstat, 2015. – Page. 66-67.

11. Patent dialectics of the world pharmaceutical industry // Pharmaceutical Bulletin, February, 2008 No. 6. – URL: http://www.pharmvestnik.ru/publs/staryj-arxiv-gazety/patentnaja-dialektika-mirovoj-farmotrasli.html#.VqjwcG3p1DR/.

СКИДКИ, ПРЕДЛАГАЕМЫЕ СУБЪЕКТАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Оборотистова М.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Марченко Н. В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* Oborotistova.Mariya@pharminnothech.com

Цель любой предпринимательской деятельности – получение максимальной прибыли и фармацевтический бизнес – не исключение. Для этого не всегда нужно увеличивать цену на товары или услуги. Система карт – самый очевидный способ привлечения лояльных клиентов.

Ключевые слова: *скидки, классификация скидок, эффективность скидок.*

Практически у каждой сетевой или частной аптеки есть своя дисконтно-бонусная система. Какой бы скромной ни были скидка или начисленный бонус, у покупателя всегда будет выбор. А это уже большой плюс сам по себе, ведь способы поощрения лояльных клиентов у аптечных сетей ограничены из-за высоких закупочных цен на лекарства.

Перечислим принципы применения скидок, выполнение которых должно обеспечивать эффективность всей системы.

Во-первых, применение системы скидок должно привести к положительному экономическому эффекту. То есть скидки не должны восприниматься как неизбежное зло, с которым приходится мириться компании. Напротив, они должны служить, по крайней мере, сохранению уровня прибыльности, а лучше – его повышению.

Во-вторых, предоставляемая скидка должна вызывать у покупателя реальный интерес и стремление к выполнению оговоренных условий.

В-третьих, система скидок должна быть проста и понятна клиентам и сотрудникам компании. Наличие в одной системе одновременно большого количества разных видов скидок может создать путаницу и непонимание у покупателя и значительно затруднить работу отдела продаж.

Классификация скидок

Скидка от дистрибьютора.

- за выполнение планового объема – 3 %;
- за своевременную оплату – 3 %;
- за выбранную линейку – 2 %.

Таким образом, при выполнении всех условий клиент получает общую скидку 8 %.

Таким образом, компания устанавливает для клиента такие условия, выполнение которых интересно для клиента и выгодно для компании. И наоборот, возможно установление наценок на условиях, которые невыгодны компании.

Скидки для потребителей

• Сегментные. Суть их сводится к тому, что скидка полагается какому-то определенному кругу лиц или социальной группе. Это могут быть школьники, пенсионеры, представители каких-то организаций и учреждений. Таким образом, деление здесь идет на основе статусов и социальных ролей.

• Временные. Временные скидки связаны со спецификой их предоставления в какой-то определенный и оговоренный ранее временной интервал. Это может быть время суток, время года, праздничные даты и т.п.

Если компания целенаправленно готовится к повышению покупательной активности, иногда применяются праздничные скидки, основная цель которых – оживление торговли и привлечение клиента именно в свою аптеку в период заранее прогнозируемого повышения покупательной активности.

• Спасающие от издержек. Другим видом являются скидки для избавления от товара, основная задача которых – стимулировать спрос для ликвидации остатков. Если компании не удалось продать все товары, имеющие сезонный спрос в период пика продаж, то у нее есть две возможности: хранить эти остатки до следующего сезона или предоставить скидки для возможной ликвидации остатков. Поэтому экономической оценкой для расчета таких скидок является оценка затрат на хранение продукции. При этом следует учесть как прямые затраты (в основном использование занимаемых площадей), так и косвенные (риски физического и морального старения товара, потеря товарного вида и т. д.). Таким образом, если затраты на хранение товара велики, а рассчитанная скидка действительно способна привлечь достаточное число покупателей, то применение такого вида скидок целесообразно.

• Накопительная система скидок. После того как компании удалось привлечь новых покупателей, следующей задачей является удержание их – формирование таких условий, при которых клиент, сделавший первую покупку, будет заинтересован приобретать товар у данной аптеки и в дальнейшем. Такую задачу довольно успешно можно решить, используя систему накопительных скидок: они должны быть существенны для покупателя и должны превышать затраты на переключение при обращении его в другую компанию.

Вывод

Предоставление компанией скидок свидетельствует об ее финансовой стабильности и устойчивости. Благодаря скидкам предприниматели может рассчитывать на своевременную оплату счетов и это позволяет осуществлять необходимые закупки товаров и улучшать финансовое состояние компании. Система скидок должна быть выгодна и продавцу, и покупателю. Только в этом случае возможно развитие и укрепление долгосрочных взаимоотношений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильяшенко В.В. Микроэкономика: учебник. – М.: КНОРУС, 2012. – 288 с.

2. Абрамова Н.А. Как рассчитать экономическую эффективность скидки // Планово-экономический отдел – 2011. – №3. – С. 68-75.

3. Гурьев Д.В. Экономическая эффективность скидок // Sales business – 2005. – №12. – С. 23-35.

4. Крутякова Т.В. Продажа товаров со скидкой // Налоговые известия Московского региона – 2004. – №6. – С. 12-15.

5. Медведев А.Н. Что же такое скидка? // Финансовые и бухгалтерские консультации – 2008. – №10. – С. 15-19.

SUMMARY

DISCOUNTS OFFERED BY THE SUBJECTS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET

Oborotistova M.A., 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The purpose of any business – maximum profit and the pharmaceutical business – is no exception. You do not always need to increase the price of goods or services. Discounts – the most obvious way to attract loyal customers.

***Keywords**:* discount, classification of discounts, rebates efficiency.

REFERENCES

1. Il'yashenko V.V. Microeconomics: a textbook. – M.: KNORUS, 2012. – 288 S.
2. Abramov N.A. How to calculate the cost-effectiveness of discounts // Planning and Economic Department – 2011. – №3. – P. 68 – 75.
3. Gur'ev D.V. Economic efficiency rebates // Sales business – 2005. – №12. – P. 23-35.
4. Krutyakova T.V. Sale of goods at a discount // Tax News Moscow region – 2004. – №6. – P. 12-15.
5. Medvedev A.N. What is the discount? // Financial and accounting consulting – 2008. – №10. – P. 15-19.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМ И ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА СУДАНА

Осама Абузаид Мохамед Нур Ахмед, асп. 3 года обучения
Руководитель: **Евтушенко Е.Н.,** докт. фарм. наук, проф.
Национальный фармацевтический университет,
61168, Харьков, ул. Блюхера, д. 4, Украина

***E-mail**:* evtyshenkolena@rambler.ru

В статье представлены результаты маркетингового анализа фармацевтического рынка Судана. Авторами проведен анализ макроэкономических показателей, влияющих на уровень доступности фармацевтической помощи, оказанной населению. В результате проведенных исследований обозначены направления дальнейшего развития системы фармацевтического обеспечения населения в направлении построения рациональных моделей обслуживания населения в здравоохранении.

Ключевые слова: *маркетинговый анализ, мировой фармацевтический рынок, система фармацевтического обеспечения населения, фармацевтический рынок Судана.*

Важной макроэкономической структурой, эффективность функционирования которой обусловливает социальную стабильность в обществе любой страны, является фармацевтический рынок (ФР). Судан с декабря 2013 г. находится в состоянии военного конфликта на юге страны. В информационном пространстве отсутствуют работы, в которых рассматриваются проблемы ФР, фармацевтического обеспечения населения стран, находящихся в состоянии локального военного конфликта и, как следствие, глубокого политического и социально-экономического кризиса.

Целью исследования являлось определение проблем и тенденций развития ФР Судана как страны, которая на протяжении последних лет пытается преодолеть последствия политического и экономического кризиса и построить социально ориентированную модель государства.

Объектом исследования стала информационная база, которая представлена в свободном доступе на сайтах ВОЗ, субъектов национального ФР Судана, а также на официальных сайтах государственных структур, функционирующих в системе здравоохранения [1-5].

В исследовании использовались методы маркетингового и экономического анализа, а также исторический, логический, сравнительный методы.

Результаты исследований

Анализ макроэкономических показателей, влияющих на уровень доступности фармацевтической помощи, оказанной населению, показал следующее.

В течение 2006-2013 гг. показатель расходов, направленных на удовлетворение потребностей населения в медицинской и фармацевтической помощи, колебался в диапазоне значений от 54,49 (в 2009 г.) до 120,55 долл. США / душу населения (2011 г.). По сравнению с предыдущим годом в 2009, 2012 гг. наблюдалось снижение значения данного показателя на 3,8% и 6,0% соответственно, а в 2007, 2008, 2010, 2011 гг. – увеличение. В целом, с 2006 по 2013 гг. показатель расходов на здравоохранение и фармацевтическое обеспечение, приходящихся на душу населения (нас.) вырос в 2,11 раза. Наиболее высокий темп прироста имел место в 2007 г. (+ 55,1%), а самой низкий в (+ 0,6%) в 2011 г.

Важным показателем, характеризующим состояние развития ФР, является значение его объема, приходящегося на душу населения в национальной валюте и долларовом выражении. Следует отметить, что в течение 2009-2014 гг. в Судане наблюдалась положительная динамика прироста количества жителей. Так, по состоянию на 01.01.2009 г. в стране насчитывалось 31898,5 тыс. жителей, а в 2014 г. уже 37289,5 тыс. человек (прирост 11,7%). В течение 2009-2014 гг. на фоне сложной динамики изменения ВВП страны, объема ФР в долларах США показатель «объем ФР / душу нас.» характеризовался планомерным увеличением с 15,01 до 85,65 суданских фунта. То есть, данный показатель увеличился практически в 6 раз. Учитывая наличие инфляционных процессов в экономике, более доказательным выглядит анализ вышеупомянутого показателя в долларовом выражении. Динамика изменения объема национального ФР, приходящегося на душу населения в долларах США, соответствует характеру изменений номинального ВВП. В течение 2009-2011 гг. наблюдалось увеличение показателя «объем ФР, долл. США / душу населения» с 6,22 до 8,49 долл. США. В 2013 г. данный показатель уменьшился на 11,31%,а в дальнейшем наблюдалась положительная динамика прироста

(+ 49,0%) с 9,90 в 2013 г. до 14,77 долл. США в 2014 г., несмотря на снижение ВВП страны и его доли, приходящейся на одного жителя страны.

При проведении анализа были рассчитаны также показатели удельного веса стоимости ЛП и товаров аптечного ассортимента на ФР для частных фармацевтических компаний и фармацевтических организаций государственного сектора экономики. Установлено, что доминирующие позиции на национальном ФР занимают частные фармацевтические компании. Так, в течение 2009-2014 гг. они контролировали от 70,87% (2009 г.) до 79,02% (2011 г.) национального ФР. Соответственно на государственный сектор ФР приходилось от 20,98% (2011 г.) до 29,13% (в 2009 г.) объема реализованных товаров на ФР. Среднее значение удельного веса реализуемых ЛП и товаров аптечного ассортимента для частных фармацевтических компаний составляло 73,75%, а для государственных структур 26,25%. В условиях крайне нестабильной политической и социально-экономической ситуации в стране и учитывая тот факт, что частные фармацевтические компании практически на 100,0% занимаются реализацией импортных ЛП, данное положение имеет негативный характер.

К сожалению, Судан относится к странам, которые в фармацевтическом секторе экономики имеют отрицательное внешнеэкономическое сальдо и по некоторым фармакотерапевтическим группам препаратов на 100,0% зависят от импорта и международных благотворительных ресурсов.

Несмотря на комплекс негативных факторов, влияющих на уровень развития экономики страны, национальный ФР развивается и характеризуется положительной динамикой роста в национальной валюте.

Выводы

Государственные органы Судана должны разработать комплекс мер, направленных, во-первых, на внедрение механизмов реимбурсации стоимости потребления ЛП, особенно по группам, используемым в лечении инфекционных и социально-угрожающих заболеваний. Во-вторых, необходимо провести инфраструктурную перестройку фармацевтического сектора экономики, ввести программы инвестирования и льготного налогообложения национальных производителей ЛП. В-третьих, должны быть приняты меры по преодолению коррупции в здравоохранении и нецелевого использования финансовых ресурсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annual Health Statistics Reports 2014. Sudan Federal Ministry of Health.

2. National Center for Health Information. [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.sho.gov.sd/controller/knb_documents.php?id=439&lid=1&sm_id=132&mid=110#

3. Health System Financing Review Report 2014. Sudan Federal Ministry of Health. [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.phi.edu.sd/sites/default/files/Health%20System%20Financing%20Review%20Report.2014.pdf

4. Joint Assessment of Sudan National Health Sector Strategic Plan (NHSSP, 2012-2016). [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.sho.gov.sd/controller/knowledge_hub.php?sm_id=132&mid=110&lid=1

5. National Health Research Strategy 2014-2016. Sudan Federal Ministry of Health. [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.fmoh.gov.sd/Research/Document/ST_Plan_En.pdf

6. Progress in the International Health Partnership & Related Initiatives. (2014 Performance Report). Sudan. [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.sho.gov.sd/controller/knowledge_hub.php?sm_id=132&mid=110&lid=1

SUMMARY

RESEARCH PROBLEMS AND TRENDS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET SUDAN

Osama Abuzaid Mohamed Nour Ahmed, 3th year postgraduate
National University of Pharmacy;
4, Blucher St., Kharkov, 61168, Ukraine

The article presents the results of a market analysis of the pharmaceutical market of Sudan. The authors of the analysis of macroeconomic indicators, influencing level of accessibility in the provision of pharmaceutical care to the population. The investigations the authors designated areas for further development of the pharmaceutical provision of the population in the direction of constructing rational models service of the population in health care.

Keywords: marketing analysis, the global pharmaceutical market, the system of pharmaceutical provision of the population, the pharmaceutical market of Sudan.

REFERENCES

1. Annual Health Statistics Reports 2014. Federal Ministry of Health (Sudan).

2. National Center for Health Information. [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.sho.gov.sd/controller/knb_documents.php?id=439&lid=1&sm_id=132&mid=110#

3. Health System Financing Review Report 2014. Sudan Federal Ministry of Health. [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.phi.edu.sd/sites/default/files/Health%20System%20Financing%20Review%20Report.2014.pdf

4. Joint Assessment of Sudan National Health Sector Strategic Plan (NHSSP, 2012-2016). [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.sho.gov.sd/controller/knowledge_hub.php?sm_id=132&mid=110&lid=1

5. National Health Research Strategy 2014-2016. Federal Ministry of Health (Sudan). [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.fmoh.gov.sd/Research/Document/ST_Plan_En.pdf

6. Progress in the International Health Partnership & Related Initiatives. (2014 Performance Report). Sudan. [Электронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.sho.gov.sd/controller/knowledge_hub.php?sm_id=132&mid=110&lid=1

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Равшанова С.Э., соискатель
Руководитель: **Юнусова Х.М.,** док. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбека, д. 45, Республика Узбекистан

E-mail*:* sravshanova@gmail.com

В данном сообщении приведено результаты маркетинговых исследований фармацевтического рынка Республики Узбекистан ненаркотических анальгетических лекарственных форм, а также приведен результаты анализа ассортимента и состояние производство этих препаратов отечественными производителями.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, маркетинг, анализ, маркетинговые исследования, ненаркотические анальгетики.*

В настоящее время фармацевтический рынок Республики Узбекистан характеризуется неуклонным ростом лекарственной номенклатуры. В течение последнего десятилетия произошло значительное рас-

ширение, пополнение и углубление ассортимента всех основных групп медицинских и фармацевтических товаров. Увеличение лекарственной номенклатуры в большой степени связано с регистрацией на фармацевтическом рынке Узбекистана большого количества воспроизведенных препаратов – дженериков зарубежных и отечественных производителей. Это существенно увеличило возможность выбора необходимых лекарственных препаратов с учетом современных подходов к фармакотерапии и потребность пациентов [1]. *Маркетинговая деятельность* как важнейшая функция в сфере предпринимательства должна обеспечивать устойчивое, конкурентоспособное функционирование и развитие того или иного субъекта маркетинговой системы на рынке товаров и услуг с учетом состояния внутренней и внешней среды. В таком толковании маркетинговая деятельность предполагает проведение исследований и разработку на их основе стратегии и программы мероприятий, которые будут использоваться в целях повышения эффективности деятельности организации [2].

Экспериментальная часть

Целью данной работы был маркетинговое изучение фармацевтического рынка Республики Узбекистан, анализ ассортимента и выпуск ненаркотических анальгетиков препаратов отечественными производителями. Объектами исследования явились: Государственный реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения № 19 (2015 г) и электронная база данных «Drug Audit» за 2013-2015гг. Первым этапом наших исследований явились изучение количество ассортиментов ненаркотических анальгетиков в фармацевтическом рынке Республике Узбекистан. Результаты исследования приведены рис.1. Полученные данные показывают, что в ассортименте ненаркотических анальгетиков в рынке находится в большом количестве виде таблетированных лекарственных форм (46,51%). Следующее место принадлежит раствором (18,60%), сиропом (13,95%), порошкам (11,63%), суппозиториям (6,89%) и капсулам (2,33%). Таблетированные лекарственные формы, как известно, по своим преимуществом преобладает других лекарственных форм.

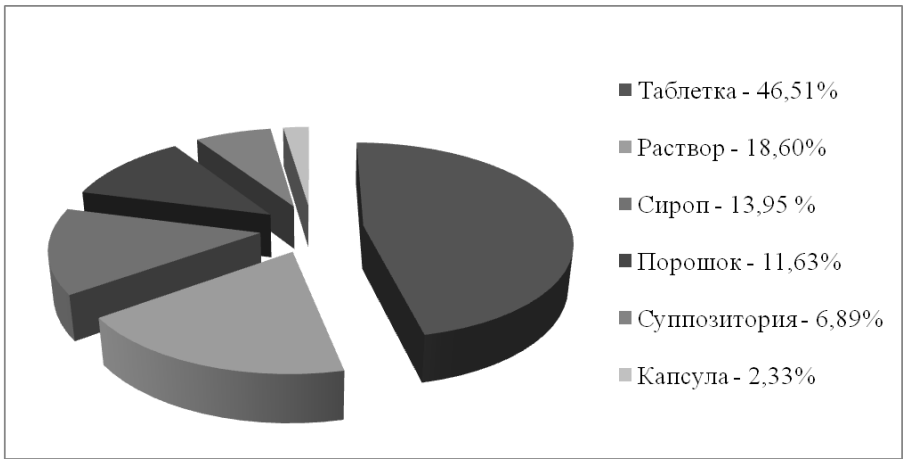


Рис. 1. Количество ассортиментов ненаркотических анальгетиков в фармацевтическом рынке Республике Узбекистан (2013-2015 гг.)

Следующий этап наших исследований посвящались к изучению количественных характеристик производимых местными производителями ненаркотических анальгетиков. Полученные результаты приведены в таблице 1. По приведенным данным можно определить место каждого производителя на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан. По долям ассортименту лекарственных форм выпускаемых местными производителями лидируют фирмы: по таблетированным лекарственным формам – «Remedy Group»СП ООО, «Radiks»ЧНПП, «Узхимфарм»ОАО, «Samo»ООО, «Merrymed Farm»СП, «Nika Pharm»ДХО, «Pharmed Sanoat»ЧП, по выпуску растворов – «Samsun-Tashkent Farm Ltd»СП, «Novopharma plus»СП, по выпуску сиропам – «Remedy Group»СП ООО, «Radiks»ЧНПП, «Torimed pharm» ООО, «Dentafill Plyus»ЧП, «Nobel-Pharmsanoat»ИП, выпуску порокам – «Dentafill Plyus»ЧП, «Nobel-Pharmsanoat»ИП, «Nika Pharm»ДХО, «ATM Pharm»ООО, «Remedy Group»СП ООО, по выпуску капсулам – «Nika Pharm»ДХО.

Таблица 1.

Результаты изучения количественных характеристик производимых местными производителями ненаркотических анальгетиков

Отечественные производители	Лекарственная форма											
	Таблетка		Раствор для инъекций		Сироп		Порошок		Суппозитории ректальные		Капсула	
	число наименований, ед.	уд. вес, %	число наименований, ед.	уд. вес, %	число наименований, ед.	уд. вес, %	число наименований, ед.	уд. вес, %	число наименований, ед.	уд. вес, %	число наименований, ед.	уд. вес, %
Radiks, ЧНПП	2	10	1	12,5	1	16,66	0	0	1	33,33	0	0
Samsun-Tashkent Farm Ltd,СП	0	0	2	25	0	0	0	0	0	0	0	0
Novopharma plus,СП	0	0	2	25	0	0	0	0	0	0	0	0
Узхимфарм,ОАО	2	10	1	12,5	0	0	0	0	0	0	0	0
Merrymed Farm,СП	2	10	1	12,5	0	0	0	0	0	0	0	0
Remedy Group, СП ООО	3	15	0	0	2	33,33	1	20	0	0	0	0
Samo,ООО	2	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Torimed pharm, ООО	0	0	0	0	1	16,66	0	0	1	33,33	0	0
Dentafill Plyus,ЧП	1	5	0	0	1	16,66	1	20	1	33,33	0	0
Nobel-Pharmsanoat, ИП	0	0	0	0	1	16,66	1	20	0	0	0	0
Nika Pharm, ДХО	2	10	0	0	0	0	1	20	0	0	1	100
ATM Pharm, ООО	0	0	0	0	0	0	1	20	0	0	0	0
Gufik Avitsenna, СП	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herbal Pharma, ООО	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Laxisam, ООО	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sharq Darmon, ООО	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pharmed Sanoat, ЧП	2	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Интегра ДД	0	0	1	12,5	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего	20	100	8	100	6	100	5	100	3	100	1	100

Выводы

Таким образом, в данном этапе исследований изучен ассортиментное количество ненаркотических анальгетических препаратов на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан и доля отечественных производителей по выпуску ассортимента этих лекарственных форм. Данные полученные из этих исследований будут учтены в реализации научной работы, т.е. при разработке таблеток этих групп лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Узбекистане, Издание третье. – Т.: ЗАО Астра Фарм Сервис, 2010. – 125 с.

2. И.Н. Кожанова, И.Р. Романова, А.В. Хапалюк, М.Д. Степанова. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: учеб.-метод. пособие – Мн.: БелМАПО, 2006. – 38 с.

SUMMARY

MARKETING ANALYSIS OF RANGE NON-NARCOTIC ANALGESICS IN UZBEKISTAN

Ravshanova S.E., an applicant
Tashkent pharmaceutical institute;
45, Oybek St., Tashkent, 100015, Republic of Uzbekistan

This report presents the results of marketing research of the pharmaceutical market of Uzbekistan non-narcotic analgesic dosage forms, as well as the results of the analysis range and the condition of the production of these products by domestic producers.

***Keywords**:* pharmaceutical market, marketing analysis, market research, non-narcotic analgesics.

REFERENCES

1. Reference Vidal. Medications in Uzbekistan, Third Edition. – TV: Astra Farm Service Company, 2010. – 125 p.
2. I.N.Kozhanova, I.R.Romanova, A.B.Hapalyuk, M.D.Stepanova. Basics pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic analysis of the use of medicines for chronic diseases: ucheb method. Guide – Mn.: BelMAPO, 2006. – 38 p.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ

Раснер Е.М., студ. 5 курс
Руководитель: **Галкина Г.А.,** к. фарм. наук, старший преподаватель кафедры
Российский университет дружбы народов,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Российская Федерация

E-mail: rem2016@inbox.ru (Раснер Е.М)

Был проведен многоступенчатый сравнительный анализ препаратов – энтеросорбентов. На основе стоимости курса лечения и суммарных показателей сравнительного анализа построена матрица, позволяющая выделить конкурентные ниши препаратов.

Ключевые слова: *энтеросорбенты, сравнительный анализ, энтеросгель.*

Объектами исследования являлись препараты группы энтеросорбентов: Энтеросгель, Смектит, Эубикор, Полифепан, Энтеродез, Лактофильтрум, Полисорб, Фильтрум-СТИ, Энсорал, Белый уголь, Активированный уголь, СУМС-1; потребители препаратов-энтеросорбентов г. Москвы (37 респондентов); данные по продажам лекарственных препаратов (100 аптечных организаций г. Москвы и Московской области).

На первом этапе исследования был проведен многоступенчатый сравнительный анализ препаратов – энтеросорбентов. Для оценки критериев использована номинальная шкала: максимальная оценка – 1 балл, минимальная – 0 баллов. Максимальный балл присуждался наиболее положительной альтернативе.

Первый рассмотренный критерий: Лекарственная форма препарата и удобство применения.

Объединением критериев послужила зависимость удобства применения от лекарственной формы. Шкала оценки была обоснована возможностью приема лекарственного препарата без дополнительного измельчения и растворения в воде.

В результате подсчета баллов наиболее удобными в применении стали препараты представленные в лекарственной форме «таблетки»: Эубикор, Лактофильтрум, Фильтрум-СТИ, Энсорал, Белый уголь и Активированный уголь.

Второй критерий позволил выделить лекарственные препараты рецептурного и безрецептурного отпуска, а также БАД.

Анализ результатов показал, что из представленных препаратов только два являются БАДами – Эубикор и Белый уголь и, соответственно, их эффективность не подтверждена клиническими.

Анализ третьего критерия – сорбция г/мл (по метиленовому синему)- выявил максимальное значение показателя у Энтеросгеля, Полифепана и СУМС-1.

Наибольшее число показаний к применению у Энтеросгеля (14 позиций) и Энсорала (15 позиций). Наименьшее количество позиций – у Белого угля.

Профиль побочных эффектов оказался приблизительно одинаков у всех энтеросорбентов. Как отклонение хотелось бы отметить побочный эффект в виде диареи у Лактофильтрума и Активированного угля. А также препараты, способные при длительном применении вызывать нарушение всасывания витаминов и кальция – Полисорб и Фильтрум-СТИ.

Ограничения приема по возрасту есть у Эубикора – разрешено детям с 3 лет, и Энтеродеза и Лактофильтрума – разрешено детям с 1 года.

На основе суммирование баллов по всем критериев был построен рейтинг препаратов энтеросорбентов (рис. 1).

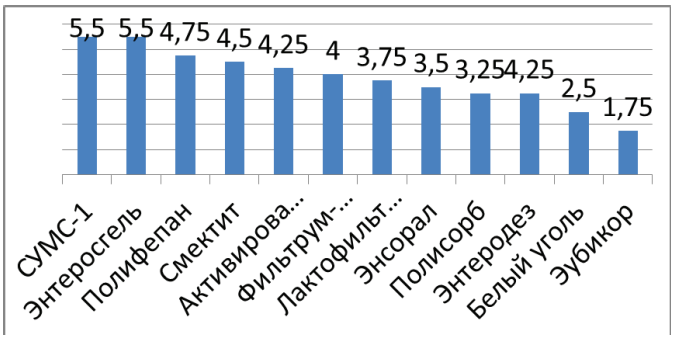


Рис. 1. Суммарные оценки сравнительного анализа препаратов – энтеросорбентов

Далее в ходе исследования была рассчитана стоимость курса лечения. Расчет стоимости курса лечения производился по формуле:

Стоимость курса = стоимость1доза × кол-во доз в день × длительность курса

Самый бюджетный курс лечения у Полифепана (24 рубля), Лактофильтрума (28 рублей), Активированного угля (52 рубля), Фильтрума-СТИ (69 рублей). Самым дорогостоящий – у Энсорала (775 рублей).

На основе стоимости курса лечения и суммарных показателей сравнительного анализа построена матрица, позволяющая выделить конкурентные ниши препаратов (рис. 2).

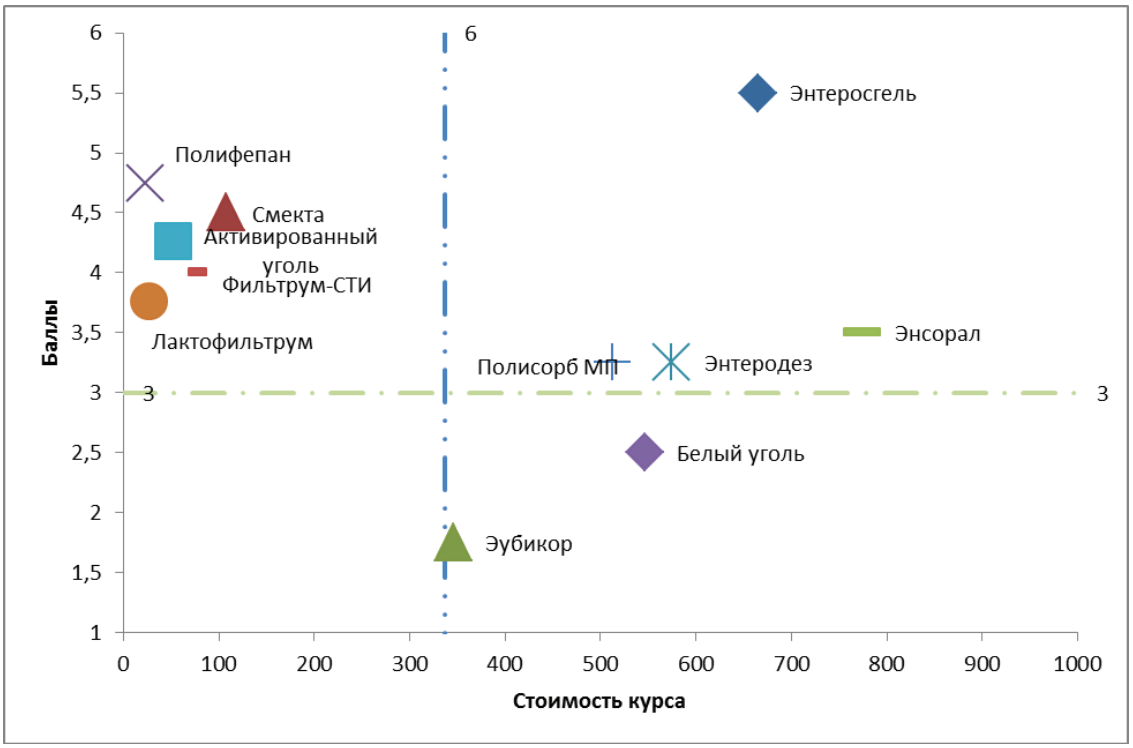


Рис. 2. Матрица «Суммарный бал – стоимость курса лечения»

Высоко конкурентной признана ниша (Полифепан, Смекта и другие) – объединившая 5 препаратов, наиболее узкой и интересной в плане маркетинга оказалась ниша (Энтеросгель) и ниша (Энсорал) – где препарат может позиционироваться не только на сравнении «лучше-хуже», но и как первый.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аакер, Д. Маркетинговые исследования / Д. Аакер, В. Кумар, Дж. Дей.-СПб.: Питер. – 2004. – 848 с.
2. Ядов, В.А. Стратегия социологического исследования. Описание, объяснение, понимание социальной реальности. – 6-е изд. / В.А. Ядов.– М.: ИКЦ «Академкнига», 2003. – 596 с.
3. Использование препарата «Энтеросгель» для лечения и профилактики инфекций и интоксикаций//О. Беляева, Ю. Шевченко, В. Семенов. Киевская медицинская академия последипломного образования, г. Киев// http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N10/art_23.php
4. Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных заболеваний у детей//Нагорная Н.В., Дубовая А.В.//Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького//http://www.mif-ua.com/archive/article/12948)

SUMMURY

COMPARATIVE ANALYSIS OF PREPARATIONS OF GROUP OF ENTEROSORBENTS

Rasner E.M., 5 th year student
Peoples' Friendship University of Russia;
Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, 6117198, Russian Federation

The multistage comparative analysis of preparations – enterosorbents have been done. On the basis of the cost of a course of treatment and total indicators of the comparative analysis the matrix was constructed to allocate competitive niches of preparations.

Keywords: enterosorbents, comparative analysis, enterosgel.

REFERENCES

1. Aaker. Market researches / D. Aaker, V. Kumar, J. Dai. – SPb.: St. Petersburg. – 2004. – 848 p.
2. Yadov, VA. Strategy of sociological research. Description, explanation, comprehension of social reality. – 6th prod. / V.A. Yadov. – M.: IKTs "Akademkniga", 2003. – 596 p.
3. Using the preparation "Enterosgel" for treatment and prophylaxis of infections and intoxications//O. Belyaeva, Yu. Shevchenko, V. Semenov – kiyevskaya medical academy of post degree education, Kiev//http:// www .provisor.com.ua/archive/2002/N10/art_23.php
4. Antitoxication properties and clinical effectiveness of an enterosorbent Enterosgel in complex treatment of various diseases at pediatrics practice//Mountain N.V., Oak A.V.//Donetsk national medical university of M. Gorky//http://www.mif-ua.com/archive/article/12948)

СИСТЕМА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ ЭКСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Румянцева М.С., аспирант 3 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.**, д.фарм.наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* rumyantseva.m@inbox.ru

Рассмотрена система государственной поддержки экспорта лекарственных средств в России, показано, что сложившаяся система поддержки экспорта носит универсальный характер и не включает инструментов, необходимых экспортерам лекарственных средств для преодоления регуляторных барьеров при регистрации лекарственных средств за рубежом.

***Ключевые слова**: фармацевтический рынок, экспорт лекарственных средств, государственная поддержка экспорта лекарственных средств, регистрация лекарственных средств.*

В Послании Президента Российской Федерации Федеральному Собранию от 03.12.2015 сказано: «Выход на внешние рынки, экспансия российской продукции должны стать естественной стратегией развития национального бизнеса, всей российской экономики» [1].

В «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» отмечается, что «Российская фармацевтическая отрасль практически не представлена на международных рынках. Экспорт готовых лекарственных средств и фармацевтических субстанций из Российской Федерации в 2007 г. составил около 6 млрд. рублей, что составляет менее 0,04% общемирового объема продаж фармацевтической продукции. Учитывая, что российский фармацевтический рынок в ближайшее десятилетие может стать одним из крупнейших в Европе, сложившаяся ситуация выглядит тем более несправедливой [2]. В настоящее время на Россию приходится 0,15% глобального экспорта лекарственных средств [3].

К настоящему времени в России в целом сложилась система государственной поддержки экспорта. Анализ этой системы показывает, что её сильными сторонами являются:

1. Постоянное совершенствование нормативной базы поддержки экспорта (разработка «Национальной экспортной стратегии России на период до 2030 года», главной целью которой является обеспечение формирования и эффективной практической реализации ресурсно-инновационной модели экспортной специализации России в системе мирового хозяйства, адекватно и полно представляющей и продвигающей возможности и интересы страны в глобальной экономике и соответствующей логике внутриэкономического развития России, разработка федерального закона «О поддержке экспорта», который устанавливает правовые основы осуществления поддержки экспорта, определяет общие принципы, содержание и меры государственной поддержки экспорта российских товаров, работ и услуг, реализация Дорожной карты, «Поддержка доступа на рынки зарубежных стран и поддержка экспорта», разработанной Агентством стратегических инициатив в 2012.

2. Определенность национальных институтов, оказывающих поддержку экспортерам:

- Банк развития и внешнеэкономической деятельности (Внешэкономбанк)
- ОАО Банк ВТБ
- Сбербанк России
- Российский экспортно-импортный банк (ЗАО «Росэксимбанк»)
- Европейский Информационный Корреспондентский Центр в России
- Торгово-промышленная палата Российской Федерации

3. Создание специализированных центров поддержки экспорта (ОАО «Российское агентство по страхованию экспортных кредитов и инвестиций», Департамент финансирования экспорта Внешэкономбанка, Комитет по экспорту и внешнеэкономической стратегии при наблюдательном совете Внешэкономбанка, АО «Российский экспортный центр»)

4. Комплексный характер системы поддержки экспорта (использование практически всего арсенала известных в мировой практике инструментов финансовой и нефинансовой поддержки экспорта)

5. Осуществление мер поддержки как на федеральном, так и региональном уровне.

6. Реализация информационных программ в сфере экспортной деятельности на безвозмездной основе;

7. Наличие единого портала поддержки экспорта;

8. Создание на базе Российского экспортного центра (подразделение Внешэкономбанка) «единого окна» для подачи документов на экспорт, помощи в заключение контрактов.

В качестве слабых сторон системы поддержки российского экспорта можно выделить:

1. Недостаток финансовых ресурсов (ограниченная доступность, узость наборов финансовых инструментов);

2. Невыгодные условия кредитования (высокие процентные ставки, краткосрочность кредитов);

3. Высокие риски финансовых потерь при осуществлении экспортных операций;

4. Ограниченность страховых продуктов предлагаемых экспортерам, особенно неразвитость этого инструмента для предприятий малого и среднего бизнеса;

5. Длительность прохождения экспортных процедур;

6. Недостаточная развитость таможенной и коммуникационной инфраструктуры в регионах;

7. Несовершенство нефинансовых механизмов государственной поддержки экспорта;

8. Слабость российской банковской системы;

9. Отсутствие за рубежом соответствующей инфраструктуры, представленной крупными кредитными организациями, банками, страховыми компаниями и др. (этим Россия невыгодно отличается от развитых стран, экспортеры которых используют услуги отечественных организаций);

10. Недостаток квалифицированных специалистов по внешнеэкономическим связям;

11. Отсутствие государственной поддержки в регистрации отечественных лекарственных средств за рубежом.

Что касается экспорта лекарственных средств, то для него не требуется специальных инструментов финансовой поддержки. Главным препятствием развитию экспорта лекарств являются регуляторные барьеры, связанные с регистрацией лекарств за рубежом. В этой связи необходима разработка модели государственной поддержки экспорта лекарств, главным стержнем которой должна стать гармонизация нормативного пространства лекарственного обращения в России с международными стандартами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 03.12.2015 «Послание Президента Российской Федерации» [Электронный ресурс] / Официальный сайт компании «КонсультантПлюс». – Режим доступа: URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_189898/ (дата обращения: 12.01.2016), свободный. – Яз. рус.

2. «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», утвержденная приказом Минпромторга России от «23» октября 2009 г. №956

Национальная экспортная стратегия России на период до 2030 года (проект) [Электронный ресурс] / Общероссийская общественная организация «Деловая Россия». – Режим доступа: URL:deloros.ru/FILEB/Proekt NES.docx (дата обращения:12.01.2016), свободный. – Яз. рус.

SUMMARY

STATE SYSTEM FOR SUPPORT OF DRUGS EXPORT IN RUSSIA

Rumyantseva M. S., postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article considers state system for support of drug export in Russia, shows that the existing system of export support is universal and does not include the tools required for exporters of medicines to overcome regulatory barriers for the registration of medicines abroad.

Keywords: pharmaceutical market, drug export, state support of drug export, drugs registration.

REFERENCES

1. The Russian Federation president's message to the Federal Assembly on 03.12.2015 "The message of the President of the Russian Federation" [Electronic resource] / Official site of company "ConsultantPlus". – Access mode: URL:http://www.consultant.EN/document/cons_doc_LAW_189898/ (accessed: 12.01.2016), free. – Lang. Rus.

2. Strategy of development of pharmaceutical industry of Russian Federation up to 2020 (approved by Minpromtorg of Russia, 23.10.2009, № 956)// M: 2009 г.

3. 3. The national export strategy of Russia for the period till 2030 (draft) [Electronic resource] / the all-Russian public organization "Business Russia". – Access mode: URL:deloros.ru/FILEB/Proekt NES.docx (reference date:12.01.2016), free. – Lang. Rus.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ЛОКАЛИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Сидоров К.О., аспирант 1 года обучения
Руководитель: **Басакина И.И.** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург ул. проф. Попова д. 14, Российская Федерация

E-mail: kirill.sidorov@pharminnotech.com

В статье проведен комплексный анализ фармацевтических компаний локализующих производство лекарственных препаратов на территории Российской Федерации с целью дальнейшего регулирование процессов локализации фармацевтической промышленности.

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

В настоящее время приоритетным направлением государственной политики в сфере регулирования фармацевтического рынка Российской Федерации является снижение доли импортных и увеличение доли отечественных лекарственных препаратов, что позволит обеспечить население доступными стратегически важными лекарственными средствами. Следует отметить, что динамичное развитие экономики и правительственные инициативы, направленные на модернизацию здравоохранения, обуславливают привлекательность России для международного фармацевтического бизнеса, что, в свою очередь, позволит российской фармацевтической промышленности получить технологии и оборудование мирового уровня, новые рабочие места и методы управления производством, а партнерам – гарантированный рынок сбыта. Одним из способов для достижения вышеуказанных задач является внедрение процессов локализации производства лекарственных препаратов в России [1,2].

В последнее десятилетие иностранные компании проявляют все больший интерес к российскому рынку лекарственных средств и медицинских изделий, о чем свидетельствует положительный опыт локализации ряда предприятий в России. Учитывая вышеизложенное, целесообразным является анализ локального фармацевтического производства на территории Российской Федерации, что и составило цель работы.

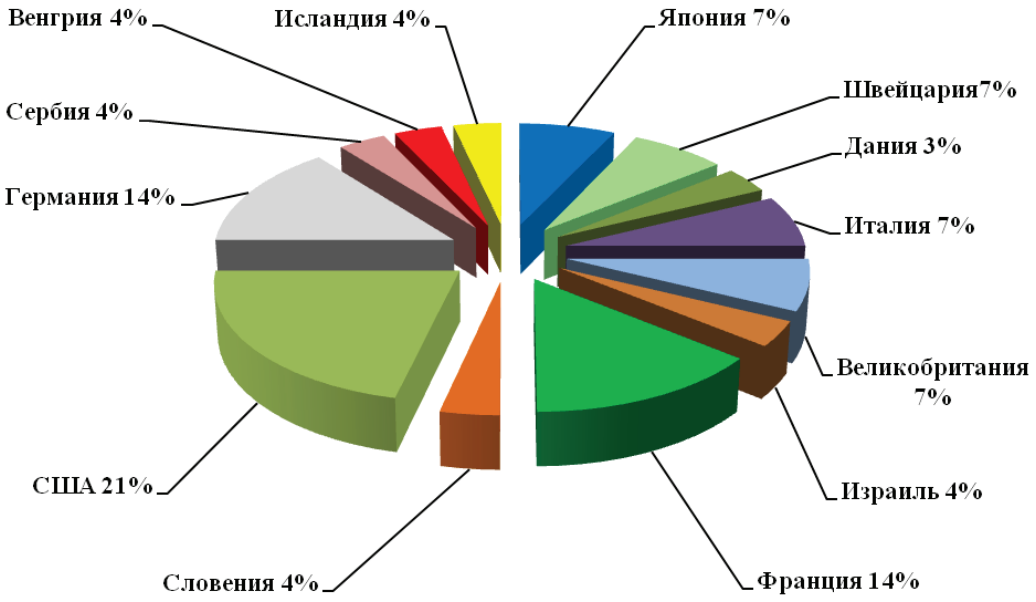


Рис. 1. Распределение иностранных фармацевтических компаний, локализующих производство на территории Российской Федерации, по странам

Полученные результаты позволили установить, что около 30 иностранных компаний, таких как «Новартис», «Такеда», «АстраЗенека» и др., локализовали (или локализуют в будущем) производство своих лекарственных препаратов в России. При этом следует отметить, что в основном, в процессе создания местных производств, преуспели компании из США, Германии и Франции (20%, 14% и 14% соответственно). Это может быть связано как с большим количеством фармацевтических компаний, расположенных в этих странах, так и с высоким уровнем развития фармацевтического производства и инновационных технологий. Компании, имеющие штаб-квартиры в данных странах, имеют широкий портфель как оригинальных, так и воспроизведенных препаратов, предназначенных для лечения различных нозологий, что позволяет им с успехом осуществлять производство своих лекарственных препаратов на территории России [5,6].

Анализ регионального распределения локального производства позволил установить, что наибольшее количество компаний сконцентрировано в Московской области, Калужской области и г. Санкт-Петербург (рис. 2). Данное расположение объясняется высоким уровнем развития региона, широкими инвестиционными возможностями, удобной инфраструктурой, и наличием поддержки со стороны местных глав регионов. Высокий уровень Костромской области на данной диаграмме обусловлен тем, что сразу несколько компаний перенесли свое производство на контрактных условиях на предприятие «Ортат», принадлежащее «Р-Фарм» [3,4].

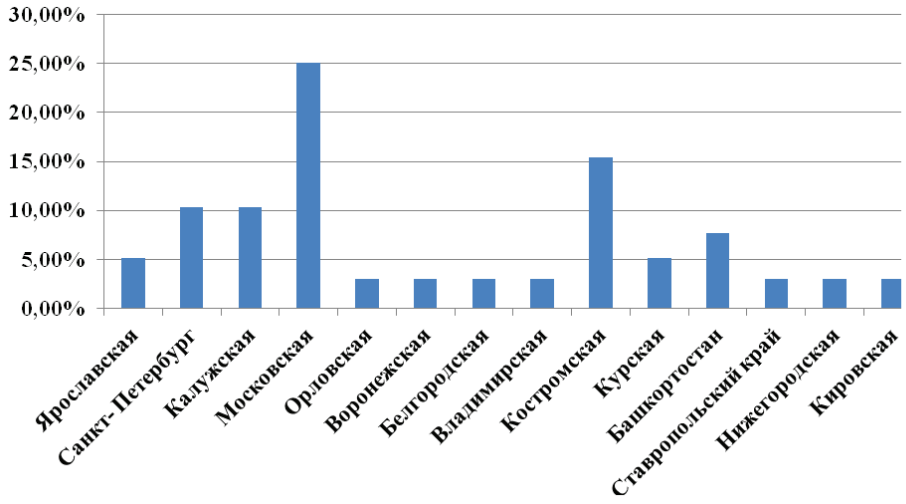


Рис. 2. Структура локального производства лекарственных средств
на территории Российской Федерации по регионам

По данным литературных источников, в настоящее время все основные компании, занимающие лидирующее положение на фармацевтическом рынке, производят лекарственные препараты на территории России [4,5]. Отличаются лишь пути, по которым пошла компания с целью наладки местного производства. Это или дорогостоящая и долгосрочная программа по строительству собственного предприятия, или программа, предусматривающая использование услуг контрактных производителей, которые давно присутствуют на российском фармацевтическом рынке. У каждого способа есть свои достоинства и недостатки. Строительство завода – процесс длительный и недешевый, однако, решает проблему интеллектуальной собственности, так как запатентованная технология и субстанция остаются в стенах предприятия. Производство по контракту, несомненно, гораздо дешевле и быстрее, но тут нужно удостовериться в соответствии производственной площадки требованиям, необходимым для обеспечения надлежащего качества лекарственных препаратов.

При рассмотрении существующих локальных производств с учетом типа локализации (рис. 3), по которому они осваивают российский фармацевтический рынок, выходит, что в настоящее время нельзя четко выделить ориентацию локальных производителей на производство по контракту или собственное производство, т.к. в процентном соотношении существенных различий нет (57% и 43% соответствен-

но). Обращает на себя внимание тот факт, что компании, которые предпочитают пользоваться услугами предприятий по контракту, то есть без строительства собственного завода, как правило, осуществляют лишь конечные стадии производственного цикла: первичную и/или вторичную упаковку. Меньше половины компаний осуществляют процесс переноса производства путем строительства собственных заводов [9,10,11,12] или покупкой уже существующих предприятий. Например, последним способом поступили компании «Sanofi» и «Abbott», которые приобрели завод «Биотон Восток» и компанию «Верофарм» соответственно [7,8]. При этом, при строительстве собственного завода, возможности для локализации гораздо шире, включая как стадии упаковки, так и стадии производства лекарственных форм. В данном случае нами не используется понятие «производство полного цикла» так как не совсем понятно, что считать полным циклом: производство лекарственных препаратов с нуля, включая производство фармацевтической субстанции, или же только производство лекарственной формы, с последующей упаковкой.

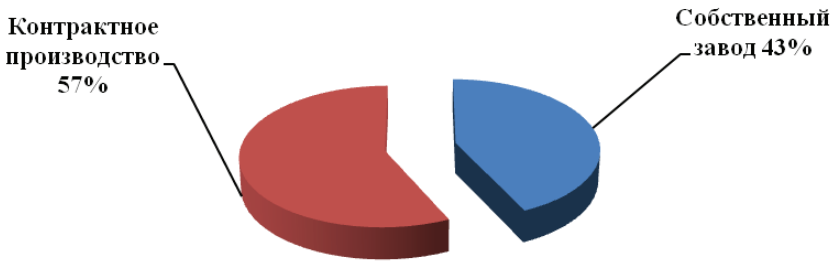


Рис. 3. Тип локализации фармацевтического производства

Вывод

Таким образом, полученные данные могут быть использованы для дальнейшего изучения проблем как экономического, так и правового характера при принятии стратегических решений о размещении промышленных предприятий в России или о трансфере технологий, что в последующем позволит осуществлять регулирование процессов локализации в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 01.10.2010 г. № 1660-р «Об утверждении Концепции федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

2. 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».

3. М. Борзова. Особенности локализации производства медицинской продукции / М. Борзова// Ремедиум. – 2013. – № 7-8. – С. 5-12.

4. А. Башкатова. Российским пациентам грозит импортозамещение / А. Башкатова // «Независимая газета», – 13.07.2011. – С.7.

5. Российский фармацевтический рынок: итоги 2011 года. Сборник под общ.ред. А.А. Ишмухаметова // М.: Ремедиум. – 2012. – С. 77-78.

6. А. Петрошай. AstraZeneca вложила $224 млн в строительство завода в Калужской области / А. Петрошай// «Vademecum» URL: http://vademec.ru/news/detail74582.html?sphrase_id=65233 (дата обращения 20.01.2016)

7. Д. Шубина. «Верофарм» перешел под контроль Abbott /Д. Шубина// «Vademecum» URL: http://vademec.ru/news/detail44671.html?sphrase_id=47316 (дата обращения 10.11.2015)

8. Завод «Санофи-Авентис Восток» получил сертификат GMP «Vademecum». URL: http://vademec.ru/news/detail65990.html?sphrase_id=46296 (дата обращения 12.10.2015)

9. Сайт компании «Takeda» URL: http://www.takeda.com.ru/(дата обращения: 01.10.2015)

10. Сайт компании «Novartis»URL: http://www.novartis.ru/ru/homepage.shtml (дата обращения 01.10.2015)

11. Сайт компании «NovoNordisk» URL: http://www.novonordisk.ru/ (дата обращения 01.10.2015)
12. Сайт компании «AstraZeneca» URL: http://www.astrazeneca.ru/home(дата обращения 10.12.2015)

SUMMARY

THE LOCALIZATION OF PHARMACEUTICAL PRODUCTION ON THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION

Sidorov K.O., 1th year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
197376 St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation

The article conducts a complex analysis of pharmaceutical companies localizing production their medicines in the Russian Federation for the purpose further regulation processes of localization in the pharmaceutical industry.

Keywords: localization, medicines, drug manufacturers.

REFERENCES

1. The order of the Government of the Russian Federation dated 01.10.2010 No. 1660-R "On approving the Concept of the Federal target program "Development of pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period till 2020 and the further prospect".
2. The Russian Federation Government regulation dated 17.02.2011, № 91 "About the Federal target program "Development of pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period till 2020 and the further prospect".
3. M. Borzova. Peculiarities of localization of production of medical products / M. Borzova// Remedium. – 2013. – № 7-8. – P. 5-12.
4. A. Bashkatova. Russian patients threatens import substitution / A. Bashkatova // "NezavisimayaGazeta", – 13.07.2011. – S. 7.
5. Russian pharmaceutical market: results 2011. The collection under the General editorship of A. A. Ishmukhametova // Moscow: Remedium. – 2012. – P. 77 – 78.
6. A. Petrosai. AstraZeneca invested $224 million in the construction of the plant in Kaluga region / A. Petrosai// "Vademecum"http://vademec.ru/news/detail74582.html?sphrase_id=65233 (date of access20.01.2016)
7. D. Shubina "Veropharm" came under the control of Abbott /D. Shubina// "Vademecum" URL: http://vademec.ru/news/detail44671.html?sphrase_id=47316 (date of access 10.11.2015)
8. Plant "Sanofi-Aventis East" received the certificate of GMP "Vademecum" URL: http://vademec.ru/news/detail65990.html?sphrase_id=46296 (date of access12.10.2015)
9. The website of the company "Takeda" URL: http://www.takeda.com.ru/ (date of access 01.10.2015)
10. The website of the company "Novartis" URL: http://www.novartis.ru/ru/homepage.shtml (date of access 01.10.2015)
11. The website of the company "Novo Nordisk" URL: http://www.novonordisk.ru/ (date of access 01.10.2015)
12. The website of company "AstraZeneca" URL: http://www.astrazeneca.ru/home (date of access10.12.2015)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ФОРМЕ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ НА РЫНКАХ СТРАН ЕАЭС

Соболева Н.Г., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* natalia.lashmanova@pharminnotech.com

На основании Государственных реестров лекарственных средств проведен сравнительный анализ номенклатуры лекарственных препаратов в лекарственной форме «порошок для ингаляций дозированный»,

предназначенных для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, представленных на рынках стран ЕАЭС.

Ключевые слова: *порошок для ингаляций дозированный, государственная регистрация, бронхиальная астма, обструктивная болезнь легких.*

Препараты для ингаляции получили широкое распространение при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) как наиболее эффективные и удобные в применении. Большинство специалистов отдают предпочтение именно данному типу доставки, но самым передовым способом все же является доставка препарата в легкие в виде порошка с помощью специальных устройств – дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ). На мировом рынке данные лекарственные препараты (ЛП) представлены большим количеством наименований, отличающихся конструкцией устройства доставки и относящихся к разным фармакотерапевтическим группам.

Как известно, в соответствии договором, заключенным между странами Евразийского экономического союза (ЕАЭС), с 1 января 2016 года между странами-участницами начнет функционировать общий рынок лекарственных препаратов, согласно всем необходимым стандартам. Единое регулирование фармацевтического рынка поможет повысить качество, безопасность и эффективность лекарств, обращающихся на территории стран – участниц ЕАЭС, позволит применять наилучшие практики их производства, снизить барьеры, связанные с особенностями национальных фармацевтических рынков [1]. В связи с этим актуальным является общий анализ номенклатуры ДПИ в странах ЕАЭС, который позволит оценить структуру рынков в целом, а также особенности каждого в отдельности.

В рамках данного обзора был проведен сравнительный анализ номенклатуры ДПИ стран-участниц ЕАЭС: Российской Федерации (РФ), Республики Казахстан (РК), Республики Беларусь (РБ), Республики Армения (РА). Перечень ЛП, полученный на основании Государственных реестров лекарственных средств каждой из заявленных стран, представлен в таблице 1.

Наиболее распространенными являются препараты с международными непатентованными наименованиями (МНН) Будесонид (4 ЛП) и Формотерол (6 ЛП). Первые относятся к препаратам, подавляющим воспалительный процесс в легких (глюкокортикостероиды для местного применения), вторые – стимулируют β2–адренорецепторы, проявляют бронходилатирующее действие (β2-адреномиметики селективные) [2]. Как видно из таблицы 1, в РФ представлены практически все перечисленные наименования данных групп ЛП, в то время как на рынке РК представлено всего два препарата с МНН будесонид и один с МНН формотерол. Кроме того препараты формотерола на рынке представлены в РФ наименованиями, не зарегистрированными ни в одной из рассматриваемых стран. Препараты с МНН мометазон, также являющиеся ГКС, представлены в РК и РФ только одним наименованием. В РФ β2-адреномиметики селективные представлены также двумя препаратами с МНН Сальбутамол, в то время как в остальных странах данные ЛП отсутствуют. Отдельного внимания требуют препараты, в составе которых присутствует комбинация двух действующих веществ: ГКС (флутиказона пропионат и будесонид) и β2-адреномиметиков селективных (салметерол, формотерол, вилантерол), а также комбинаций последних с м-холиноблокаторами (умеклидиния бромид). В отношении данных ЛП рынки РК и РБ оказались более разнообразными (6 и 5 наименований, соответственно), чем рынок РФ и РА (4 и 3 наименования, соответственно).

Из всех перечисленных наименований лишь три ЛП зарегистрировано на территории всех четырех стран: Онбрез Бризхалер (МНН индакатерол), относящийся к β2-адреномиметикам селективным, Серетид® Мультидиск® и Бретарис® Дженуэйр®, являющиеся комбинированными препаратами.

М-холиноблокаторы представлены четырьмя наименованиями, в РФ зарегистрированы все четыре препарата, в РК и РА – по три, в РБ – всего один ЛП, при этом препарат с МНН Умеклидиния бромид заявлен только в реестре РФ. Рынки РБ и РА оказались наименее «укомплектованными», так в этих странах нет ни одного препарата в форме ДПИ с МНН будесонид и сальбутамол. При этом в РБ зарегистрировны такие ЛП, как ФОРТИКС, ФОСТЕР НЕКСТхалер, САЛМЕРИКС, не представленные ни на одном другом рассматриваемом рынке.

Таблица 1.

Препараты в форме дозированных порошковых ингаляторов, представленные на рынках стран ЕАЭС

№ п/п	Наименование	МНН	Фармакотерапевтическая группа	Производитель, страна	Регистрация			
					РФ	РК	РБ	РА
1	Будесонид Изихейлер	Будесонид	Глюкокортикостероид (ГКС)	Орион Корпорейшн Орион Фарма, Финляндия	+			
2	Бенакорт			ЗАО «Пульмомед», Россия	+			
3	Новопульмон Е Новолайзер®			MEDA Pharma GmbH&Co. KG, Германия	+	+		
4	Пульмикорт® турбухалер®			AstraZeneca AB, Швеция	+	+		
5	Асманекс® Твистхейлер®	Мометазон		MSD International GmbH (Singapore Branch), Сингапур	+	+		
6	Формотерол Изихейлер	Формотерол	β_2-адреномиметик селективный	Орион Корпорейшн Орион Фарма, Финляндия	+			
7	Оксис® Турбухалер®			AstraZeneca AB, Швеция	+			
8	Формотеролнатив			ООО «Натива», Россия	+			
9	Форадил			Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария	+			
10	ФОРТИКС			INTELI GENERICS NORD UAB, Литовская Республика			+	
11	Зафирон			Пабяницкий Фармацевтический Завод Польфа АО, Польша		+		
12	Онбрез Бризхалер	Индакатерол		Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария	+	+	+	+
13	Сальгим	Сальбутамол		ЗАО «Пульмомед», Россия	+			
14	Цибутол циклокапс			Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль	+			
15	ФОСТЕР НЕКСТхалер	Формотерол + беклометазон	ГКС+β_2-адреноми-метик селектив-ный	Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Австрия			+	
16	Симбикорт® Турбухалер®	Будесонид+ Формотерол		AstraZeneca AB, Швеция	+	+		
17	Серетид® Мультидиск®	Салметерол+ Флутиказон		Glaxo Operations UK Limited, Великобритания	+	+	+	+
18	ЭрФлюСал® Форспиро®			Aeropharm GmbH, Германия		+	+	+
19	ФЛУТИЭЙР-S 250			Sava Medica Ltd, Индия		+		
20	САЛМЕРИКС			CELON PHARMA S.A., Польша			+	
21	Релвар Эллипта®	Вилантерол + Флутиказона фуроат		Glaxo Operations UK Limited, Великобритания	+	+	+	
22	АНОРО ЭЛЛИПТА®	Вилантерол + Умеклиди-ния бромид	β_2-адрено-миметик селектив-ный+м-холинобло-катор	Glaxo Operations UK Limited, Великобритания	+	+		
23	УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР	Индекатерол + гликопир-ролиния бромид		Novartis Pharma AG, Швейцария			+	+

№ п/п	Наименование	МНН	Фармакотерапевтическая группа	Производитель, страна	Регистрация			
					РФ	РК	РБ	РА
24	Инкруз Эллипта®	Умеклидиния бромид	М-холиноблокатор	Glaxo Operations UK Limited, Великобритания	+			
25	Бретарис® Дженуэйр®	Аклидиния бромид		Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A., Испания	+	+	+	+
26	Сибри Бризхалер	Гликопиррония бромид		Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария	+	+		+
27	Спирива	Тиотропия бромид		Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия	+	+		+

Вывод

Как показал проведенный анализ, рынки стран ЕАЭС значительно различаются по номенклатуре зарегистрированных препаратов в форме ДПИ. Различия очевидны в общем количестве представленных ЛП, в типах фармакотерапевтических групп, а также в соотношениях между ними. Если рассматривать общий рынок стран ЕАЭС, то можно прийти к выводу, что на нем представлен широкий спектр наименований ДПИ зарубежного производства. В перспективе, формирование единого рынка лекарств в рамках ЕАЭС обеспечит обращение на территории стран-участниц значительного числа ДПИ, а реализация стратегии импортозамещения позволит расширить данную номенклатуру в каждой из рассматриваемых стран и решить проблему выбора и доступности ДПИ для целевых групп населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корешков, В. Лекарства без барьеров/ В. Корешков// Российская газета: Спецвыпуск – Фармацевтика. – 2015. – 6806. – С. 10-11.

2. Соболева, Н.Г. Сравнительный анализ номенклатуры лекарственных препаратов в форме дозированных порошков для ингаляций на рынках Республики Казахстан и Российской Федерации/ Н.Г. Соболева // Сборник тезисов международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Взгляд молодых ученых и студентов на решение современных проблем здравоохранения». – Алматы. – 2015. – С. 160-165.

SUMMARY

GENERAL ANALYSIS OF THE NOMENCLATURE OF PHARMACEUTICAL DRUGS IN THE FORM OF DOSED POWDERS FOR INHALATION IN THE MARKETS OF THE EEU

Soboleva N.G., 2nd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The comparative analysis of the nomenclature of drugs in a dosage form “dosed powder inhalers” intended for the treatment of bronchial asthma and a chronic obstructive pulmonary disease presented in the markets of the countries of EEU is carried out on the basis of the State registers of drugs.

Keywords: dry powder inhalers, state registration, bronchial asthma, obstructive pulmonary disease.

REFERENCES

1. Koreshkov. V. Drugs without barriers // the Russian newspaper: Special issue – Pharmaceutics. – 2015. – 6806. – P. 10-11.

2. Soboleva N.G. The comparative analysis of the nomenclature of pharmaceutical drugs in the form of dosed powders for inhalation in the markets of the republic of kazakhstan and the russian federation // Collection of theses of the international scientific and practical conferences of students and young scientists “The view of young scientists and students of the solution of modern problems of health care”. – Almaty. – 2015. – P. 160-165.

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ

Стапель Е.Р., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* shape23@yandex.ru

Проведено маркетинговое исследование рынка дерматологических лекарственных препаратов в России, в том числе по его различным сегментам. Установлено, что рынок дерматологических лекарственных препаратов имеет значительную дифференциацию по объёмам продаж, ценам и степени конкурентности.

***Ключевые слова**: фармацевтический рынок, фармацевтический маркетинг, рынок дерматологических лекарственных препаратов.*

В настоящее время наблюдается тенденция к росту распространенности кожных заболеваний в России, что способствует увеличению ассортимента и объема рынка дерматологических лекарственных препаратов. Так, объем коммерческого рынка дерматологических лекарственных препаратов в 2014 г. увеличился на 7,95% по сравнению с 2013 г. и составил 16,2 млрд. руб, в натуральном выражении – 129 млн. упаковок (уп.). Средняя цена упаковки дерматологического лекарственного препарата в коммерческом розничном секторе 2014 г. по сравнению с 2013 г. увеличилась на 5,04% и составила 125 руб.

Таблица 1.

Характеристика сегментов коммерческого рынка дерматологических препаратов России в 2014 г.

Сегменты	Кол-во торговых наименований	Объем продаж (млн. руб.)	Объем продаж (тыс. упаковок)	Средневзвешенная цена упаковки (руб.)	Индекс Герфиндаля*
Антигистаминные препараты	146	3450,7	25316,4	136	807
Анти-акне	94	1891,7	4905,8	386	1587
Трехкомпонентные препараты	8	1250,0	3141,9	398	4318
Глюкокортикостероиды	183	4176,4	45722,6	91	174
Иммуномодулирующие препараты местного действия	5	49,7	87,2	570	3614
Противогрибковые	105	2368,5	14336,0	165	1198
Антибиотикосодержащие препараты местного действия	35	3012,3	36230,1	83	251

Источник: рассчитано по данным информационной базе IMS Health

* Индекс Герфиндаля представляет собой сумму квадратов долей продаж, выраженных в процентах, компаний производителей в общем объеме реализации.

Как следует из данных таблицы 1, по количеству позиций торговых наименований лидируют дерматологические лекарственные препараты следующих сегментов: глюкокортикостероиды местного действия (183 позиции), антигистаминные препараты (146 позиций), противогрибковые (105 позиций). Наибольший объем реализации в стоимостном выражении приходится на сегменты: глюкокортикостероиды местного действия – 4176 млн. руб., антигистаминные препараты (в таблетках) – 3450 млн. руб., антибиотикосодержащие препараты местного действия – 3012 млн. руб. По натуральным показателям наибольшая доля реализации приходится на группы: глюкокортикостероиды местного

действия – 45,7 млн. уп., антибиотикосодержащие препараты местного действия – 36,2 млн. уп., антигистаминные препараты (в таблетках) – 25,3 млн. уп. Наименьший объем реализации в стоимостном выражении приходится на сегмент – иммуномодулирующие препараты местного действия (87,2 тыс. руб.). Самая высокая средняя цена упаковки в 2014 г. наблюдалась в сегменте дерматологических иммуномодулирующих препаратов местного действия, она составила 570 руб., далее в сегменте комбинированных препаратов для лечения дерматозов средняя цена составила 398 руб. На третьем месте сегмент анти-акне (лечение угревой болезни), в котором средняя цена упаковки в 2014 г. составила 386 руб. Самая низкая средняя цена упаковки в 2014 г. наблюдалась в сегменте антибиотикосодержащих препаратов местного действия – 83 руб. В соответствии с индексом Герфиндаля наиболее конкурентными сегментами на рынке дерматологических лекарственных препаратов в 2014 г. являлся глюкокортикостероидов (174) и антибиотикосодержащих препаратов местного действия (251). К наиболее монополизированным сегментам могут быть отнесены трёхкомпонентные препараты (4318) и иммуномодулирующие препараты местного действия (3614).

Таблица 2.

Доли реализации дерматологических препаратов в розничных ценах по ценовым диапазонам в России в 2014 г. (%)

Ценовые диапазоны	Доля в стоимостном выражении (%)
менее 150 руб.	15,7
от 150 руб. до 500 руб.	70,6
от 500 руб. до 1000 руб.	9,8
более 1000 руб.	3,9

Источник: рассчитано по данным информационной базе IMS Health

Как следует из данных таблицы 2, дерматологические лекарственные препараты в основном занимают нишу в диапазоне от 150 до 500 руб. за упаковку (70,6%). Наиболее дорогие препараты с ценой более 1000 руб. занимают в общем объеме продаж около 3,9%.

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. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации в 2013 году / А.А. Кубанова, Л.Е. Мелехина, А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. − № 3. – С.16-36.

SUMMARY

MARKETING RESEARCH OF DERMATOLOGICAL DRUGS MARKET IN RUSSIA

Stapel E. R., 1st year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Marketing research of dermatological drugs market in Russia has been conducted, including its different segments. It has been stated that dermatological drugs market has considerable differentiation in sales volume, prices and level of competition.

***Keywords**:* pharmaceutical market, pharmaceutical marketing, dermatological drugs market.

REFERENCES

1. Kubanova, A.A. Resources and activities of dermatovenereological medical organizations in Russian Federation in 2013 / A.A. Kubanova, L.E. Melekhina, A.A. Kubanov, E.V. Bogdanova // Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2014. – №3. – P.16-36.

РАЗРАБОТКА ДОКУМЕНТОВ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА, ЛЕЖАЩИХ В ОСНОВЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Стрелков С.В., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Подушкин В.Ю**., канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* stanislav.strelkov@pharminnotech.com

Разработка и внедрение стандартов ИСО и Надлежащей Аптечной Практики в целях формирования и совершенствования системы контроля качества лекарственных средств в аптечной организации.

Ключевые слова: *Система Менеджмента Качества, Надлежащая Аптечная Практика, Руководство по качеству, Политика в области качества.*

Очень важно сохранить качество лекарственного препарата на протяжении всего пути от производства до реализации, а также свести к минимуму любой риск возникновения некачественной продукции, поэтому государство предъявляет к аптекам высокие требования в вопросах качества. При этом существующая на данный момент нормативная база, оставаясь обязательной к исполнению, не охватывают весь спектр работы аптечной организации.

В условиях современного растущего и расширяющегося фармацевтического рынка аптека должна одновременно выполнять свою социальную функцию, отвечать заявленным требованиям по качеству лекарственных препаратов, обеспечивать профессиональное обслуживание покупателей, при этом сохраняя свои коммерческие интересы. Конкурентная среда требует от аптек максимальной оптимизации и стандартизации основных процессов. Всего этого можно достигнуть при помощи внедрения Системы Менеджмента Качества (СМК) на базе постоянно эволюционирующих стандартов ИСО серии 9000, а также разработки на ее основе национальных стандартов Надлежащей Аптечной Практики (НАП).

СМК – это универсальный набор инструментов, позволяющий достичь максимальной эффективности во всех аспектах деятельности организации. Он обеспечивает работу механизмов дальнейшего самосовершенствования, но также позволяет выявить слабые звенья исполнения отдельных процессов, определить недостаточную эффективность тех или иных взаимосвязей и направить ресурсы на повышение качества продукции и удовлетворение потребителей. Отлаженная и грамотно организованная СМК – это подтверждение правильности выполнения производственных процессов, а также показатель добропорядочности организации, а следовательно – получения сертификата ISO и признания на мировом фармацевтическом рынке.

Экспериментальная часть

Разработаны основные документы СМК – политика в области качества для аптечной организации (см. Таблица 1), а также Руководство по качеству, основанное на стандарте ISO 9000:2008.

Таблица 1.

Политика в области качества аптечной организации

№	Раздел	Содержание
1	Миссия	Обеспечение надлежащего качества фармацевтических услуг, оказываемых фармацевтическими работниками населению; пропаганда здорового образа жизни и профилактики заболеваний, а также содействие безопасному, эффективному и рациональному лечению.
2	Цель	Предоставление полного спектра фармацевтических услуг, удовлетворяющих требованиям и ожиданиям потребителей и обеспечивающих стабильное финансовое положение предприятия.
3	Стратегия	Ориентация на пациента в целях сохранения здоровья человека; улучшение качества услуг на основе требований и ожиданий клиентов.

№	Раздел	Содержание
4	Основные направления реализации политики в области качества	Соблюдение обязательных требований и условий для выполнения фармацевтической деятельности; гарантия качества предоставляемой продукции, соответствие ее требованиям нормативной документации, действующей на территории РФ; создание эффективной системы поиска, отбора и оценки поставщиков; расширение аптечного ассортимента и спектра фармацевтических услуг с использованием современных технологий; повышение компетентности сотрудников в соответствии с потребностями Компании; сохранение благоприятной производственной среды, а также системы мотивации для профессиональной деятельности сотрудников и раскрытия их потенциала; совершенствование системы управления качеством предприятия; выполнение требований и постоянное улучшение результативности системы менеджмента качества на основе международного стандарта ISO 9001:2008.

Руководство по качеству – концептуальный главный документ, общее описание системы качества организации. Оно отражает политику в области качества, основные положения системы качества, а также сведения об организации и его деятельности в области качества [2]. Руководство имеет 8 разделов [1]:

- введение;
- политика в области качества;
- термины и определения;
- система менеджмента качества;
- ответственность руководства;
- менеджмент ресурсов;
- процессы жизненного цикла продукции;
- измерения, анализ и улучшения.

Выводы

В рамках данного исследования разработаны основные документы, описывающие политику в области качества организации. На основе этих документов, международного стандарта ИСО, правил НАП, а также действующей нормативной документации планируется создание внутренних стандартных операционных процедур (СОП), инструкций-алгоритмов для провизора-аналитика, провизора-технолога рецептурно-производственного отдела аптечной организации, для провизоров, осуществляющих приёмочный контроль в аптеке и работающих с препаратами, попавшими в «карантинную зону», для других сотрудников аптечной организации, в должностные обязанности которых входит обеспечение качества лекарственных средств, реализуемых в аптеке населению.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ ISO 9001-2011 «Системы менеджмента качества. Требования» от 01.01.2013. – 26 с.

2. ГОСТ ISO 9000-2011 «Межгосударственный стандарт Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь» от 01.01.2013. – 30 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF DOCUMENTS OF QUALITY MANAGEMENT SYSTEM, UNDERLYING THE IMPROVEMENT OF QUALITY CONTROL OF MEDICINES IN DRUGSTORES

Strelkov S.V., 1 year graduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Development and implementation of ISO standards and Good Pharmacy Practice for the purpose of forming and improving system of quality control of medicines in pharmacy organizations.

Keywords: Quality management system, Good Pharmacy Practice, Quality policy, Quality manual.

REFERENCES

1. ISO 9001:2008 «Quality management systems. Requirements». – 26 p.
2. ISO 9000:2005 «Quality management systems. Fundamentals and vocabulary». – 30 p.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ СТРУКТУРЫ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Султанбеков А.А., PhD докторант 2 года обучения
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050029, Алматы, ул. Толе би, дом 93, Республика Казахстан
Научные консультанты: **Синотова С.В.** – канд.фарм.наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
Шертаева К.Д. – докт.фарм.наук, проф.
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия,
160000, Шымкент, пл. Аль-Фараби, дом 1, Республика Казахстан
Датхаев У.М. – докт.фарм.наук, проф.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050029, Алматы, ул. Толе би, дом 93, Республика Казахстан
Шопобаева А.Р. – канд.фарм.наук, проф.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050029, Алматы, ул. Толе би, дом 93, Республика Казахстан
Блинова О.В. – канд.фарм.наук, доц.
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия,
160000, Шымкент, пл. Аль-Фараби, дом 1, Республика Казахстан

E-mail: arman_ca@mail.ru

Разнообразные природно-климатические и техногенные катаклизмы на территории Казахстана предопределили структуру чрезвычайных ситуаций (ЧС). Авторами проведен анализ структуры ЧС и определены тенденции ее изменений. В результате исследований обоснована необходимость комплексного подхода к региональным принципам оказания лекарственной помощи пострадавшим в условиях ЧС.

Ключевые слова: *Республика Казахстан, чрезвычайная ситуация, лекарственная помощь, комплексный подход, лекарственные средства.*

В Казахстане интенсивное развитие социальной и промышленной инфраструктуры, изменение природной среды в отдельных регионах приводят к нарушению экологического равновесия, что способствует возникновению чрезвычайных ситуаций, увеличению заболеваемости (злокачественными новообразованиями, бронхолегочными, аллергическими и другими патологиями) и уменьшению продолжительности жизни в Республике Казахстан [1].

На территории Казахстана с ее разнообразными климатическими условиями имеют место различные природные катаклизмы: ураганы, шквальные сильные ветры, смерчи, продолжительные ливневые дожди, сильные снегопады, метели, гололед, грозы, сильные морозы, пыльные бури, засухи, суховеи, обвалы (оползни, снежные лавины, сели), затопления и подтопления в зоне Каспийского моря, лесные и степные пожары. Угрозе разрушительных землетрясений подвержены юг, юго-восток Казахстана и город Алматы. В сейсмоопасных зонах республики расположено 27 городов, более 400 населенных пунктов, размещено более 40 % промышленного потенциала республики, проживает 6 млн. человек. Реальна угроза возникновения сильных землетрясений техногенного характера в районах нефтепромыслов, расположенных в Атырауской, Мангистауской, Актюбинской и Кызылординской областях. Необходимо отметить, что все области Казахстана подвержены воздействиям сильных наводнений, в республике начитывается более 300

селевых бассейнов. Ежегодно наносимый ущерб от лесных и степных пожаров в республике оценивается десятками миллионов долларов США [2, 3].

Предприятия нефтегазодобывающей промышленности являются одним из главных факторов формирования неблагоприятной экологической обстановки. В процессе нефтепереработки 75 % загрязняющих веществ поступает в атмосферу. 20 % – в воду и 5 % – в почву. Промышленные отходы, включая токсичные, хранятся в различных накопителях, зачастую не отвечающих санитарным нормам и правилам. Особую опасность представляют радиоактивные отходы. На территории Казахстана функционирует космодром «Байконур» более 50 лет, и в течении этого времени с него производятся запуски ракетоносителей. Полет космических аппаратов происходит над 6 областями, а поля падения первой и второй ступеней располагаются в 2 областях Республики, Международный опыт освоения космоса свидетельствует о том, что до 7 % запусков космических аппаратов завершается аварийными исходами. При этом в результате аварийного падения ракетоносителей на землю возникают чрезвычайные ситуации [4].

Таким образом, на всей территории Казахстана высока вероятность развития разнообразных чрезвычайных ситуаций, как по масштабам, так и по факторам риска.

В связи с чем, возникла необходимость проведения комплексных исследований состояния проблемы организации медицинской и лекарственной помощи при ЧС в РК.

Достоверное изучение частоты, масштабов, особенностей распространения ЧС различного происхождения и их медико-санитарных последствий в РК явилось целью первого этапа наших исследований.

Экспериментальная часть

Теоретико-методологическую основу исследования составили теория систем, теория маркетинга и менеджмента, теория исследования операций, теория оптимизации, концепции службы экстренной медицинской помощи, труды ведущих отечественных и зарубежных ученых в области фармации и экстремальной медицины, статистические материалы.

Необходимо отметить, что Министерством по чрезвычайным ситуациям РК и Комитетом дорожной полиции РК в течение 10 лет зарегистрировано 347557 ЧС и происшествий, т.е. в среднем за год их фиксируется около 35000, в том числе свыше 30000 техногенных и около 5000 нетехногенных. В числе последних – около 2000 природных и свыше 2600 социально-биологических.

Анализ динамики структуры ЧС в РК за последние 5 лет показал, что первое место принадлежит производственным и бытовым пожарам, взрывам, а также несчастным случаям техногенного характера. На долю этих видов ЧС и происшествий приходилось около половины всех случаев (50,0% и 46,6%).

Такое положение сложилось почти на всей территории страны. Видимо, это является отражением общей тенденции научно-технического прогресса, ставшего одним из факторов развития человеческого общества. Однако высокий уровень использования технических средств, предназначенных для удовлетворения жизненных потребностей человека, повышает риск развития техногенных ЧС.

Нами установлены закономерности, что каждая из областей имеет свои характерные особенности, как по видам происходящих ЧС, так и по их динамике во времени, что является определяющим при разработке комплекса профилактических мероприятий по предотвращению указанных явлений. В Восточно-Казахстанской, Павлодарской, Кызылординской, Жамбылской и Южно-Казахстанской областях, кроме этого, необходимы превентивные работы для предотвращения природных и социально-биологических ЧС [5].

Анализ динамики структуры в целом по Республике Казахстан выявил, что значительно увеличился процент пораженных в ДТП (на 9.8%, $t=54,4$, $p<0,001$), в производственных и бытовых пожарах и взрывах (на 1%, $t=11,1$, $p<0,001$), в производственных авариях (на 0,3%, $t=7,5$, $p<0,001$).

В то же время отмечено статистически достоверное уменьшение доли опасных инфекционных заболеваний и отравлений (на 2,7%, $t=19,3$, $p<0.001$), пораженных при происшествиях на водах (на 5,1%, $t=46,4$, $p<0,001$), при опасных гидрометеорологических и геологических явлениях (на 3,3%, $t=64,7$, $p<0,001$). Эти изменения привели к возрастанию доминирования техногенных аварий над природными и социально-биологическими катастрофами в десять с лишним раз. Темп прироста техногенных ЧС и происшествий по выровненным показателям их числа за весь анализируемый период равнялся: Т=+35,4%, темп убыли социально-биологических ЧС – Т=-41,5%, природных ЧС – Т=- 90,33%.

Динамика интенсивных показателей заболеваемости в различных видах ЧС и происшествий аналогична вышеприведенной: неуклонно растут коэффициенты пораженных в техногенных авариях – тренд восходящий устойчивый (r=+0,83, p<0,001) и столь же неукоснительно снижаются коэффициенты пораженных в природных (r=-0,81, p<0,001) катастрофах. Что касается социально-биологических ЧС, отмечается некоторое снижение соответствующих показателей (r=-0,54, p>0,05).

При детализации этой информации установлено, что из пораженных в техногенных ЧС резко возросло количество тех, кто пострадал в дорожно-транспортных происшествиях, – почти до 20 000 человек в год (r=+0,79, p<0,01), в производственных и бытовых пожарах и взрывах – почти до 2000 человек в год (r=+0,70, p<0,05). Что касается пораженных в природных катастрофах и социально-биологических ЧС, за 10 лет число пораженных опасными инфекционными заболеваниями и отравлениями по выровненным показателям сократилось с 4573 до 2677 (r=-0,53, p>0,05), но различия недостоверны, в то же время уменьшение числа пораженных при происшествиях на водах с 2998 до 777 в год (r=-0,67, p<0,05) и попавших в опасные гидрометеорологические и геологические ситуации – от 1287 до 2-3 десятков ((r=-0,62, p<0,05) статистически значимо [6].

На следующем этапе проведен анализ числа погибших (на месте ЧС). Установлено, что в структуре безвозвратных потерь наибольший процент приходился на ДТП (63,1 ±0,22%), происшествия на водах (17,0±0,17%), производственные и бытовые пожары и взрывы (16,1±0,17%), производственные аварии (2,8±0,08%). В динамике доля погибших в транспортных авариях и происшествиях за последние 5 лет статистически значимо (t=37,7, p<0,001).

При изучении динамики числа погибших в различных видах происшествий обнаружено, что в течение всего периода наблюдения значительно преобладали те, кто погиб в техногенных ЧС, и уровень таких случаев явственно возрос (r=+0,91, p<0,001). В то же время резко снизилось число безвозвратных потерь в природных (r=-0,94, p<0,001) и незначительно – в социально-биологических катастрофах (r=-0,54, p>0,05).

При этом, отмеченный рост числа безвозвратных потерь в техногенных авариях, связан в основном с учащением (r=+0,92, p<0,001) гибели людей в дорожно-транспортных происшествиях, в производственных авариях (r=+0,60, p<0,05) и некоторым возрастанием числа погибших в производственных и бытовых пожарах и взрывах (r=+0,49, p>0,05). По выровненным показателям темп среднегодового прироста погибших в дорожно-транспортных авариях равен T=+16,8%, в производственных пожарах и взрывах T=+1,7%, в производственных авариях T=+4,36%.

Основную роль в снижении количества погибших в природных катастрофах играет выраженное уменьшение их числа в происшествиях на водах (r=-0,94, p<0,001). По выровненным показателям среднегодовая убыль погибших в происшествиях на водах составила -8,03%. Уменьшение числа безвозвратных потерь в социально-биологических ЧС и происшествиях, связано в основном, с убылью умерших от опасных инфекционных заболеваний и отравлений.

Анализ особенностей распространения вышеописанных явлений по территории страны на основе интенсивных показателей заболеваемости вследствие ЧС позволил утверждать, что в ЮКО и в г. Алматы стабильно высок показатель заболеваемости в ЧС и происшествиях, в то время как в Павлодарской, Атырауской, Северо-Казахстанской, Западно-Казахстанской и Актюбинской областях он в 1,5-2 раза ниже. Резкий рост показателей в отдельные годы позволяет утверждать, что в каждой области, даже благополучной в течение какого-то отрезка времени, в любой момент могут развиться чрезвычайные ситуации, резко увеличивающие количество пораженных. Это значит, что службы медицины катастроф всех областей Республики должны находиться в состоянии постоянной готовности.

Аналогичный анализ показал, что области, лидирующие по среднегодовым интенсивным показателям смертности в ЧС, не являются лидерами по интенсивным показателям заболеваемости. Данное наблюдение, скорее всего объясняется тем, что определенную часть пораженных удается спасти. На протяжении всего анализируемого периода среднегодовые коэффициенты смертности были достоверно (t=2,7-16,7; p<0,01) выше, чем в целом по стране, в Акмолинской, Алматинской и Жамбылской областях и значимо ниже (t=6,8-10,5; p<0,001) – в Кызылординской, Костанайской, Западно- Казахстанской и в г. Алматы. Сохранялась резкая смена ранговых мест отдельных областей в трехлетние временные периоды, что является отражением непредсказуемости развития ЧС, выделяются наиболее тревожные регионы и те, где

ситуация выглядит спокойнее. Крайне нестабильны среднегодовые коэффициенты смертности на месте ЧС в ведущих промышленных областях Республики. Требуется проведение более детального анализа, чтобы ответить на вопрос, с чем связаны эти явления.

Установлено, что при производственных и бытовых пожарах и взрывах газа, несчастных случаях техногенного характера, взрывах в целом по стране погибало на месте около половины всех пораженных. Здесь, наряду с нарушением правил пожарной безопасности при эксплуатации электрооборудования (14,8% от общего числа) и печного отопления (11,5% от общего числа), основной причиной неосторожного обращения с огнем является курение в нетрезвом виде, что приводит и к возникновению пожаров, и к гибели людей (в 2007 г. на долю этой причины пришлось 56,3% от числа погибших при пожарах). Выявлены области, где в течение всего анализируемого периода процент погибших из числа пораженных был в 1,5-2 раза выше средне республиканского: Акмолинская, СКО, ВКО, Костанайская. Даже в самом благополучном по данному виду ЧС – г. Алматы – 14 человек из ста погибает на месте при пожарах. Приведенные данные говорят о необходимости, кроме просветительской работы с населением, привлечь работников пожарных служб к обучению навыкам по оказанию первой медицинской помощи пораженным при пожарах.

По производственным авариям выявлено, что в настоящее время в стране в среднем за год погибает 44-48 человек. Процент погибших на месте из числа пораженных по отдельным областям колебался значительно: от 90% – 100% в г. Алматы и Алматинской области до 26,3% – в Карагандинской и Восточно-Казахстанской областях. Такой большой разброс в проценте погибших, видимо, связан с тем, что в промышленных областях на производствах имеется аварийно-спасательные службы. При этом следует обратить внимание на следующий факт: отсутствие стабильности в ситуации, что выражается в резких колебаниях областных показателей по трем периодам. Только Алматинская область отличалась сравнительно высокими процентами погибших на протяжении всего времени наблюдения.

Доля погибших из общего числа пораженных при происшествиях на водах в 2005 – 2007 гг., резко возросла по всей стране. По сравнению с 1998 – 2001 гг. среднегодовой процент увеличился более чем в 2 раза. Стоит отметить многолетнее неблагополучие в 3 областях: Алматинской, Восточно-Казахстанской и Северо-Казахстанской. Как свидетельствует анализ происшествий на водах, проведенный МЧС РК, основной причиной гибели людей явилась их личная неосторожность. В то же время нельзя исключать ухудшение работы водно-спасательной службы на водоемах страны, неумение населения оказывать первую медицинскую помощь при утоплении [7, 8].

В Республике Казахстан приоритетная роль в предупреждении и ликвидации катастроф отводится Министерству по делам ГО, ЧС и МЗСР, которое в своей работе руководствуются постановлением Правительства Республики Казахстан от 17 июня 2010 года за №608.

Правила предоставления, виды и объемы медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях разработаны в соответствии с пунктом 2 ст. 51 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 г «О здоровье народа и системе здравоохранения», законами РК от 5 июля 1996 г «О чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера» и от 27 марта 1997 года «Об аварийно-спасательных службах и роли спасателей».

Правила предоставления видов и объемов медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях содержат общие положения, основные понятия, порядок организации предоставления медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, а также виды и объем необходимой медицинской помощи при ЧС.

Необходимо отметить, что в РК создана система двухэтапного лечебно-эвакуационного обеспечения пострадавших с транспортировкой по назначению. На первом этапе (очаг поражения) медицинская помощь оказывается путем само- и взаимопомощи, а так же персоналом медицинских формирований, прибывающих в очаг поражения. На втором этапе оказывается специализированная медицинская помощь в стационарах, медико-санитарных частях и медицинских центрах. Медицинская помощь населению при чрезвычайных ситуациях предоставляется в зависимости от категории чрезвычайной ситуации, а также характера и масштабов их медико-санитарных последствий.

При объектовых чрезвычайных ситуациях оказание медицинской помощи пораженным (больным) осуществляется организациями здравоохранения в режиме повседневной деятельности.

При возникновении местных, региональных и глобальных чрезвычайных ситуаций вводятся в действие силы и средства службы медицины катастроф.

Медицинская помощь пораженным (больным) при чрезвычайных ситуациях, в зависимости от места ее оказания, квалификации лиц ее оказывающих и обеспеченности медицинским имуществом, предоставляется в виде доврачебной, квалифицированной и специализированной медицинской помощи.

Объем медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в зависимости от складывающейся медико-санитарной и кризисной обстановки в зоне чрезвычайной ситуации в рамках установленных видов медицинской помощи может быть полным или сокращенным.

Непосредственно в зоне чрезвычайной ситуации и/или на ее границах оказывается следующая медицинская помощь:

1. доврачебная – медицинскими работниками со средним медицинским образованием, парамедиками, спасателями, другими сотрудниками экстренных служб, а также иными лицами в порядке само- и взаимопомощи;

2. квалифицированная – силами подразделений скорой медицинской помощи, формирований медицины катастроф и медицинской службы Гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций, полевыми подвижными медицинскими воинскими частями и подразделениями, а также организациями здравоохранения, сохранивших свою работоспособность;

3. специализированная – специализированными формированиями медицины катастроф, а также многопрофильными организациями здравоохранения.

Оказания медицинской помощи пострадавшим, включает использования лекарственных средств, что предполагает прогнозирование объема лекарственной помощи и создание резервов.

Однако анализ ведомственных материалов по оказанию спасательных мероприятий показал отсутствие регламентов, определяющих принципы организации лекарственной помощи пострадавшим в условия ЧС.

В связи с чем, возникла необходимость разработки комплекса программ по формированию принципов организации лекарственной помощи населению в условиях ЧС.

Таким образом, выявлена проблема разработки системы оказания срочной медицинской и лекарственной помощи по региональному принципу в связи с повышением роли и ответственности региональных органов власти в обеспечении безопасности населения, защиты окружающей среды от антропогенных катастроф, научно – методических основ оперативной системы управления медицинской и лекарственной помощи пострадавшим на этапах лечебно-эвакуационного обеспечения.

Выводы

1. Определено, что в общей структуре ЧС в РК первое место принадлежит производственным и бытовым пожарам, взрывам, а также несчастным случаям техногенного характера.

2. Техногенные чрезвычайные ситуации в РК преобладают над не техногенными.

3. Каждая из областей РК имеет свои характерные особенности, как по видам происходящих ЧС, так и по их динамике во времени.

4. Анализ динамики структуры ЧС в РК выявил значительное увеличение количества пораженных в ДТП.

5. Обоснована необходимость разработки комплексной программы по формированию принципов организации лекарственной помощи населению в условиях ЧС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрнесова Н. Методические основы оценки ущерба природных катастроф \ Н. Эрнесова \\ Аль Пари. – 2012. – №1-2. – С.55-57.

2. Ахметов С.Б. Доклад Председателя Комитета по госконтролю за чрезвычайными ситуациями и промышленной безопасностью на коллегии МЧС «Об итогах деятельности в области предупреждения и ликвидации ЧС в рамках реализации стратегического плана МЧС РК на 2010-2014 годы»\ С.Б. Ахметов \\ Безопасность в промышленности. – 2011. – №1. – С. 2-4.

3. Слесарев В.Г. Анализ текущего состояния службы медицины катастроф в Республике Казахстан \\ Центрально-Азиатский научно-практический журнал по общественному здравоохранению. – 2008. – №2. – С.2.

4. Слесарев В.Г., Казбагаров Р.К., Джель Л.Л., Ботабекова Л.М. Прогнозирование санитарных потерь при аварийных ситуациях, связанных с запуском ракет – носителей //Медицина катастроф. Москва – 2006. – № 4 (56). – С. 17-18.

5. Кунанбаев Н.С. О деятельности комитета по государственному контролю за чрезвычайными ситуациями и промышленной безопасностью Министерства по чрезвычайным ситуациям РК в 2013 году\ Н.С.Кунанбаев \\Безопасность в промышленности. – 2013. – №4. – С. 2.

6. Бапы Д. Н. Анализ работы Комитета по государственному контролю за чрезвычайными ситуациями и промышленной безопасностью и территориальных органов МЧС по вопросам промышленной безопасности за 2012 год, задачи на 2013 год \ Д.Н.Бапы \\ Безопасность в промышленности. – 2013. – №1. – С. 2-14.

7. Киселев М. Прогнозирование техногенных катастроф: применение фазохронометрического подхода \ М. Киселев \\ Стандарты и качество. – 2013. – №10. – С. 56-59.

8. Михайлова Н.Н. Новые данные о землетрясениях в «асейсмичных» районах Казахстана и карта общего сейсмического районирования \ Н.Н. Михайлова \\ Исследования сейсмостойкости сооружений и конструкций»: сб. тр. КазНИССА, Выпуск 20 (30). – Алматы, 2001. – С. 80-88.

9. Нурмагамбетов А. Землетрясение 21 февраля 2011 г. и сейсмическая опасность Атырауского региона \ А. Нурмагамбетов \\. Журнал «ОП&Оаз». – 2011. – № 3. – С. 100-103.

SUMMARY

ANALYSIS OF DYNAMICS OF STRUCTURE OF EMERGENCY IN KAZAKHSTAN

Sultanbekov A.A., PhD doctoral training 2 years

Asfendiyarov's Kazakh National Medical University;

93, Tole bi St., Almaty, 050029, Republic of Kazakhstan

A variety of climatic and man-made disasters on the territory of Kazakhstan determined the structure of emergency situations (ES). The authors analyzed the structure of the ES and the tendencies of its changes. As a result of research necessity of a comprehensive approach to regional principles for drug assistance to victims in emergency situations.

Keywords: Republic of Kazakhstan, emergency, medical help, an integrated approach, medicines.

REFERENCES

1. Ernesova N. Methodical bases assess the damage of natural disasters. Al Pari. 2012; 1-2: 55-57.

2. Akhmetov S.B. Report of the Chairperson of the Committee for State Control of Emergency Situations and Industrial Safety Ministry of Emergency Situations on board «On the results of activity in the field of emergency prevention and response in the framework of the strategic plan of MES RK for 2010-2014». Safety in the industry. 2011; 1: 2-4.

3. Slesarev V.G. An analysis of the current state of disaster medicine service in the Republic of Kazakhstan. Central Asian scientific and practical magazine on public zdravoohraneniyu. 2008; 2: 7.

4. Slesarev V.G., Kazbagarov R.K., Gelle L.L., Botabekova L.M. Prediction of sanitary losses in emergency situations related to the launch of rockets – carriers. Emergency Medicine. Moscow, 2006; 4 (56): 17-18.

5. Kunanbayev N.S. The activities of the Committee for State Control of Emergency Situations and Industrial Safety of the Ministry of Emergency Situations of the Republic in 2013. Safety in the industry. 2013; 4: 2.

6. Bapy D.N. Analysis of the Committee for State Control of Emergency Situations and Industrial Safety and territorial bodies of the Ministry of Emergency Situations on industrial safety for the year 2012, objectives for 2013. Safety in the industry. 2013; 1: 2-14.

7. Kiselev M. Prediction man-made disasters: application fazohronometric approach. The standards and quality. 2013; 10: 56-59.

8. Mikhailova N.N. New data on earthquakes in the «aseismic» regions of Kazakhstan and map of general seismic zoning. Research Earthquake Engineering and Construction: a collection of works KazNISSA, Issue 20 (30), Almaty, 2001. S. 80-88.

9. Nurmagambetov A. Earthquake February 21, 2011 and the seismic hazard of the Atyrau region. Journal «OP & Das». 2011; 3: 100-103.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗЕРВА ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ В УСЛОВИЯХ ЧС В РК

Султанбеков А.А., PhD докторант 2 года обучения
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050029, Алматы, ул. Толе би, дом 93, Республика Казахстан
Научные консультанты: **Синотова С.В.** – канд.фарм.наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
Шертаева К.Д. – докт.фарм.наук, проф.
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия,
160000, Шымкент, пл. Аль-Фараби, дом 1, Республика Казахстан
Датхаев У.М. – докт.фарм.наук, проф.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050029, Алматы, ул. Толе би, дом 93, Республика Казахстан
Шопобаева А.Р. – канд.фарм.наук, проф.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050029, Алматы, ул. Толе би, дом 93, Республика Казахстан
Блинова О.В. – канд.фарм.наук, доц.
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия,
160000, Шымкент, пл. Аль-Фараби, дом 1, Республика Казахстан

E-mail: arman_ca@mail.ru

Стихийные бедствия приводят не только к массовым поражениям населения травматического характера, но и психического. Для оказания психотерапевтической помощи пораженным при чрезвычайных ситуациях (ЧС), авторами разработан алгоритм оказания помощи, сформирован перечень лекарственных средств (ЛС), определены нормативы потребления и рассчитан резерв.

Ключевые слова: *Республика Казахстан, чрезвычайная ситуация, лекарственная помощь, комплексный подход, лекарственные средства.*

Стихийные бедствия природного характера (наводнения, землетрясения, пожары), частота которых в последнее время взросла, наносят огромный ущерб здоровью людей. Такие чрезвычайные ситуации могут приводить к человеческим жертвам и массовым поражениям травматического и психического характера [1].

Южно-Казахстанская область (ЮКО) – одна из крупнейших областей Казахстана. Площадь ее составляет 117249 км^2, занимает 13-е место. Однако по плотности и количеству населения ЮКО занимает первое место среди всех областей Казахстана. Наиболее часто на территории Казахстана встречаются снежные лавины, сели, землетрясения и пожары.

Наводнения относятся к стихийным бедствиям гидрологического характера. Поражающее действие наводнения определяется скоростью водного потока и высотой подъема уровня воды.

Снежные лавины являются также особо опасным природным явлением, их сход угрожает населенным пунктам, железнодорожным и автомобильным дорогам, линиям электропередач.

Оползни и селевые потоки чаще всего возникают из-за обильных атмосферных осадков, быстрого таяния снегов и ледников в горах. Прямой опасностью при оползнях, селях и обвалах являются разрушение зданий и сооружений, линии электро-, газо-, водоснабжения и канализации, гибель и травмирование людей.

Необходимо отметить, что оползни, сели, обвалы, как правило, сопровождают такие стихийные бедствия, как наводнения и землетрясения.

Характерным стихийным бедствием для некоторых регионов Казахстана (Алма-атинская и Джамбульская области, ЮКО) являются землетрясения. В зависимости от интенсивности, землетрясения могут приводить к сильным разрушениям зданий и сооружений, гибели людей. Поражающие факторы при землетрясениях: строительные конструкции, вызывающие травмы и завалы людей, пожары при авариях газовых и электрических сетей [2].

По данным многих ученых экстремальные ситуации тесно связаны с тяжелейшими психическими травмами людей [3, 4].

Так, организация медицинской и психиатрической помощи пострадавшим предусматривает решение 4 задач: (рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм оказания медицинской и фармацевтической помощи пострадавшим с психическими нарушениями при ЧС

Особенностью психиатрической помощи в рамках данных задач является то, что она оказывается не психиатрами, а спасателями и врачами других специальностей в сложных условиях и в ограниченные сроки. Вместе с тем, эта медицинская помощь является решающей с точки зрения сохранения жизни и здоровья пострадавших. Поэтому весьма актуальными являются не только проблемы обучения специалистов, участвующих в ликвидации ЧС, разработка стандартов психиатрической помощи, но и наличие необходимых лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

Экспериментальная часть

Целью наших исследований явилась разработка комплексного подхода к организации формирования резерва лекарственных препаратов для оказания помощи пораженным в условиях ЧС.

Анализ специальной литературы по данному вопросу позволил сделать вывод о необходимости оказания психиатрической помощи населению уже на самых ранних этапах ЧС, причем эта помощь должна оказываться непосредственно в эпицентре происходящих событий.

Так как психиатрическая помощь требуется при любых ЧС, нами в первую очередь проведены исследования в этом направлении.

Составление схем лекарственного обеспечения осуществлялось путем анализа карт вызова врача, листов назначения ЛС пораженным в условиях ЧС, документации специализированной скорой медицинской помощи. В результате определили ЛС и изделия медицинского назначения (ИМН), которые систематизировали с учетом вида, фармакотерапевтической группы (ФГ), химического строения (МНН), суммарной частоты назначений ЛС.

Для разработки нормативов потребления ЛС и ИМН нами изучены отчетные данные Шымкентской железнодорожной больницы, определенной как «Железнодорожные госпитали медицины катастроф». Сформирован список ЛП и ИМН, наиболее часто используемый для оказания психиатрической помощи пораженным в условиях ЧС.

Полученный список вошел в основу экспертных карт оценки эффективности использования ЛС и ИМН для оказания фармацевтической помощи.

Экспертный метод в нашем исследовании применялся для оценки эффективности лекарственных средств, их взаимозаменяемости, где немаловажное значение имела и стоимость препаратов с последующим определением нормативов потребления.

Опираясь на экспертный метод, мы использовали метод расстановки приоритетов. В нем, в отличие от метода балльных оценок и ранга, отсутствует требование транзитивности отношений между объектами. Эксперту психологически легче высказывать свои суждения в виде попарного сопоставления, и качество таких суждений значительно выше. Результат попарного сравнения наиболее точно отражает субъективное предпочтение, так как на выбор здесь налагаются наименьшие ограничения, и метод не навязывает эксперту априорных условий.

Модифицированная технология экспертной оценки на основе МРП включает:

− определение цели и задач исследования;

− разработку инструмента исследования;

− процедуру отбора экспертов и формирование экспертной группы;

− проведение опроса;

− получения экспертных оценок;

− обработку результатов.

Предварительно была разработана анкета для специалистов. В общей части анкеты эксперты должны были отразить такие данные, как занимая должность, ученая степень, звание, наличие квалификационной категории, стаж работы.

Анкета представлена в виде таблицы из 5-ти граф. В графе «наименование лекарственных препаратов» предлагается перечень ЛС, применяемых для оказания помощи пострадавшим. Следующие графы отражают оценку эффективности препарата экспертом по 5-балльной системе. В отдельной графе эксперту необходимо отметить наиболее эффективные ЛС, назначаемые указанной группе пораженных.

Формирование экспертной группы является важнейшей процедурой, в значительной степени, определяющей качество экспертных оценок. Группа экспертов отбиралась по количеству и качеству.

Количественный состав экспертов был определен согласно таблицы В. С. Вентцеля в количестве 15.

Качественный состав подбирался по уровню компетентности, включающему качественные характеристики эксперта (стаж работы по специальности, наличие квалификационной категории и др.), определенных в ходе анкетирования с учетом расчетного показателя (коэффициента аргументации).

Уровень компетентности рассчитали по формуле 1:

$$К = 0,5*К_а \quad (1)$$

где: К-уровень компетентности

$К_а$-коэффициент аргументации

Суждение о качественном составе экспертной группы выносится по результатам обработки первого раздела анкеты.

Численное значение коэффициента аргументации определяется по эталонной таблице 1.

Таблица 1.

Коэффициент аргументации

№	Источники ориентации	Степень влияния источника на ваше мнение		
		Высокая В	Средняя С	Низкая Н
1.	Проведенный вами теоретический анализ	0,3	0,2	0,1
2.	Ваш опыт	0,5	0,4	0,2
3.	Обобщение работ отечественных авторов	0,1	0,1	0,1
4.	Обобщение работ зарубежных авторов	0,05	0,05	0,05
5.	Ваша интуиция	0,05	0,05	0,05

Коэффициент аргументации может находиться в пределах от «0» до «+1».

Качественный состав хороший, если уровень компетентности находится в пределах от 0,25 до 0,5.

Лекарственные препараты оценивались по пятибалльной шкале:

5 – наиболее эффективное средство из аналогичных по действию;

4 – оказывает хороший терапевтический эффект;

3 – оказывает посредственный эффект;

2 – плохо, крайне редко следует использовать;

1 – не рекомендуется употреблять при данной патологии вообще.

Анализ профессиональных данных экспертов показал, что 60% экспертов имеют стаж работы более 25 лет, от 20 до 25 – 22%, от 15 до 20 – 15% и лишь 3% – до 10 лет.

Необходимо отметить, что товар – это сложное многоаспектное понятие. Однако главным при проведении маркетинговых исследований являются его потребительские свойства, т.е. способность выполнять функцию удовлетворения потребности. Важнейшие свойства лекарственного препарата как товара, и связанные с ними основные характеристики (эффективность, побочные действия и др.) описывают «жесткие» потребительские параметры. «Мягкие» параметры характеризуют эргономические особенности (удобство использования, доступность, наличие в ассортименте) и эстетические свойства (дизайн, упаковка).

Опрос в сформированной группе проводился по анкетам-матрицам. Эксперт высказывал суждение предпочтительности одного из объектов или об их равноценности для каждой пары сравниваемых объектов. После проведения опроса, заполненные экспертами анкеты, проверялись, неправильно оформленные отбрасывались. В конечном итоге для обработки было подготовлено 12 анкет-матриц. В процессе анализа и обработки анкет был сформирован перечень ЛС (резерв) для оказания помощи пораженным с психическими расстройствами (в течение первых 24 часов), в который вошло 29 наименований ЛП.

Далее нами, по аналогии с российскими учеными, рассчитаны нормативы потребления ЛС и ИМН на 100 пострадавших. Для каждого препарата был определен суточный расход, общее количество препарата на 1 пострадавшего, общее количество препарата на 100 больных, оптимальный запас, страховой запас [5].

Нормативы потребления ЛС и ИМН нами рассчитаны на основе анализа аналогичных случаев для оказания помощи пострадавшим с психическими расстройствами (в течение первых 24 часов).

На основании полученных нормативов потребления ЛС, и исходя из предполагаемого количества пострадавших, был рассчитан резерв (неснижаемый запас) ЛС для оказания психотерапевтической помощи пострадавшим для областного и регионального уровней.

Полученные данные о ЛС далее использовались в расчетах по определению потребности (формула 2)

$$П = \% * О * V_{фг} * V_{лс} * ОДД \quad (2)$$

где: П – количество единиц измерения ЛС;

% – процент пострадавших с данным заболеванием;

О – общее количество вызовов специализированной скорой помощи;

$V_{фг}$ – частота назначения фармацевтической группы;

$V_{лс}$ – частота назначения ЛС;

ОДД – ориентировочная дневная доза.

Данный метод определения потребности относится к нормативному методу и позволяет более объективно и точно сформировать оптимальный запас ЛС для оказания фармацевтической помощи пораженным в условиях ЧС.

Выводы

1. Определено, что экстремальные ситуации часто сопровождаются психологическими травмами.

2. Разработан алгоритм оказания медицинской и фармацевтической помощи пострадавшим с психическими нарушениями при ЧС.

3. Составлены анкеты и проведена экспертная оценка отобранного перечня лекарственных препаратов с использованием метода расстановки приоритетов.

4. В результате обработки и анализа анкет был сформирован перечень ЛС (резерв) для оказания помощи пораженным с психическими расстройствами.

5. Определены нормативы потребления ЛС и рассчитан резерв (неснижаемый запас) для оказания психотерапевтической помощи пострадавшим с психической травмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ямалов И.У. Моделирование процессов управления и принятия решений в условиях чрезвычайных ситуаций. – М.: Лаборатория Базовых знаний, 2009. – 288 с.

2. Кунанбаев Н.С. О деятельности комитета по государственному контролю за чрезвычайными ситуациями и промышленной безопасностью Министерства по чрезвычайным ситуациям РК в 2013 году // Безопасность в промышленности. – 2013. – № 4. – С. 2-7.

3. Султанбеков А.А., Шертаева К.Д., Блинова О.В., Датхаев У.М., Утегенова Г.И. К вопросу организации фармацевтической помощи населению в условиях чрезвычайных ситуаций на региональном уровне// Международная научно-практическая конференция «Фармацевтическое образование, наука и производство – ориентир на стратегию «Казахстан-2020» (23-24 октября 2014 года). – Шымкент, 2014. – Вестник ЮКГФА. – №3(68), т.4. – С.147-149.

4. Слесарев В.Г. Анализ текущего состояния службы медицины катастроф в Республике Казахстан // Центрально-Азиатский научно-практический журнал по общественному здравоохранению. – 2008. – № 2 (выпуск 7). – С.47-49.

5. Мельникова О.А. Разработка резерва лекарственных средств и изделий медицинского назначения для оказания помощи больным с ожогами тела // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 1. – С. 175-177.

SUMMARY

INTEGRATED APPROACH TO THE ORGANIZATION FOR THE PROVISION VICTIM ASSISTANCE IN EMERGENCY SITUATIONS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Sultanbekov A.A., PhD doctoral training 2 years
Asfendiyarov's Kazakh National Medical University;
93, Tole bi St., Almaty, 050029, Republic of Kazakhstan

Natural disasters not only cause mass destruction population traumatic, but also mental. To provide psychological assistance to the affected emergency (disaster), the authors developed an algorithm for assistance, a list of medicines (drugs), defined consumption standards and is designed reserve.

Keywords: Republic of Kazakhstan, emergency, medical help, an integrated approach, medicines.

REFERENCES

1. Yamalov I.U. Modelling of processes of governance and decision-making in emergency situations. Moscow: Laboratory of Basic Knowledge, 2009. 288S.

2. Kunanbayev N.S. The activities of the Committee for State Control of Emergency Situations and Industrial Safety of the Ministry of Emergency Situations of the Republic in 2013. Safety in the industry. 2013; 4: 2-7.

3. Sultanbekov A.A., Shertaeva K.D., Blinov O.V., Dathaev U.M., Utegenova G.I. On the question of the organization of pharmaceutical care to the population in emergency situations at the regional level. International scientific-practical conference «Pharmaceutical education, science and production – a landmark in the strategy» Kazakhstan-2020» (23-24 October 2014). Shymkent, 2014. Bulletin YUKGFA; 3 (68), v.4: 147-149.

4. Slesarev V.G. An analysis of the current state of disaster medicine service in the Republic of Kazakhstan. Central Asian scientific and practical magazine in public health. 2008; 2 (Issue 7): 47-49.

5. Melnikov O.A. Development of provision of medicines and medical supplies to help patients with burns body. Bulletin of new medical technologies. 2010; 1: 175-177.

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ В РАЗВИТИИ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Сыдыков С.Б., докторант 1 курса;
Блатов Р.М., докторант 3 курса; Сметова Г., магистрант 1 курса
Руководитель: **Шопабаева А.Р.,** к.фарм.н, проф.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
институт Фармации – модуль «Фармацевт-менеджер»,
050012, Алматы, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан

E-mail: bc_sydykov@mail.ru

Резюме: В статье освещены основные этапы развития системы фармаконадзора в Республике Казахстан (РК). Особое внимание уделено проблемным аспектам функционирования системы мониторинга безопасности лекарственных средств на современном этапе: регуляторные процедуры в сфере фармаконадзора в РК, отчетность отечественных фармпроизводителей и медицинских работников, недостаточное понимание участия пациентов /потребительская отчетность.

Ключевые слова: *фармаконадзор, мониторинг безопасности лекарственных средств, отечественные/зарубежные фармпроизводители, пациенты, потребители, мониторинг побочных действий, «желтая-карта».*

Введение

Лекарственная безопасность и фармаконадзор является динамично развивающимся клинической и научной дисциплиной. Фармаконадзор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) трактуется как «наука и деятельность, связанную с обнаружением, оценкой, пониманием и предотвращения побочных эффектов или любой другой проблемы, связанные с применением лекарственных препаратов»[1]; он играет важную роль в обеспечении достаточной информацией врачей и пациентов, чтобы принять решение, когда дело доходит до выбора препарата [2]. Согласно материалам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) неправильное и неконтролируемое употребление лекарств при самолечении является причиной смертности среди населения и находится на пятом месте в мире после травматизма, болезней системы кровообращения, онкологии и заболеваний органов дыхания. Чаще всего среди причин смерти наблюдаются отравления, передозировки, побочные эффекты, несовместимость с другими препаратами [3]. Для того чтобы предотвратить или уменьшить вред для пациентов и таким образом, улучшить здоровье населения, существуют механизмы для оценки и мониторинга безопасности лекарственных средств [4]. В то время как основные достижения дисциплины фармаконадзора произошли на Западе, не так много было достигнуто в Казахстане. Тем не менее, все больше клинических испытаний и клинических активностей проводятся в Казахстане, есть огромная потребность, чтобы понять и реализовать систему фармаконадзора.

Основные исторические этапы формирования системы фармаконадзора.

Период с 2005 года до 2008 года рассматривается как период становления и развития системы мониторинга ПДЛС в РК. За этот промежуток времени создана нормативная база по государственной системе фармаконадзора, проведены семинары-тренинги среди медицинских и фармацевтических работников с целью внедрения спонтанного метода сбора информации о ПД ЛС, в 2008 году Казахстан принят полноправным членом Международной программы ВОЗ по мониторингу ПД ЛС.

Начиная с начала 2009 года начался новый этап развития фармаконадзора, который направлен на совершенствование и гармонизацию требований нормативно-правовых документов в контроле безопасности лекарственных средств. Ранее согласно Приказу МЗ РК от 14 февраля 2005 г. №52 «Об утверждении Инструкций по проведению мониторинга побочных действий лекарственных средств» сообщать о побочных действиях лекарственных средств могли только медицинские или фармацевтические работники.

Приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года № 421 было утверждены правила проведения фармаконадзора лекарственных средств и мониторинга побочных действий лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

С 1 января 2016 года вступят в действие и единые Правила надлежащей практики фармаконадзора (GvP), которые разработаны международной рабочей группой специалистов государств-членов, в связи с началом функционирования общего фармацевтического рынка ЕАЭС.

В странах – участницах ЕАЭС подобного документа прежде не существовало. Национальные системы фармаконадзора функционировали на основании различных нормативно-правовых актов и методических рекомендаций. Организация и эффективность этой деятельности значительно варьировались в зависимости от культурных особенностей, степени проработанности законодательства, уровня подготовки кадров, доступности и развитости коммуникационных каналов и т.д. После вступления в ЕАЭС внутреннее законодательство стран-членов должно быть гармонизировано с международными договорами и другими наднациональными нормативно-правовыми актами, а значит, нормы и требования GvP будут применяться всеми участниками Союза, что обуславливает унификацию систем фармаконадзора.

Основные проблемы функционирования системы фармаконадзора в РК.

Несмотря на наличие законодательных актов в области фармаконадзора в РК, ***проблемой номер один на сегодняшний день является низкая активность отечественных производителей, в отношении выявления, регистрации и передачи сведений о НПР.***

По данным НЦЭЛС ИМН и МТ за 3 отчетных года (2013-2015) было выявлено: в 2015 году – 1916, 2014 – 1669, 2013 – 1784 случаев из них от **производителей: 2015 – 488 , 2014 – 320 случаев**:



Рис. 1. Общее количество зарегистрированных сообщений за 2013-2015

По данным РГП на ПХВ «НЦЭЛС ИМН и МТ» сообщения о НПР преимущественно поступает от крупных зарубежных компаний, имеющих представительства на территории РК: «Санофи-Авентис групп», «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», «ГлаксоСмитКляйн», «Эгис», «Байер», «Шеринг-Плау». Деятельность по организации мониторинга безопасности ЛС у большинства отечественных производителей всё ещё находится в стадии становления, однако уже сейчас можно выделить ряд компаний, сумевших в короткие сроки сформировать систему фармаконадзора на своём предприятии: «Санто Польфарма Групп», «ВИВА», «Нобель». В целом, активность отечественных производителей по предоставлению спонтанных сообщений о НПР остаётся на низком уровне.

Кроме подачи информации о НПР, производители должны подавать периодические отчеты по безопасности ЛС (ПОБЛС, так же на англ. PSUR) – периодически обновляемый отчет, содержащий информацию по безопасности конкретного ЛС, полученную из спонтанных сообщений, литературных данных и клинических исследований в течение определенного периода. Периодические отчеты должны включать научно обоснованную оценку соотношения польза/ риск ЛС [5].

Вторая проблема системы мониторинга безопасности ЛС в Казахстане – низкая активность работников практического здравоохранения в предоставлении спонтанных сообщений. **Причины тому, по мнению экспертов, является: страх преследования, недостаточно знаний** в области фармаконадзора, низкая заинтересованность врача, нехватка времени на заполнение бланков и отправку сообщений [6, 7]. Так же важным звеном системы фармаконадзора являются работники аптечного звена (провизоры, фармацевты), имеющие непосредственный контакт как с ЛС, так и с потребителями. Учитывая, что в стране большой показатель самолечения населения. По результатам анкетирования различных целевых групп населения Казахстана было выявлено, что к самолечению прибегает 92% опрошенных респондентов [8].

Третья проблема – недостаточное понимание роли пациентов и потребителей ЛС (отсутствие потребительской отчетности)

В последние годы в ряде развитых стран значительно возросла роль пациентов как звена системы фармаконадзора [9, 10]. Ещё в 2008 году на 31-м совещании представителей национальных центров фармаконадзора стран-участниц программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС (г. Упсала, Швеция) была создана рабочая группа для обсуждения проблемы обучения пациентов информированию о НПР соответствующих органов контроля безопасности [11]. Опыт ряда стран относительно участия потребителей в работе фармаконадзора показал, что качество сообщений, поступающих от населения, зависит от его информированности по вопросам безопасности ЛС и уровня организации работы этой структуры в каждой стране. Эксперты указали на необходимость создания баз данных о НПР, поступающих от потребителей, а также системы работы с такими сообщениями (верификация и анализ данных); проведение образовательных программ и сотрудничество с организациями пациентов. В 2012 г. ВОЗ опубликовала Рекомендации по созданию системы «потребительской отчётности» [12]. ВОЗ подчеркивает, что отчёты потребителей являются дополнительным источником о нежелательных реакциях, особенно о ранее неизвестных и не могут рассматриваться как альтернатива отчётам работников здравоохранения.

За рубежом активности пациентов в плане предоставления отчётов о НПР способствует обширная информационная кампания – листовки в аптеках, статьи в журналах для пациентов и потребителей, интернет-ресурсы. Веб-сайты медицинских агентств имеют специальные страницы для пациентов и потребителей, на которых в доступной форме изложена информация по разделам медицины, лекарственным препаратам, безопасности ЛС, новости в сфере медицинского законодательства [13].

Мировая тенденция развития здравоохранения тесно связана с развитием IT-технологий. В странах Организаций экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) идет активный процесс внедрения новых коммуникативных технологий, позволяющих значительно упростить взаимоотношения между врачом и пациентом. Развитие смарт-медицины становится главным трендом развития отрасли.

В Казахстане, несмотря на заметный прогресс внедрения в области здравоохранения современных информационных технологий, создание ряда порталов, улучшение обеспечения компьютерной техникой, разработанные и внедренные веб-приложения направлены на решение отдельных вопросов финансирования и управления системой здравоохранения. Необходимо структуризировать все имеющиеся порталы и сайты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время в системе фармаконадзора в РК имеется ряд проблем, требующих решения. Успешное развитие фармаконадзора в ближайшей перспективе зависит от совершенствования нормативного правового регулирования, практического внедрения современных методов фармаконадзора в том числе и IT-технологий, от формирования у всех субъектов обращения ЛС ответственного отношения к вопросам безопасности препаратов. Комплексный подход к решению проблем фармаконадзора на современном этапе является важной целью развития в области безопастности лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Policy Perspectives on Medicines. Geneva: WHO; 2004. Geneva: World Health Organization. Looking at the Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Available from:http://www.whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf

2. Harmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: Methods, recent developments and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:743

3. Лекарственный информационно аналитический центр РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК в **г. Кокшетау**

4. Biswas P, Biswas A. Setting standards for proactive pharmacovigilance in India: The way forward. Indian J Pharmacol. 2007;39:124–8.

5. Руководство по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений. 05 октября 2009 г.

6. Лепахин В.К., Романов Б.К., Торопова И.А. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. // Ведомости НЦЭСМП. – 2012. – №1. – С.22 – 25.

7. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Ермаков Д.А., Ошорова С.Д. Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в широкой клинической практике: позиции пациентов и медработников. // Врач-аспирант. –2013. – №2.1 (57). – С. 203-212.

8. Перспективы внедрения концепции «ответственного самолечения» в Республике Казахстан Макалкина Л.Г. слайд 4

9. van Grootheest K., de Jong-van den Berg L. (2004) Patients' role in reporting adverse drug reactions. Expert Opin Drug Saf. 3:363– 368. doi:10.1517/14740338.3.4.363.

10. Foster J.M., van der Molen T., de Jong-van den Berg L. (2007) Patient-reporting of side effects may provide an important source of information in clinical practice. Eur J Clin Pharmacol. 63:979– 980. doi:10.1007/s00228-007-0339-8.

11. Совещание представителей национальных центров фармаконадзора стран-участниц программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. Обзорная информация. Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009 №1: 3-8.

12. Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public, WHO, 2012.

13. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program//URL:http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm

SUMMARY

MAIN PROBLEMS ASPECTS IN THE DEVELOPMENT OF PHARMACOVIGILANCE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Sydykov S.B., first year PhD student
Blatov R.M., third year PhD student
Smetova G., first year master student
Kazakh National Medical University them. S.D. Asfendiyarov,
Institute of Pharmacy – module "Pharmacist Manager";
050012, Almaty, st. Tole Bi Str., 94, Republic of Kazakhstan

The article highlights the main stages of the pharmacovigilance system in the Republic of Kazakhstan (RK). Particular attention is given to the problematic aspects of the functioning of the system monitoring the safety of medicines at the present stage: regulatory procedures in the field of pharmacovigilance in the Republic of Kazakhstan, the reporting of domestic pharmaceutical manufacturers and healthcare providers, insufficient understanding of patient / the consumer reporting.

Keywords: pharmacovigilance, drug safety monitoring, domestic / foreign pharmaceutical manufacturer, patients, consumers, monitoring of side effects, "yellow card."

REFERENCES

1. WHO Policy Perspectives on Medicines. Geneva: WHO; 2004. Geneva: World Health Organization. Looking at the Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Available from:http://www.whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf

2. Harmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: Methods, recent developments and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:743

3. Drug Information Analytical Centre on PVC RSE "National Center for Health Development MOH in Kokshetau

4. Biswas P, Biswas A. Setting standards for proactive pharmacovigilance in India: The way forward. Indian J Pharmacol. 2007;39:124–8.

5. Guidelines for the organization of the system for monitoring the safety of medicines (pharmacovigilance) in the companies producing drugs or license holder. October 5, 2009.

6. Lepahin V.K., Romanov B.U., Potapova I.A. Analysis of reports of adverse drug reactions. // Sheets NTSESMP. – 2012. – №1. – P.22 – 25.

7. Guseva E.N., Morozova T.E., Ermakov D.A., Ochirova S.D., Questions safety monitoring of drug therapy in clinical practice: the position of patients and health professionals. // The doctor-graduate student. -2013. – №2.1 (57). – S. 203-212.

8. Prospects for the introduction of the concept of "responsible self-medication" in Kazakhstan Makarkina L.G., slide 4

9. van Grootheest K., de Jong-van den Berg L. (2004) Patients' role in reporting adverse drug reactions. Expert Opin Drug Saf. 3:363– 368. doi:10.1517/14740338.3.4.363.

10. Foster J.M., van der Molen T., de Jong-van den Berg L. (2007) Patient-reporting of side effects may provide an important source of information in clinical practice. Eur J Clin Pharmacol. 63:979– 980. doi:10.1007/s00228-007-0339-8.

11. The meeting of representatives of national pharmacovigilance centers of member countries of the WHO International Drug Monitoring. Overview. Safety of medicines and pharmacovigilance. 2009 №1: 3-8.

12. Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public, WHO, 2012.

13. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program//URL:http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm

АНАЛИЗ ГОСПИТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ

Тимофеева Т.А., студ. 5 курса

Руководитель: **Марченко Н.В.**, кандидат фарм.наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: timofeeva.tatyana@pharminnotech.com

В рамках проведенного исследования была сформирована база данных группы препаратов, влияющих на систему кроветворения и кровь в госпитального сегмента фармацевтического рынка России, которая является одной из наиболее значимых фармакотерапевтических групп при лечении термических ожогов.

Ключевые слова: *лекарственные препараты, фармацевтический рынок, термические ожоги, госпитальный сегмент, инфузионные растворы.*

Ожоги являются часто встречающимися заболеваниями, которые возникают вследствие бытовых, производственных и других видов травм, характеризуются сложностью и длительностью лечения, долговременной потерей трудоспособности. Ожоги составляют 3,4 % от общего количества всех видов травм [1]. Однако, их удельный вес в структуре летальности достигает 8,3 %, что составляет более 300 тыс. человек в год [2].

Согласно приказу Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации от 21 июля 2006 г. № 569 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с термическими и химическими ожогами головы, шеи, туловища, плечевого пояса, верхней конечности, запястья и кисти, области тазобедренного сустава и нижней конечности, голеностопного сустава и стопы, термическими и химическими ожогами дыхательных путей» для лечения ожогов используют лекарственные препараты, относящиеся к следующим фармакотерапевтическим группам:

- средства, влияющие на кровь (растворы, препараты плазмы);
- средства, для лечения аллергических реакций (антигистаминные средства);
- средства для профилактики и лечения инфекций (антибактериальные средства);
- витамины и минералы;
- анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты и др. [3].

Лечение ожогов осуществляется, как правило, только в условиях стационара специализированного лечебного учреждения и ключевым компонентом в терапии термических ожогов в первые часы является инфузионно-трансфузионная терапия [6].

В качестве объекта исследования был выбран госпитальный сегмент фармацевтического рынка России, группа В «Препараты, влияющие на кроветворение и кровь» АТС-классификации.

Была сформирована база данных для анализа исследуемой группы препаратов на основании информации базы данных IMS Health и государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС). Компиляция сведений осуществлялась по показателям: торговое наименование, МНН, форма выпуска, производители, объем продаж за 2010-2014 гг. в стоимостных и натуральных показателях.

В базу данных вошло 215 торговых наименований, выпускаемых более чем 120 фармацевтическими компаниями. Динамика изменения объемов госпитальных закупок исследуемой группы лекарственных препаратов отражена на рисунке 1.



(а) (б)

Рис.1. Объем закупок препаратов, влияющих на кроветворение и кровь в натуральном (б) и стоимостном выражении (а)
Источник: База данных IMS Health

Полученные данные позволяют сделать вывод о том что, изменения в стоимостных показателях в изучаемом сегменте препаратов соответствовал динамике госпитального сегмента в указанном периоде. В натуральных показателях количество упаковок препаратов, влияющих на систему кроветворения, в госпитальном сегменте снизилось в 3 раза (с 3,1 млн. упаковок до 1,1 млн. упаковок).

Оценка номенклатуры изучаемых препаратов выявила, что лекарственные препараты, влияющих на кроветворение и кровь, производятся как отечественными, так и зарубежными компаниями. Лидерами продаж препаратов исследуемой группы в госпитальном сегменте являются пять компаний (табл.1).

Таблица 1 .

Производители – лидеры продаж препаратов, влияющих на кровь и систему кроветворения в госпитальном сегменте

Отечественные	Импортные
ОАО «Биосинтез» ОАО «Дальхимфарм»	СиЭсЭл Беринг Бакстер АГ Грин Кросс Корпорейшен

Используя сформированную базу данных, нами было установлено, что объемы закупок отечественных лекарственных препаратов увеличиваются с каждым годом как в стоимостном выражении (рис.2), так и в натуральном выражении за рассмотренный период с 2010-2014 гг. (рис. 3).

С 2010-2014 гг. объем закупок отечественных ЛП в стоимостном выражении увеличился более чем в 2 раза (со 155,9 млн. руб. до 389,9 млн. руб.).

Объем закупок ЛП отечественного производства в натуральном выражении также демонстрирует стабильный рост (с 2,8 млн. упаковок до 8,2 млн. упаковок). Таким образом, за период с 2010-2014 гг. объем

отечественных препаратов анализируемой группы в госпитальном сегменте в натуральном выражении увеличился почти в 3 раза.



Рис. 2. Объем закупок препаратов отечественного производства, влияющих на кроветворение и кровь в стоимостном выражении



Рис. 3. Объемы закупок препаратов, влияющих на кроветворение и кровь, в натуральном выражении

Таким образом, в рамках проведенного исследования была сформирована база данных группы препаратов, влияющих на систему кроветворения и кровь в госпитального сегмента фармацевтического рынка России, которая является одной из наиболее значимых фармакотерапевтических групп при лечении термических ожогов. Анализ полученных агрегированных данных позволяет сделать вывод о том, что закупки лекарственных препаратов данной группы в госпитальном сегменте уменьшились в 3 раза в натуральных показателях. При этом объем закупок отечественных препаратов за анализируемый период увеличился в 3 раза как в натуральных показателях и в 2.5 раза стоимостных показателях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хануфин С.Н., Ожоги. – Международный журнал экспериментального образования №1, 2012, с. 95-96
2. Нансалмаа Ш. Тяжелые ожоги у детей в Улан-Баторе:Факторы риска, Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2015 №3 с. 94-96

3. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с термическими и химическими ожогами головы, шеи, туловища, плечевого пояса, верхней конечности, запястья и кисти, области тазобедренного сустава и нижней конечности, голеностопного сустава и стопы, термическими и химическими ожогами дыхательных путей: Приказ МЗ и СР РФ от 21 июля 2006г. №569.

4. База данных ГРЛС [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (дата обращения 15.01.2016 г.)

5. Литовченко А.Н. Инфузионная терапия ожогового шока – еще раз об известном [Электронный ресурс] // Журнал «Медицина неотложных состояний» №4(43), 2012. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/30819 (дата обращения 12.01.2016 г.).

SUMMARY

ANALYSIS OF THE HOSPITAL SEGMENT OF THE INFUSION SOLUTION FOR TREATMENT THERMAL BURNS

Timofeeva T.A., 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

As part of the study it was formed database group of drugs that affect the system hematopoiesis and blood in the hospital segment of the pharmaceutical market in Russia, which is one of the most important pharmaceutical groups in the treatment of thermal burns.

Keywords: medicines, pharmaceutical market, thermal burns, the hospital segment, infusion solutions.

REFERENCES

1. Hanufin SN, Burns. – International Journal of Experimental Education №1, 2012, pp. 95-96.

2. Nansalmaa Sh severe burns in children in Ulaanbaatar: Risk Factors, Siberian Medical Journal (Irkutsk) №3, 2015, pp 94-96.

3. Approval of the standard of care for patients with thermal and chemical burns of the head, neck, torso, shoulders, upper extremity, wrist and hand, the hip and lower limb, ankle and foot, thermal and chemical burns of the respiratory tract: Order of the Ministry of Health of July 21, 2006. №569.

4. Database GRLS [electronic resource]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (the date of appeal is 01.15.2016).

5. Lytovchenko A. Infusion therapy of burn shock – again about the famous [electronic resource] // Journal “Medical emergency conditions» №4 (43), 2012. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/30819 (the date of appeal is 01/12/2016).

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ В КЛИНИКАХ ПСПБГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА ЗА 2014 ГОД

Топоров А.А., 6 курс, Мухина Н.В., асс. кафедры

Руководитель: **Колбин А.С.**, д.м.н., профессор

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. академика И.П. Павлова

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Российская Федерация

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

Рациональная периоперационная антибиотикопрофилактика необходима для эффективного предупреждения раневых инфекций, возникающих вследствие хирургических или других инвазивных вмешательств, либо имеющих прямую связь с ними.

Цель. Оценка существующей практики периоперационной антибиотикопрофилактики у пациентов, проходивших лечение в 2014 году в клиниках ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова для на соответствие стан-

дарту терапии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова «О применении антимикробных лекарственных препаратов для первичной профилактики инфекций в области хирургического вмешательства в клиниках».

Материалы и методы. В анализ включено 2087 бланков пациентов, находившихся на лечении в 6 клиниках ПСПбГМУ (4 клиники хирургии, клиника урологии, клиника акушерства и гинекологии) за период 2014 г.

Результаты. Из всей выборки стандарту терапии соответствует 19,2% наблюдений. Препаратами для периоперационной антибиотикопрофилактики, используемые с большей частотой, стали: цефтриаксон (45,9 %), ципрофлоксацин (9,9%), цефазолин (9,4%), цефуроксим (9,3%), амоксициллин/клавулановая кислота (7%).

Результаты показывают несоответствие между препаратами, которые следовало назначить с теми, которые были назначены. По данным стандарта терапии, самыми частотными препаратами послеоперационной антибактериальной терапии для этой выборки должны были стать: цефазолин (45,2%), амоксициллин/клавулановая кислота (19,2%), ципрофлоксацин (19%), цефуроксим (8,5%), цефуроксим/метронидазол (8,1%).

Ключевые слова: *антибиотикопрофилактика, послеоперационные осложнения.*

Введение

Проблема послеоперационных инфекционных осложнений остаётся актуальной и на сегодняшний день. Важнейшим принципом профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений должна стать комплексная программа предупреждения госпитальной и хирургической инфекции. Неотъемлемая часть этой программы – рациональная периоперационная антибиотикопрофилактика (АБП).

Цель

1. Анализ фактической периоперационной АБП в клиниках ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2014 году.
2. Сравнение со стандартом.
3. Анализ данных в SPSS Statistics.

Задачи

1. Изучить практику назначения периоперационной АБП;
2. Сравнить с имеющимися стандартами;
3. В случае выявления несоответствия стандартам, сформулировать возможную причину и способы её устранения.

Методы

В качестве источников были использованы: бланки «Протокол ведения периоперационной антибиотикопрофилактики» на 2087 пациентов, стандарт терапии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова «О применении антимикробных лекарственных препаратов для первичной профилактики инфекций в области хирургического вмешательства в клиниках» от 15 янв. 2014г.

Данные из бланков переносили в таблицы MS Excel. Вводили данные о рекомендованных препаратах для АБП по стандарту № 009 от 15 янв. 2014г. База данных в MS Excel содержала пять разделов (общая информация, периоперационная АБП, нежелательная реакция, послеоперационная АБТ, рекомендованная АБП). Для анализа было доступно всего 26 переменных.

Результаты

АБП (фактическая).

Таблица 1.

Частота применения препарата для АБП

Препарат для АБП	Частота	Процент
Цефтриаксон	922	44,2%
Ципрофлоксацин	198	9,5%
Цефазолин	189	9,1%
Цефуроксим	186	8,9%
Амоксициллин/клавуланат	141	6,8%
Другие	374	17,8%
Пропущенные	77	3,7%
Итого	2087	100%

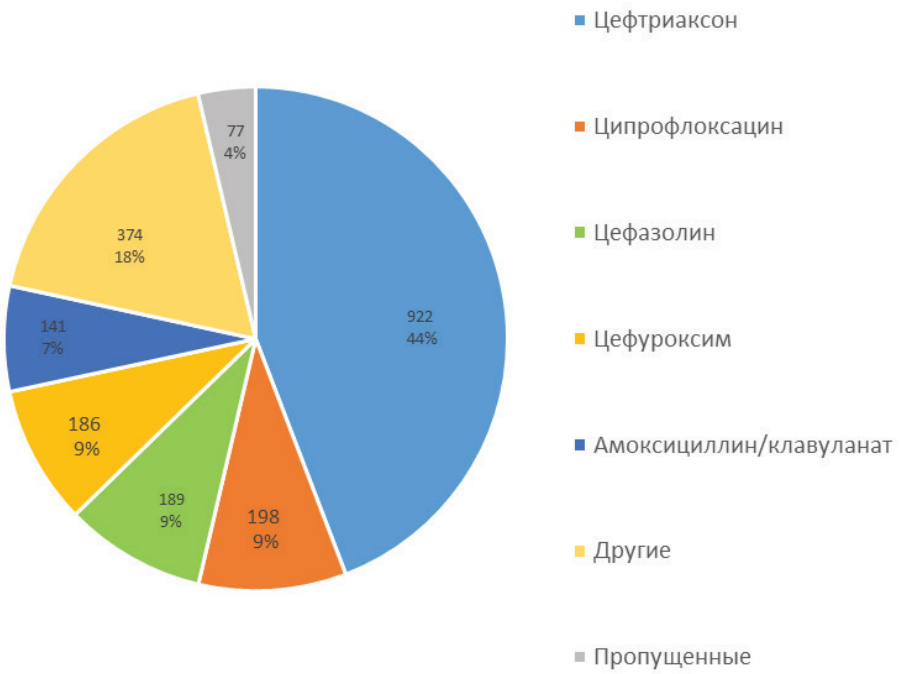


Рис. 1. Структура периоперационной АБП фактическая

АБП (прогнозируемая).

Для установления соответствия проведённой АБП рекомендованной, в базе SPSS Statistics были вычислены 5 новых переменных:

a1 = pre.drug – pdrug; a2 = pre.drug – pdrug2; a3 = pre.drug – pdrug3; a4 = pre.drug–pdrug4; a5 = a1*a2*a3*a4. Если pre.drug – pdrugN = 0 → a5 = 0, если N = 1, 2, 3, 4. Если pre.drug – pdrugN ≠ 0 → a5 ≠ 0, если N = 1, 2, 3, 4.

Затем было произведено перекодирование в другие переменные:

Если a5 = 0→ a5 = 1, то фактический препарат соответствует стандарту. Если a5 ≠ 0→ a5 = 2, то фактический препарат не соответствует стандарту.

Этот алгоритм проведён для всех наблюдений из таблицы SPSS Statistics. Полученные данные говорят о том, для каких наблюдений АБП была проведена в соответствие со стандартом ПСПбГМУ.

Таблица 2.

Частота установления соответствия фактического препарата для АБП рекомендованному

Соответствие АБП по стандарту	Частота	Процент
Соответствует	400	19,2%
Не соответствует	1687	80,8%
Итого	2087	100%

После обнаружения того, что фактического препарата АБП соответствует рекомендованному только в 19,2% случаев, стало интересно: какая бы была структура периоперационной АБП, если препарат назначался в соответствии со стандартом ПСПбГМУ. Для этого была рассчитана частота использования рекомендованного препарата для АБП.

Таблица 3.

Прогнозируемая частота применения препарата для АБП

Рекомендованные препараты	Частота	Процент
Цефазолин	846	40,5%
Амоксициллин/клавуланат	360	17,2%

Рекомендованные препараты	Частота	Процент
Ципрофлоксацин	356	17,1%
Цефуроксим	159	7,6%
Метронидазол/цефтриаксон	151	7,2%
Пропущенные	215	10,4%
Итого	2087	100%

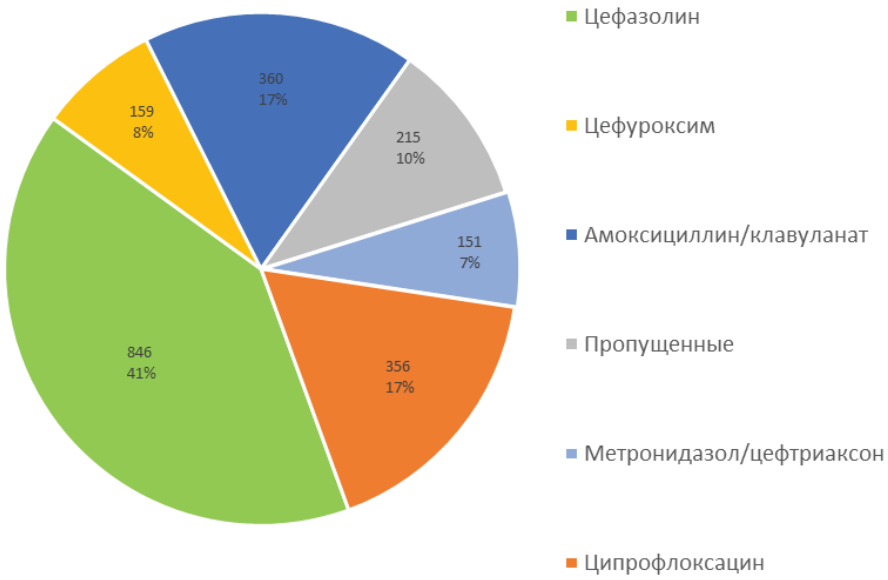


Рис. 2. Структура периоперационной АБП прогнозируемая

Проверка полученных данных

Можно посмотреть, при какой структура АБП (фактической или прогнозируемой) эти рекомендации лучше выполняются.

Согласно данным практического руководства «Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия», при чистом и условно-чистом видах хирургического вмешательства, препаратами выбора являются цефазолин, цефуроксим и амоксициллина/клавуланат.

Следовательно, если суммировать доли чистой и условно-чистой операций при фактической АБП (А), а затем суммировать доли препаратов выбора для чистой и условно-чистой операций (В), то эти доли должны быть равны. (А=В)

Таблица 4.

Частота выполнения оперативного вмешательства по типам

Тип операции	Частота	Процент
Условно-контаминированная	1148	55%
Чистая	790	37,9%
Контаминированная	119	5,7%
Грязная	14	0,6%
Пропущенные значения	16	0,8%
Итого	2087	100%

Суммарная доля по различным вмешательствам = 55% + 37,9% = 92,9%.

Суммарная доля препаратов для АБП =

для прогнозируемой структуры АБП 40,5% + 17,2% + 7,6% = 65,3%;

для фактической структуры АБП 9,1% + 8,9% + 6,8% = 24,8%

В итоге: 24,8%<65,3%<92,9%. Следовательно, при прогнозируемой структуре периоперационной АБП, рекомендации выполняются лучше.

Причины несоответствия фактической структуры АБП прогнозируемой

1. Терапия не по стандарту

То есть, врач назначил препарат для АБП, который не соответствовал препарату для АБП при данном виде операции по стандарту от 15 янв. 2014г.

Однако, важно уточнить: если врач назначил препарат для АБП не по стандарту, это не значит, что препарат был назначен неправильно. Поскольку, согласно данным практического руководства «Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия», режимы антибиотикопрофилактики являются в определенной степени ориентировочными и могут быть модифицированы, в зависимости от:

- Объёма и характера оперативной деятельности;
- Микробиологического «пейзажа» операционных и отделений;
- Доступности препаратов.

2. Ошибки в заполнении бланков

То есть, врач назначил препарат для АБП в соответствие со стандартом, но при заполнении бланка «Протокол ведения периоперационной антибиотикопрофилактики» не указал название препарата для АБП или в графе «периоперационная АБП» указал название препарата для АБТ. Единственный способ устранения такого типа несоответствий – аккуратное заполнение бланка «Протокол ведения периоперационной антибиотикопрофилактики».

Выводы

Препаратами для периоперационной антибиотикопрофилактики, используемые с большей частотой, стали: цефтриаксон (45,9 %), ципрофлоксацин (9,9%), цефазолин (9,4%), цефуроксим (9,3%), амоксициллин/клавулановая кислота (7%).

Из всей выборки стандарту терапии соответствует 19,2% наблюдений. Применяемый препарат для АБП не соответствовал рекомендованному в 81 % случаев. Исходя из данных стандарта терапии, самыми частыми препаратами для АПБ этой выборки должны были стать: цефазолин (45,2%), амоксициллин/клавуланат (19,2%), ципрофлоксацин (19%), цефуроксим (8,5%), цефуроксим/метронидазол (8,1%).

Результаты показывают несоответствие между препаратами, которые следовало назначить с теми, которые назначались. Это может быть связано с необходимостью модификации режима АБП, дефектами заполнения бланка «Протокол ведения периоперационной антибиотикопрофилактики».

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ ректора ПСПбГМУ им. Павлова № 009 от 15 янв. 2014г. «О применении антимикробных лекарственных препаратов для первичной профилактики инфекций в области хирургического вмешательства в клиниках».

2. Савельев, В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия/ В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – М.: Литерра, 2006. – 168 с.

3. Ерюхин, И.А. Хирургические инфекции: Практическое руководство/ И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников. – М.:Литерра, 2006. – 736 с.

4. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по инфекционной химиотерапии/ Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.

5. Савельев, В.С. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России/ В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, С.В. Яковлев. – М.: 2012.

SUMMARY

RETROSPECTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY FOR PERIOPERATIVE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS AT PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY

Toporov A.A., Mukhina N.V.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

6/8, L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Wise using of antibiotic prophylaxis is an important condition for prevention of postoperative infections.

The aim of study is to evaluate perioperative antibiotic prophylaxis at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University in 2014 and compare findings with existing standard.

Analysis contains 2087 medical forms, which are filled by surgeons of six departments of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (4 surgery clinics, the clinic of obstetrics and the clinic of otolaryngology).

Authors found that only 19,2% of all antibiotics was assign according to standard of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. The most frequent drugs for perioperative antibiotic prophylaxis were ceftriaxone (45,9%), ciprofloxacin (9,9%), cefuroxime (9,4%), cefazolin (9,3%), amoxicillin clavulanate (7%).

Keywords: antibiotic prophylaxis, postoperative infection.

REFERENCES

1. Principal's order "Usage antibiotics for prophylaxis of postoperative infections in clinics of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" 15.01.14 DTD.

2. Savelev V.S. Postoperative infection in abdominal surgery/ V.S. Savelev, B.R. Gelfand. – M: Literra, 2006. – 168 p.

3. Erukhin I.A. Postoperative infections/ I.A. Erukhin, B.R. Gelftand, S.A. Shlapnikov. – M.: Literra, 2006. – 736 p.

4. Srtachunsky L.S. Antibiotic guidelines/ L.S. Strachunsky, U.B. Belousov, S.N. Kozlov. – Smolensk: Macmach, 2007. – 464 p.

5. Savelev V.S. Using antibiotics in hospitals of Russia/ V.S. Savelev, B.R. Gelftand, S.V. Iakovlev. – M.: 2012.

ПОЛИТИКА ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КАЗАХСТАНА

Тютенов Т., студ. 3 курса

Руководитель: **Сатаева Л.Г.,** кандидат фармацевтических наук, доцент

Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова

050026, г.Алматы, ул. Толе би 88, Республика Казахстан

E-mail: tima.tyutenov@mail.ru

В статье приводиться анализ проведенного социально-маркетингового исследования производителей лекарственных средств в РК. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования лекарственного обеспечения больных социально значимыми заболеваниями в РК.

Ключевые слова*: социально значимые заболевания, лекарственные средства, реформы лекарственного рынка, процесс лекарственного обеспечения, динамика заболеваемости, изменение уровня системы финансирования.*

Введение: Лекарственные препараты, их качество, доступность и стоимость напрямую отражаются на здоровье населения страны. Ну, а наличие в стране заводов, способных обеспечить потребность в жизненно важных лекарствах, вообще обеспечивает независимость государства в стратегическом плане.

Цель – провести анализ производителей лекарственных средств в Республике Казахстан

Методы исследования – маркетинговые исследования производителей лекарственных средств в РК.

Экспериментальна часть

Объектами исследования выступили производители лекарственных средств в РК. Как показали проведенные маркетинговые исследования реальным способом разрешения проблем лекарственного обеспечения больных социально значимыми заболеваниями для страны может стать развитие отечественной фармацевтической промышленности на базе государственной экономической поддержки в форме инвестирования средств в инновационную экономику фармацевтической отрасли и расширения производства с использованием передовых технологий.

Нами была разработана анкета, состоящая из 26 вопросов, для руководителей фармацевтической промышленности. Анкета, состояла из вопросов как открытого, так и закрытого типов. Так в анкете были такие вопросы, как:

1. Каков ассортимент, выпускаемых Вашим предприятием лекарственных средств?
2. Какой процент выпускаемых Вашим предприятием ЛС составляют препараты для лечения социально значимых заболеваний?
3. Выберите основные фармакотерапевтические группы ЛС для лечения СЗЗ (социально значимых заболеваний), выпускаемых на Вашем производственном предприятии?
4. Какой процент среди выпускаемых на Вашем предприятии лекарственных средств составляют инновационные препараты?
5. Существуют ли на Вашем предприятии научно-экспериментальные лаборатории, занимающиеся разработкой новых лекарственных средств?
6. Как Вы считаете, способствует ли современная нормативно-правовая база в РК развитию собственной фармацевтической промышленности?
7. Считаете ли Вы, что Ваше предприятие может конкурировать по качеству выпускаемой лекарственной продукции с производителями других стран СНГ?
8. Считаете ли Вы, что Ваше фармацевтическое предприятие готово выпускать высококачественные лекарственные средства для лечения социально значимых заболеваний?
9. Согласны ли Вы с утверждением, что инновации имеют стратегическое значение в формировании долгосрочной конкурентоспособности компании?
10. Как Вы считаете в РК надо делать акцент для выпуска лекарственных препаратов для лечения больных СЗЗ из:
11. Как Вы оцениваете работу органов, ответственных за лекарственное обеспечение в РК уровень качества лекарственного обеспечения больных СЗЗ в РК на современном этапе?
12. На сколько ниже могла бы цена на лекарственные средства, выпускаемые на Вашем предприятии на ЛС аналогичные импортным? А также многие другие вопросы.

В ходе проведенного исследования были получены следующие результаты: определены наиболее перспективные предприятия по выпуску лекарств для лечения социально значимых заболеваний, определены потенциальные фармакотерапевтические групп препаратов для лечения СЗЗ, выпуск которых возможен на перспективных предприятиях РК. Данные по результатам исследований приведены в таблице 1 и таблице 2.

Таблица 1.

**Наиболее перспективные фармпредприятия РК,
имеющие потенциал выпуска ЛС для лечения больных социально значимыми заболеваниями**

Наименование предприятия	Форма собств	Период откр.	Ассорти- мент ЛС	% ЛС выпуск. для леч-я СЗЗ	% инно-вац. ЛС	Наличие собств. научных лабора-торий
ПК «Фирма Кызыл-Май» г. Алматы	Частная	1991-1996	50-100 наимен.	10-25%	Более 75%	Да, имеются
АО «Химфарм» г.Шымкент	Частная	До 1991 г.	100-200 наимен.	25-50%	10-25%	Да, имеются
ТОО СП «Экафарм»	Частная	1996-2000	До 10 наимен.	5-10%	-	Нет, но планируется открыть

Наименование предприятия	Форма собств	Период откр.	Ассорти- мент ЛС	% ЛС выпуск. для леч-я СЗЗ	% инно-вац. ЛС	Наличие собств. научных лабора-торий
ТОО СП «Глобалфарм»	Частная	2000-2005	50-100 наимен.	Более 75%	5-10%	Нет, и не планируется открыть
Карагандинский институт Фитохимии	Частная	1996-2000	50-100 наимен		Более 75%	Да, имеются
Павлодарский ХФЗ	Частная	1991-1996	100-200 наимен	25-50%	-	Нет, но планируется открыть
ТОО «Тес»	Частная	1996-2000	100-200 наимен	Более 75%	5-10%	Нет, и не планируется открыть

Как видно из таблицы 1, наибольшее количество изученных нами предприятий были открыты в новых экономических условиях (с 1996 по 2000 год). Выделенные нами для более подробного анализа наиболее крупные фармацевтические предприятия в РК имеют ассортимент выпускаемой продукции от 100 до 200 наименований лекарственных средств (АО «Химфарм» г. Шымкент, ТОО «Тес» г. Алматы, выпускающий лекарственные сборы), ПК «Фирма Кызыл Май» г. Алматы, СП ТОО «Глобалфарм» г. Алматы имеют ассортимент от 50 до 100 наименований. Как показал анализ, наибольший процент ЛС, выпускаемых для лечения социально значимых заболеваний, имеется у СП ТОО «Глобалфарм» – около 75,0%, ТОО «Тес» около 75,0%, АО «Химфарм» г. Шымкент – 25,0 – 50,0%, ПК «Фирма Кызыл Май» – 10,0-25,0%, СП ТОО «Экафарм» – 5,0-10,0%.

Как показало наше исследование, наибольшая доля инновационных препаратов выпускается следующими предприятиями: Карагандинский институт «Фитохимии» – 75,0%, ПК «Фирма Кызыл-Май» более 75,0%, АО «Химфарм» г. Шымкент – 10,0-25,0%. На остальных предприятиях доля инновационных препаратов составляет не более 5,0 -10,0%. Это связано в первую очередь с тем, что только на трех предприятиях, выделенных как перспективные, имеются собственные научно-исследовательские лаборатории и соответственно инновационная активность оценивается ими как высокая и очень высокая. По организационно-правовой форме фармпредприятия подразделяются (таблица 1).

В результате проведенного исследования нами были установлены виды собственности фармацевтических предприятий, работающих в новых экономических условиях. Они распределились следующим образом: частные – 100,0%, из них организационно-правовую форму собственности АО имели – 10,0%, ПК – 18,0%, СП ТОО – 20,0%, ТОО – 34,0%, МЧП и ЧП – 15,0%. Видно, что наибольшее число предприятий имеют крупную организационно-правовую форму собственности СП ТОО и ТОО – 54%. По мнению казахстанских ученых, на сегодняшний день научная и производственная составляющие фармацевтической отрасли республики достигли такой степени развития, когда можно и нужно говорить о планомерном снижении зависимости страны от импорта лекарственных средств [1, 2].

Основными причинами низкой инновационной активности их предприятия большинство руководителей считают высокую неопределенность результатов (57,0%), а также нежелание рисковать (23,0%). Большинство опрошенных считаю, что наиболее благоприятными для развития фармацевтических производств являются регионы: Южно-Казахстанский (38,0%) и регион Центрального Казахстана (35,0%).

Выводы

1. Уровень инновационной активности большинство фармацевтических предприятий оценивают, как средний (53,0%). Большинство руководителей фармацевтических предприятий отметили, что могли бы конкурировать по качеству выпускаемой продукции с другими странами СНГ (73,0%).

2. Практически все руководители фармацевтических предприятий (97,0%) в своих ответах отметили, что инновации имеют стратегическое значение в формировании долгосрочной конкурентоспособности компании, а акцент для выпуска лекарственных препаратов для больных социально значимыми заболе-

ваниями в РК надо делать из растительного сырья (93,0%). Также все 100% опрошенных отметили, что государство обязательно должно привлекать дополнительные бюджетные средства для льготного и бесплатного лекарственного обеспечения больных социально значимыми заболеваниями в Казахстане.

3. Как отметили руководители фармацевтических предприятий, по их мнению, для стимулирования развития собственной фармацевтической промышленности в РК, необходимо, во-первых: снизить налоговую нагрузку на предприятия (38,0%), а также обеспечить постоянный государственный заказ отечественным фармацевтическим производителям (33,0%), создать реально поддерживающую отечественных производителей законодательную базу (12,0%) и обеспечить приток инвестиций в фармацевтическую промышленность (17,0%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аканов А.А. Стратегия развития здравоохранения РК до 2030 года / А.А.Аканов // Фармация Казахстана. – 2012. – №1. – С.3-6.

2. Алиев М.А. Основные направления стратегии развития здравоохранения / Алиев М.А. // Фармация Казахстана – 2012. – №3 – С. 18-24.

SUMMARY

POLITICS OF DRUGS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET IN KAZAKHSTAN

Tyutenov T., 3rd year student

050026, Kazakh National Medical University. SD Asfendiyarov;
Almaty, st. Tole 88, the Republic of Kazakhstan

The article provides an analysis conducted by the social and marketing research manufacturers of medicines in the Republic of Kazakhstan. The results can be used to improve the process of drug supply patients with socially significant diseases in the Republic of Kazakhstan.

Keywords: socially significant diseases, drugs, drug market reforms, the process of drug supply, the dynamics of disease, changes in the level of funding.

REFERENCES

1. Akanov A.A. Development Strategy of Health until 2030 / A.A.Akanov // Pharmacy Kazakhstan. – 2012. – №1. – p. 3-6.

2. Aliev M.A. The main directions of development of public health strategies / M.A. Aliyev // Pharmacy Kazakhstan – 2012. – №3 – p. 18-24.

АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ, ВЫПУСК КОТОРЫХ ВОЗМОЖЕН НА ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРЕДПРИЯТИЯХ РК

Тютенов Т., студ. 3 курса

Руководитель: **Сатаева Л.Г.,** кандидат фармацевтических наук, доцент
Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова,
050026, г. Алматы, ул. Толе би 88, Республика Казахстан

E-mail: tima.tyutenov@mail.ru

В ходе исследования нами были установлены фармакологические группы препаратов, которые могут выпускаться на наиболее перспективных фармацевтических предприятиях.

Ключевые слова*: социально значимые заболевания, лекарственные средства, реформы лекарственного рынка, процесс лекарственного обеспечения, динамика заболеваемости, изменение уровня системы финансирования*.

Введение: Лекарственные препараты, их качество, доступность и стоимость напрямую отражаются на здоровье населения страны.

Цель – провести анализ фармакотерапевтических групп препаратов для лечения СЗЗ, выпуск которых возможен на перспективных предприятиях РК.

Методы исследования – маркетинговые исследования производителей лекарственных средств в РК.

Экспериментальна часть

Объектами исследования выступили производители лекарственных средств в РК. В ходе исследования нами были получены следующие результаты, которые нами представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Анализ потенциальных фармакотерапевтических групп препаратов для лечения СЗЗ, выпуск которых возможен на перспективных предприятиях РК

Наименование предприятия	Фармакотерапевтич. группа	Наименование ЛС, которые может выпускать предприятие
ПК «Фирма Кызыл-Май» г. Алматы	Адаптогены, которые могут быть использованы при лечение всех видов СЗЗ	Все травяные сборы, обладающие адаптогенным действием.
АО «Химфарм» г. Шымкент	Противотуберкулезные, противоопухолевые., антидиабетические, для лечения болезней системы кровообращения, психотропные препараты	Фентанил, моксициклин, индапамид, изосорбида динитрат, нифедипин, левофлоксацин, бисептрим, гликлазид, атенолол, ферровит, рисперидон, винкамин, метформин, клавулоновая кислота и др.
ТОО СП «Экафарм»	Противодиабетические	Метформин и др. препараты для лечения диабета
ТОО СП «Глобалфарм»	Противодиабетические	Препараты для лечения диабета, а также ципрофлоксацин, инта-каназол, спиронолактон, глименирид, тиазолил
Карагандинский институт Фитохимии	Противотуберкулезные, противоопухолевые., антидиабетические, для лечения болезней системы кровообращения	«Арглабин», «Салсоколлин», «Биалм», «Тополин», гликардин, гепатопротекторные средства коры и листьев березы и т.д.
Павлодарский ХФЗ	Противодиабетические, противотуберкулезные	Метформин, изониазид и др.
ТОО «Тес»	Адаптогены, которые могут быть использованы при лечение всех видов СЗЗ	Различные травяные сборы, обладающие адаптогенным действием

В таблице 1 представлены основные установленные нами в ходе социально-маркетингового исследования предприятия, способные выпускать ЛС для лечения больных СЗЗ. Исследование показало, что на различных предприятиях РК имеются возможности по промышленному производству лекарств для лечения туберкулеза, гепатита, болезней системы кровообращения. Исследование показало, что АО «Химфарм», расположенный в г. Шымкент, может выпускать лекарственные средства для лечения следующих видов социально значимых заболеваний: туберкулеза, болезней системы кровообращения. Производственный кооператив ТОО «Фирма Кызыл Май» г. Алматы может производить огромный ассортимент растительных адаптогенов, которые могут применяться при всех социально значимых заболеваниях. Широкое наименование растительных сборов, которые могут широко применяться при лечение всех социально значимых заболеваний выпускает и ТОО «Тес».

Вывод

1. Нами было установлено, по каким фармакотерапевтическим группам изучаемые нами предприятия могут выпускать лекарственные средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сатаева Л.Г. и др. Анализ возможностей фармацевтической промышленности РК в совершенствовании процесса лекарственного обеспечения в стране / Сатаева Л.Г. и др. // МедиАль. – 2015. – №1. – С.261.

SUMMARY

ANALYSIS PHARMACOTHERAPEUTIC GROUPS OF DRUGS, PRODUCTION OF WHICH IS POSSIBLE ON THE PROMISING ENTERPRISES OF RK

Tyutenov T., 3rd year student
Kazakh National Medical University SD Asfendiyarov;
Almaty, st. Tole 88, the Republic of Kazakhstan

In the study we were established pharmacological group of drugs that can be manufactured on the most promising pharmaceutical companies.

Keywords: socially significant diseases, drugs, drug market reforms, the process of drug supply, the dynamics of disease, changes in the level of funding.

REFERENCES

1. L.G. Sataeva et al. Analysis of the possibilities of the pharmaceutical industry of Kazakhstan in improving the process of drug development in the country / L.G. Sataeva et al. // Medial. – 2015. – №1. – P .261.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ РЕГУЛЯТОРНОЙ ПОЛИТИКИ ЕВРОПЕЙСКОГО И РОССИЙСКОГО РЫНКОВ В СЕГМЕНТЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Фитисова А.И., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Немятых О.Д.,** докт. фарм. наук, доцент кафедры УиЭФ
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anastasia.fitisova@pharminnotech.com

В работе проведен сравнительный анализ центральных векторов регулирования обращения косметических средств в европейской и российской практиках. Модели регуляторной политики в разрезе данной категории товаров аптечного ассортимента требуют взвешенного и научно обоснованного подхода, что продиктовано непредсказуемостью последствий неконтролируемого использования средств, способных оказывать воздействие на кожу и ее производные.

Ключевые слова: *аптечная косметика, государственное регулирование, фармацевтический рынок.*

Проблема безопасности применения дерматокосметики в последние годы приобретает особую значимость. Важно подчеркнуть, что у 8-15% потребителей отмечаются «побочные» реакции, что, в свою очередь, подчеркивает необходимость государственного контроля за обращением данной категории товаров аптечного ассортимента [1].

Целью работы было проанализировать в сравнительном аспекте центральные векторы в плоскости регулирования обращения аптечной косметики в европейской и российской практиках.

Анализ принципов классификации и механизмов регулирования обращения парфюмерно-косметических товаров в разрезе стран Евросоюза и России показал, что единый подход к формированию понятия косметического средства, а также определения места аптечной косметики среди традиционной косметической, а также фармацевтической продукции отсутствует.

В разрезе правового регулирования в странах ЕС ведущую роль играет Regulation1223/2009 of the European Parliament and of the Council, а также регистрация в Cosmetic Products Notification Portal [2]. В Российском нормативно-правовом поле следует отметить Технический регламент Таможенного союза 009/2011 [3]. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в Европе создан специализированный орган контроля за качеством аптечной косметики Standing committee on cosmetic product.

В разрезе регламентирования качества аптечной косметики важно особо отметить процедуры принятия декларации соответствия и государственной регистрации (Российская Федерация), Cosmetic Product Safety Report, *Declaration of Conformity* (*EC Declaration of Compliance*) в Европе.

В силу своих качественных характеристик косметическая продукция имеет ряд особенностей в процессе регистрации и выхода на рынок. Так, в разрезе правового регулирования в странах ЕС Регламент № 1223/2009 Европейского Парламента и Совета устанавливает правила, касающиеся производства, сертификации, размещения косметики на рынке и ее маркировки [2]. Согласно Регламенту, производство косметических средств должно соответствовать требованиям Good Manufacturing Practice (GMP). Одним из основополагающих документов Новых Европейских норм производства косметических средств является стандарт ISO 22716-2007 «Правила организации производства и контроля качества косметических средств». Эти нормы устанавливают исключительно высокие требования к безопасности продукции для потребителей, которые распространяются на всех участников цепи поставок косметических средств в Европе и за ее пределами. Научный комитет по безопасности потребителей (Scientific Committee for Consumer Safety) обеспечивает надлежащее выполнение мер в отношении косметической продукции и регулярное обновление списков безопасных и запрещенных веществ. При этом за соблюдением соответствия косметических средств требованиям Регламента на территории Европейского Союза назначается «ответственное лицо» (производитель), деятельность которого подтверждается отчетом по безопасности – Cosmetic Product Safety Report [4] (см. рис. 1).

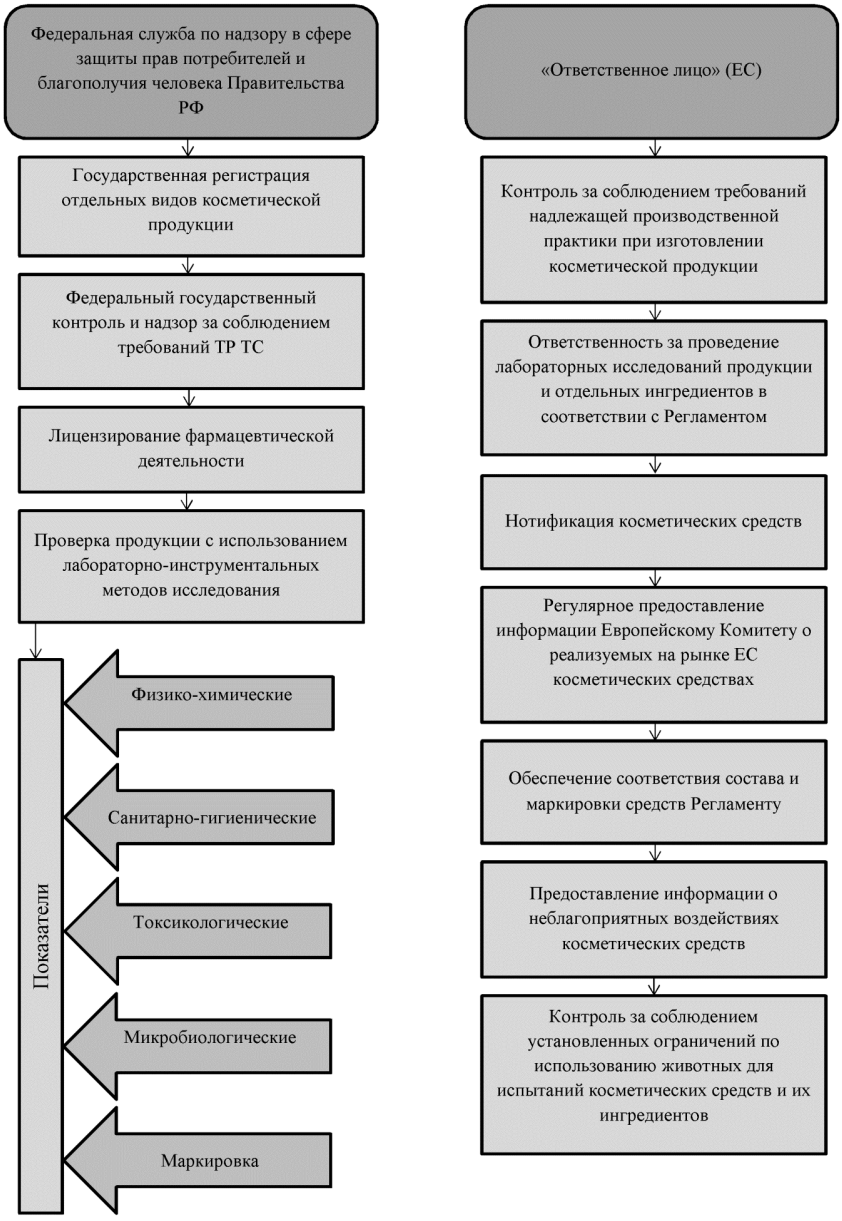


Рис. 1. Функции исполнительного органа и ответственного лица в регулировании обращения косметической продукции

Установлено, что процедура декларирования косметической продукции в России в основном гармонизирована с требованиями ЕС. Так, сравнительный анализ перечней веществ, запрещенных в условиях производства косметической продукции в Российской Федерации и ЕС, а также ингредиентов, используемых с ограничениями, выявил ряд показателей, лимитирующих состав аптечной косметики. В ходе анализа были выделены 9 наименований из Перечня запрещенных в России, которые в ЕС используются с ограничениями, а также 15 наименований, запрещенных к использованию в ЕС и разрешенных на территории стран Таможенного Союза [2, 3].

Анализ международных требований к объему информации, которая наносится на упаковку косметического средств представлена на рис. 2. В плоскости процессов гармонизации регулирования обращения косметической продукции актуальным на сегодняшний день остается вопрос о включении в маркировку данных относительно аллергенов, что позволит снизить количество нежелательных реакций у потребителей.



Рис. 2. Подходы к маркировке КП в международной практике

Таким образом, обобщая все вышеперечисленное, есть основания заключить, что регулирование обращения данной категории товаров аптечного ассортимента в рамках европейской и российской практик

в значительной степени отличается, что, прежде всего, реализуется особенностями процессов выведения товара на рынок, маркировки продукции, лимитированием состава косметических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Żukiewicz-Sobczak W.A. Allergy to selected cosmetic ingredients / P. Adamczuk, W. Żukiewicz-Sobczak, P. Adamczuk // PostępyDermatologii // Alergologii. – 2013. – Vol.5: 307-310.

2. Regulation (EC) 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, OJ L 342, 22.12.2009, p. 59-209.

3. Технический Регламент таможенного Союза 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». Утвержден Решением Комиссии от 23 сентября 2011 г. №799.

4. Mildau G., Huber B. The new EC Cosmetics Regulation 1223/2009 – Contents and First Explanations / G. Mildau, B. Huber // SOFW-Journal. – 2010. – 136, 3. – P. 40.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF MODELS OF REGULATORY POLICY EUROPEAN AND RUSSIAN MARKET IN THE SEGMENT OF COSMETIC PRODUCTS

Fitisova A.I., 1st year postgraduate

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Comparative analysis of the central regulative vectors of the cosmetics handling in European and Russian practices are presented in the work. Models of regulatory policy in this category of pharmaceutical assortment require of scientifically substantiated approach because unpredictable consequences of uncontrolled use of cosmeticsproductsare encountered.

Keywords: drugstore cosmetics, government regulation, pharmaceutical market.

REFERENCES

1. Żukiewicz-Sobczak W.A. Allergy to selected cosmetic ingredients / P. Adamczuk, W. Żukiewicz-Sobczak, P. Adamczuk // PostępyDermatologii // Alergologii. – 2013. – Vol.5: 307-310.

2. Regulation (EC) 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, OJ L 342, 22.12.2009, p. 59-209.

3. Technical Regulation of the Customs Union 009/2011 «About the safety of perfumery and cosmetic products». Approved by the Commission Decision of 23 September 2011 №. 799.

4. Mildau G., Huber B. The new EC Cosmetics Regulation 1223/2009 – Contents and First Explanations / G. Mildau, B. Huber // SOFW-Journal. – 2010. – 136, 3. – P. 40.

ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТНОГО ПОРТФЕЛЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Хакимова Э.И., интерн

Руководитель: **Сударенко К.В.**, к.фарм.н., ассистент

Российский университет дружбы народов,

117198, Москва, Миклухо-Маклая, д.8, Российская Федерация

E-mail: Sudarenko_kv@mail.ru

Повышение спроса на гомеопатические лекарственные препараты, и расширение ассортимента данного сегмента фармацевтичекого рынка определяет необходимость проведения исследований, направленных на изучение ассортимента гомеопатических лекарственных препаратов, для его оптимизации и повышения качества оказываемой фармацевтичекой помощи населению.

Ключевые слова:*гомеопатия, ассортимент, АВС-анализ.*

Гомеопатический метод лечения остается востребованным как во всем мире, так и в России несмотря на неоднозначное к нему отношение со стороны академической медицины. Среди преимуществ гомеопатии эксперты называют отсутствие побочных эффектов и лекарственной зависимости, возможность сочетания с другими методами лечения и лекарственными препаратами (ЛП), доступность для населения. В свою очередь, аптечным организациям (АО), особенно гомеопатическими, специализирующимся на данном сегменте ассортимента, необходимо постоянно оптимизировать свой ассортиментный портфель с учетом изменений рынка и запросов потребителей. [1,2,3] Таким образом, целью настоящего исследования стало определение стратегических групп и выделение ключевого ассортимента гомеопатической аптеки на основе АВС-анализа.

Экспериментальная часть

Для достижения поставленной цели нами был проанализирован ассортимен гомеопатической аптеки г.Москвы по следующей методике:

1. изучение структуры ассортимента аптечной организации;
2. выделение сегмента готовых гомеопатических ЛП;
3. определение его стратегических групп.

В результате сегментирования всего ассортимента АО, за исключением производственного отдела, было установлено, что ассортимент исследуемой АО представлен 7 ассортиментными группами, самой большой из которых является группа ЛП с долей (58,82%), в которой гомеопатия составила 32,92%. Также в ассортименте представлены БАДы (12,59%), лечебная косметика (20,89%) и другие группы.

Анализ структуры ассортимента по товарообороту (ТО) за календарный год показал, что гомеопатические ЛП преобладают как в стоимостном 63,48%, так и в натуральном потреблении 40,99% от всей реализованной продукции. Второе место занимают аллопатические ЛП, с незначительной разницей в натуральном потреблении, но с наименьшей долей (18,78%) в денежном выражении, что в 3,4 раза меньше показателей гомеопатических ЛП.

Для определения стратегических групп ассортимента гомеопатических ЛП и выделения ключевого сегмента были проанализированы данные аптечной организации по таким показателями как товарооборот (в натуральном и денежном выражении) и валовый доход (ВД, в денежном выражении) с применением АВС-анализа.

При анализе ассортимента по показателю товарооборот в натуральном выражении было установлено, что 80,01% ТО обеспечивают 29,72% позиций ассортимента, что составляет 285 позиций. В группу А вошли такие препараты как Арники мазь, Гамамелиса мазь, Эскулюс мазь, Календулы мазь и др.

Следующие 14,99% товарооборота обеспечивают 27,11% позиций ассортимента. Оставшиеся 5% товарооборота (группа С) дают 43% ЛП от всей номенклатуры.

Проведенный АВС-анализ по показателю товарооборот в денежном выражении показал, что 21,5% (207шт.) гомеопатических препаратов приносит 80% ТО аптеки. Лидирующие позиции принадлежат следующим препаратам: Мукоза композитум, Церебрум композитум Н, Лимфомиозот, Гепар композитум, Траумель С и др. В основном это препараты для лечения стресса и опорно-двигательного аппарата.

Препараты, образующие группу В, составляют 23,5% (226 шт.), они приносят 15% от всего ТО. Данные препараты обладают средней популярностью, необходим постоянный контроль наличия. На группу С приходится 5% ТО и ее приносят 54,85% ЛП. Необходимо стараться переводить в другую группу данные позиции (с учетом их жизненного цикла).

Анализ ассортимента гомеопатических ЛП по показателю валовый доход позволил установить, что 80% ВД обеспечивает 22,84% ЛП, что составляет 219 наименований. Аптеке необходимо постоянное присутствие данной группы в наличии (Мукозой композитум, Лимфомиозот, Траумель С, Курдлипид и др.).

Следующие 15% ВД приносят 15% ЛП (231наименование). Группу С обеспечивают 509 позиций всех гомеопатических препаратов (53,08%). Она практически не приносит доход организации, необходима тщательная работа с данной группой.

На основе полученных данных был проведен трехмерный АВС анализ по таким показателям как товарооборот в натуральном выражении (1), валовый доход (2) и товарооборот в денежном выражении(3). В результате анализ были выделены 18 групп из 27, в 9 группах препараты отсутствовали (таблица 1).

Таблица 1.

Трехмерная матрица АВС-анализа (ТО/уп., ВД, ТО/руб.)

№	Группа	Кол-во ЛП	Доля, (%)	№	Группа	Кол-во ЛП	Доля, (%)	№	Группа	Кол-во ЛП	Доля, (%)
1	**A1A2A3**	**169**	**17,7**	**1**	B1A2A3	29	3,04	**1**	C1A2A3	0	0
2	A1A2B3	19	1,99	**2**	B1A2B3	3	0,31	**2**	C1A2B3	0	0
3	A1A2C3	0	0	**3**	B1A2C3	0	0	**3**	C1A2C3	0	0
4	A1B2A3	2	0,21	**4**	B1B2A3	7	0,73	**4**	C1B2A3	1	0,1
5	**A1B2B3**	**88**	**9, 23**	**5**	B1B2B3	**95**	**9,97**	**5**	C1B2B3	13	1,36
6	A1B2C3	6	0,63	**6**	B1B2C3	13	1,36	**6**	C1B2C3	3	0,31
7	A1C2A3	0	0	**7**	B1C2A3	0	0	**7**	C1B2A3	0	0
8	A1C2B3	0	0	**8**	B1C2B3	1	0,10	**8**	C1C2B3	4	0,42
9	A1C2C3	2	0,21	**9**	**B1C2C3**	**108**	**11,12**	**9**	**C1C2C3**	**392**	**41,13**

Основными стали пять групп: Группа A1A2A3, которая представлена 169 ЛП с долей 17,7%. Данная группа лидирует по всем трем показателям. В основном это препараты немецкой фирмы Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ для лечения различных заболеваний, в частности, травм, а также ЛС английской фирмы для лечения стресса и повышенной возбудимости. Этой группе необходимо уделять особое внимание, так как она является основной, лидируя по всем трем показателям.

Следующие две группы A1B2B3 (88 ЛП) и B1B2B3 (95 ЛП) имеют средние показатели и требуют мониторинга у конкурентов. Также необходимо пересмотреть поставщиков данных препаратов. Первые 10 препаратов группы $A_1B_2B_3$, в основном представлены препаратами для лечения ОРВИ, также для лечения нервных заболеваний (Агри, Сандра, Мастикулин клиник, Фитаслим и др.). В группу $B_1B_2B_3$ входят Календула, Пиония-плюс, Кратегус-плюс, Простасан и т.д.

Группы B1C2C3 и C1C2C3 занимают большую долю среди ассортимента гомеопатических ЛП: 11,26% и почти 41 % соответственно, все они имеют низкий товарооборот в денежном выражении и ВД. Аптеке необходимо стараться перевести препараты из данных групп в группы с более высокими показателями.

Вывод

В результате проведенного исследования были определены стратегические группы ассортимента ЛП гомеопатической аптеки и предложены рекомендации по их оптимизации для повышения качества оказываемой фармацевтической помощи населению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паутова, Е. Гомеопатический рынок России / Е. Паутова / Ремедиум. – 2010. – № 3. – С. 13-15.

2. Тыхеева, Н.А. Перспективы развития гомеопатии как одного из направлений интегративной медицины в Республике Бурятия / Н.А. Тыхеева, Ю.А. Капустина, И.Г. Етобаеева, С.М. Николаев / Вестник Бурятского госуниверситета. – 2010. – № 12. – С. 20-23.

3. Широкова, И. Современные этапы развития российского гомеопатического рынка / И. Широкова / Ремедиум. – 2012. – № 6. – С. 26-32.

SUMMARY

ORGANIZATIONAL-ECONOMIC RESEARCH of ASSORTMENT BRIEF-CASE OF HOMOEOPATHIC PHARMACY ORGANIZATION

Khakimova E.I., intern

Russian university of friendship of people,

117198, Moscow, Miklukho-maklaya, d.8, Russian Federation

Increase of demand on homoeopathic medicinal preparations, and expansion of assortment of this segment of farmacevtichekogo market is determined by the necessity of leadthrough of researches, directed on the

study of assortment of homoeopathic medicinal preparations, for his optimization and upgrading the rendered farmacevtichekoy help a population.

Keywords: homoeopathy, assortment, ABC-analysis.

REFERENCES

1. Pautova, E. Homoeopathic market of Russia / E. Pautova / Remedium. – 2010. – 3. – P. 13-15.

2. Tykheeva, N.A. Prospects of development of homoeopathy as one of directions of integrativnoy medicine in Republic Buryatiya / N.A. Tykheeva, Yu.a. Kapustina, I.G. Etobaeeva, S.M. Nikolaev / Announcer of Buryatskogo gosuniversiteta. – 2010. – 12. – P. 20-23.

3. Shirokova, I. Sovremennye the stages of the Russian homoeopathic market development / I. Shirokova / Remedium. – 2012. – 6. – P. 26-32.

ПЕРСПЕКТИВЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТОВ В СФЕРЕ ПРОИЗВОДСТВА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ И ОЦЕНКА НЕОБХОДИМЫХ ОБЪЁМОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ

Халимова А.А., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alina.khalimova@pharminnotech.com

В статье представлена общая характеристика текущего состояния биотехнологической отрасли в России, рассмотрены наиболее крупные инвестиционные проекты в сфере производства биотехнологических лекарственных препаратов и их стоимость, приведены объемы государственного софинансирования этих проектов.

Ключевые слова: *биотехнологические лекарственные препараты, государственная поддержка, комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года, медицина будущего.*

Наряду с информационными технологиями и нанотехнологиями биотехнология определена в качестве одного из ключевых направлений инновационного развития современной российской экономики. Современная биотехнология, основанная на использовании научного потенциала биохимии, микробиологии, иммунологии, молекулярной биологии и инженерных дисциплин, дает возможности получения лекарственных препаратов, используемых для лечения многих тяжелых заболеваний. Так сложилось, что развитие биофармацевтики в мире в 80–90-е годы XX века совпало с периодом стагнации в отечественной науке и технологиях. Отставание России в этой сфере проявляется в том, что в настоящее время не только практически отсутствуют готовые к внедрению биофармацевтические продукты, но и высокопродуктивные технологии их производства. По уровню развития биотехнологической промышленности Россия значительно уступает большинству ведущих стран мира, а ее доля в мировом биотехнологическом производстве составляет менее 0,3%, причем доля биофармацевтики и вовсе близка к нулю. На долю биотехнологических лекарственных препаратов приходится лишь 8,5% всего российского фармацевтического рынка, в то время как на фармацевтических рынках ведущих стран мира биопрепараты занимают более 20%. Доля биотехнологических субстанций отечественного производства, используемых в нашей стране для изготовления лекарств, также незначительна и составляет всего 2%.

Для стимулирования развития отечественной биотехнологической отрасли были утверждены Федеральная целевая программа (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» и «Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года», которые предполагают осуществление

значительных финансовых вложений. Кроме того, в последние годы российские компании стали активно инвестировать в разработку аналогов зарубежных лекарственных средств, в том числе при финансовой поддержке государства.

В соответствии с ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» государственную поддержку получили 436 проектов, из которых 166 относятся к биотехнологии. Совокупный объем финансирования биотехнологических проектов составил 10208,75 млн. рублей. Наибольшая стоимость у проекта НИОКР «Разработка технологии и организация производства биотехнологического жизненно необходимого и важнейшего лекарственного средства Микофеноловая кислота, не производимого отечественными производителями и защищенного патентами иностранных компаний на территории Российской Федерации» – 300 млн. рублей, который реализуется компанией ЗАО «Ф-синтез», наименьший объем финансирования, составляющий 20,055 млн. рублей, потребовал проект НИОКР «Доклинические исследования препарата на основе терапевтических гуманизированных моноклональных антител против интерлейкина-17» (ЗАО «Биокад»).

Лидерами по количеству проектов и общей сумме финансирования стали:

• компания ООО «Международный биотехнологический центр Генериум» (6 проектов на общую сумму 759 614 186 рублей);

• компания ЗАО «Р-Фарм» (7 проектов на общую сумму 488 950 000 рублей);

• Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (8 проектов на общую сумму 325 045 000 рублей);

• Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (9 проектов на общую сумму 314 450 000 рублей)

• Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (8 проектов на общую сумму 247 550 000 рублей);

• компания ЗАО «Биокад» (5 проектов на сумму 306 928 000 рублей).

Финансирование проектов, относящихся к биотехнологической отрасли, осуществляет также Агентство стратегических инициатив (табл. 1).

Таблица 1.

Биотехнологические проекты, финансируемые агентством стратегических инициатив

Проект	Стоимость проекта
Создание биотехнологического комплекса «Биотех-Партнер» в п. Оболенск Московской области	890 млн руб.
Развитие сети центров генетики и репродуктивной медицины института стволовых клеток человека	110 млн руб
Развитие производства и продвижение инновационного лекарственного препарата «Неоваскулген»	447 млн руб.
Организация производства микрочипов для определения иммуноглобулинов крови	232 млн руб.
Внедрение на рынок иммунохроматографических тест-полосок для определения инфаркта миокарда	155,6 млн руб.
Создание центра сертификации нанотехнологий на базе биомедицинского научно-исследовательского центра по организации и проведению доклинических исследований	1671 млн руб.
Академия фармацевтической и биотехнологической промышленности	375 млн руб.

Финансовое стимулирование реализации проектов в биотехнологической отрасли также оказывают Фонд Сколково, Росинтеграция, «Российская венчурная компания», которая в 2015 г. на 198,6% увеличила объем инвестиций по сравнению с 2014 г., а также группа «Роснано», вложившая более 10 млрд. рублей в развитие биотехнологий.

Для успешного развития российского рынка биотехнологических лекарственных препаратов создаются все необходимые условия и оказывается мощная государственная поддержка. Исходя из представленных данных о финансировании, можно сделать вывод о том, что общая сумма государственных инвестиций исчисляется десятками миллиардов рублей. Кроме того, оказывается поддержка и на уровне государственного регулирования рынка. В конце 2015 года был принят закон о «третьем лишнем», планируется упрощение процедуры регистрации новых ЛС и отмена клинических испытаний для тех препаратов, которых уже прошли испытания в США и Европе, заработал с 2016 года инспекторат GMP. В связи с этим существуют предпосылки для выхода России на лидирующие позиции в области разработки биотехнологий к 2020 году, а также достижение поставленных в рамках комплексной программы развития биотехнологий в Российской Федерации целей, задач и получение ожидаемых результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» [Электронный ресурс]: постановление Правительства РФ от 17 февраля 2011 г. N 91. – Режим доступа: http://base.garant.ru/12183677/ (Дата обращения: 25.01.2016).

2. Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года [Электронный ресурс]: утв. Правительством РФ от 24 апреля 2012 г. № 1853п-П8. – Режим доступа: http://www.biorosinfo.ru/BIO2020.pdf (Дата обращения: 25.01.2016).

3. Портфельные компании Роснано [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.rusnano.com/projects/portfolio (Дата обращения: 26.01.2016).

4. Проекты Агентства стратегических инициатив [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://asi.ru/projects/ (Дата обращения: 26.01.2016).

SUMMARY

PROSPECTS OF IMPLEMENTING BIOTECHNOLOGICAL PROJECTS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF RUSSIA AND ESTIMATION THEIR NESSESARY STATE FUNDING

Khalimova A.A., 1st year graduate student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The general characteristic of current state of biotechnological industry in Russia is presented in article, the largest investment projects of biotechnological medicines production and their cost are considered, and volumes of the state financing these projects are specified.

***Keywords*:** biotechnological medicines, the state support, the comprehensive program of development of biotechnologies in the Russian Federation for the period till 2020, future medicine.

REFERENCES

1. About the federal telic program «Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and the further prospect" [electronic resource]: the Russian Federation Government Resolution from 17 of February 2011 N91. URL: http://base.garant.ru/12183677/ (date of appeal: 25.01.2016)

2. A comprehensive program of biotechnology development in the Russian Federation for the period up to 2020 [electronic resource]: the Russian Federation Government Resolution from 24 of April 2012 N1853п-П8. URL: http://www.biorosinfo.ru/BIO2020.pdf (date of appeal: 25.01.2016)

3. Portfolio companies of RUSNANO [electronic resource]. URL: http://www.rusnano.com/projects/portfolio (date of appeal: 26.01.2016)

4. Agency of strategic initiatives projects [electronic resource]. URL: http://asi.ru/projects/ (date of appeal: 26.01.2016)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хамедова Ф.С., свободный соискатель 3-года обучения
Руководитель: **Халимова З.Ю.,** докт. мед. наук, проф.
Бухарский государственный медицинский институт
200119, Бухара. пр. Навои, 1, Республика Узбекистан

E-mail: gavhar72@inbox.ru

Ранняя диагностика и адекватное лечение НАГ является актуальной проблемой, не только современного здравоохранения, в том числе нейроэндокринологии, но и медико-социальной проблемой. В этой статье проведен анализ литературных источников последних лет, посвящённых фармакотерапии неактивных аденом гипофиза.

Ключевые слова: *неактивная аденома гипофиза, фармакотерапия.*

Неактивные аденомы гипофиза (НАГ) (инциденталомы) – доброкачественные моноклональные, гормонально-неактивные опухоли гипофиза, являются наиболее трудной, с позиции их диагностики и терапевтического лечения формами заболевания головного мозга [3,21]. Это связано с одной стороны – случайным их выявлением, из-за отсутствия типичной клинической картины заболевания, гормональной активности и, как следствие выжидательной тактики–динамическое наблюдение: при образованиях менее 1см контрольная магнитно-резонансная томография (МРТ) проводится в сроки 1,2 и 5 лет, при образованиях более 1см – через 6 месяцев, а дальше через 1,2 и 5 лет. С другой – они выявляются, в основном по данным аутопсии до 20% людей с клинически не проявляющейся аденомой гипофиза, а также при плановых обследованиях и черепно-мозговых травмах [10,20]. Одновременно, при аутопсии также обнаруживаются недиагностированные кисты гипофиза, кровотечения и инфаркты. В последнее десятилетие в связи с доступностью МРТ и КТ – исследований головного мозга в крупных центрах позволяет проводить диагностику НАГ, когда еще не выявляется признаки этого заболевания, сохраняются на уровне общепризнанных норм биохимических, гормональных констант крови, показатели гипоталамо-гипофизарного профиля, характеризующие функцию гипофиза [11,12,16]. Микроаденомы обнаруживают у 10% здоровых взрослых людей, прошедших МРТ-диагностику [8]. Аденомы гипофиза обнаруживаются у детей и подростков. По данным ряда исследований, на долю пролактином у детей и подростков приходится до 50% всех аденом гипофиза [7]. При этом среди всех интракраниальных опухолей аденомы гипофиза в 2% случаев встречается у детей и подростков [9]. В настоящее время для диагностики НАГ широко применяются методы определения в крови гормонов гипофиза. Это обусловлено тем, что более чем у 50% больных с НАГ выявляется умеренная, в пределах границ нормы, обусловленная нарушением дофаминергической регуляции в условиях компрессии портальных сосудов «ножки» гипофиза растущей опухолью [3]. Рутинным методом оценки функции гипофиза считается клиническая оценка изменений, связанных с гипер- или гипосекрецией ФСГ, ЛГ, ГР, гонадотропинов, ПРЛ или АКТГ, может предотвратить развитие поздних осложнений, требующих различных (в том числе дорогостоящих) методов лечения [2,3]. Важным показателем для прогнозирования и диагностики НАГ, является определение ПРЛ в сыворотке крови [2,3]. В настоящее время оптимальным методом лечения НАГ в большинстве случаев является консервативная терапия агонистами дофамина, приводящая к нормопролактинемии и уменьшении объема опухоли у 80% больных [1,5,10]. При терапии НАГ, в настоящее время, препаратами выбора являются бромокриптин (парлодел), перголид, метергамин, абергин, каберголин [1,5]. Все эти препараты – стимуляторы дофаминовых рецепторов, применяемые для лечения больных НАГ, не являются избирательными в отношении Д2-рецепторов [8]. Назначение бромокриптина приводит к уменьшению размера пролактиномы на клеточном уровне за счет уменьшения объёма цитоплазмы клеток, их ядер и околоядерного пространства. Бромокриптин ингибирует транскрипцию мРНК и синтез ПРЛ, подавляет экзоцитоз лактотрофов, уменьшает количество и размер секреторных гранул ПРЛ, а комплекс Гольджи и гранулярная эндоплазматическая сеть подвергаются инволюции. Одновременно отмечено, что бромокриптин подавляет транскрипцию ДНК в лактотрофах и вызывает дистрофические изменения и некроз опухолевых клеток. Бромокриптин снижает концентрацию ПРЛ в крови, восстанавливает нарушенную менструальную функцию у 80–85% пациенток [1,3]. Важной проблемой в терапии НАГ этими препаратами, является то, что некоторая

часть больных становиться резистентными к агонистам дофамина. Считается, что это связано с невосприимчивостью лактотрофов гипофиза к данной группе препаратов из-за уменьшения плотности Д2-рецепторов опухоли. В этих случаях для подавления секреции ПРЛ и уменьшения размеров опухоли требуется увеличения доз бромокриптина и других препаратов из этой группы, что плохо переносится больными и в ряде случаев становиться причиной их отмены [3,6]. Отсутствие чувствительности к агонистам дофамина либо непереносимость препаратов являются показаниями к оперативному лечению больных НАГ [20]. В настоящее время на фармацевтическом рынке России препаратом выбора при терапии больных с аденомами гипофиза является аналог бромокриптина – абергин, выпускаемый фирмой «ВИЛАР» (Россия), в дозировке 4 мг [14]. На основании клинических исследований установлено, что препараты бромокриптин и абергин из группы агонистов дофамина короткого действия являются эффективными лекарственными средствами для лечения гиперпролактинемии различной этиологии. При этом эффективность абергина и бромокриптина сопоставима по статистическим показателям (наблюдалось снижение ПРЛ более чем на 50% более чем у 755 пациентов). В настоящее время препаратом выбора при лечении НАГ является каберголин (достинекс). В исследованиях ряда авторов показано, что около 72% перорально принятого каберголина выводится с калом в течение 10 дней в виде метаболитов. Имеются данные, что на фоне терапии каберголином в ответ на стимуляцию гонадолиберином может наблюдаться небольшое снижение выброса ЛГ и ФСГ, СТГ, инсулиноподобного фактора роста типа 1 у больных акромегалией, чувствительных к стимуляторам дофаминовых рецепторов.

Выводы

Таким образом, анализ литературы показывает на повышенный интерес клиницистов по оценке фармакотерапевтической активности, прогнозируемости действия агонистов допамина у больных со спорадически сформированными НАГ. Вместе с тем остаются неясным терапия больных с первичным, генетически имеющими как семейное, так и несемейное происхождение НАГ, что открывает перспективу проведения исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Дедов И.И. и др. Различие в клинической симптоматике и ответе микропролактином на терапию агонистами допамина у мужчин и женщин// Пробл. эндокринол.– 2001.– №3. – С. 12-16.

2. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Тенедиева В.Д. и др. Об информативности очень высоких уровней пролактина при пролактинсекретирующих микроаденомах гипофиза// Пробл. эндокринол. – 2011. – №4. – С. 3-6.

3. Астафьева Л.И., Марова Е.И., Кадышев Б.А., Коршунов А.Г. Сравнительное исследование пролактинсекретирующих и гормонально – неактивных аденом гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией// Пробл. эндокринол. – 2006. – №3. – С. 30-33.

4. Вакс В.В. Клинически «неактивные» опухоли гипофиза: клинико-морфологические особенности, диагностики, лечения//Мат. Рос. науч.-практ. конференц. под ред. акад. Дедова И.И. «Заболевания гипоталамо– гипофизарной системы». – М., 2001. – С. 37-45.

5. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П, Рид Ларсен Эндокринология// Пер. с англ. под ред. И.И.Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО « Рид Элсивер», 2010. – 427 с.

6. Губина Е.В., Шипилов А.А. Феномен макропролактинемии// Пробл. эндокринол. – 2008. – №1.– С.20-23.

7. Дедов И. И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М., 2006. – С. 125-127.

8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М.: 2004. – 264 с.

9. Журтова И.Б., Стребкова Н.А., Петеркова В.А. и др. Клинико – диагностические особенности пролактинсекретирующих аденом гипофиза у детей и подростков// Клин. эндокринол. – 2012. – №4. – С.8-13.

10. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. – Москва-Тверь: ООО «Триада Х», 2007. – 368 с.

11. Кадашев Б.А. Новообразования гипоталамо-диэнцефальной области: нейроэндокринологические аспекты// Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Материалы конф. – М., 2001. – С. 22-25.

12. Коновалов А.Н., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г. Опухоли центральной нервной системы// Болезни нервной системы; Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005. – Т. 1. – С. 669-683.

13. Лапшина А.М., Абросимов А.Ю., Марова Е.И. Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих адренокортикотропный гормон// Пробл. эндокринол. – 2008. – №4. – С. 49-54.

14. Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Воронцов А.В и др. Перекрёстное рандомизированное клиническое исследование сравнения эффективности и безопасности препаратов абергин и бромкрептин у болных с синдромом гиперпролактинемией// Пробл. эндокринол. – 2008.- №5. – С. 20-25.

15. Осипова А.А., Сметник В.П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, нормолаком и достинексом// Пробл. репродук. – 2002. – №2. – С. 12-17.

16. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканич М.А. Нейроэндокринные опухоли; руководство. – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2010. – 240 с.

17. Черебилло В.Ю. Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза//Межд. эндокринол. журн. – 2008. –№5(17). – С. 17-20.

18. Achrya S.V., Gopal R.A., Menon P.S., Bandgar T.R. Giant prolactinomas and effectiveness of medical management// Endocrinol. Pract. – 2010. – Vol.16, №1. – P. 42-46.

19. Agha A., Sherloc M., Brennan S. at al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults// J. Clin. Endocrnol. Metab. – 2005. – Vol.90. – P.6355–6390.

20. Agha A., Thornton E., O'Kelly P. et al. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol.89. – P.5987– 5992.

21. Alexandr J.M., Bikkal B.M., Zervas N.T. Clinical nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin// J.Clin. Invest. – 2009. – Vol.86, №1. – P. 336-340.

SUMMARY

MODERN PRINCIPLES OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH INACTIVE ADENOMA OF THE HYPOPHYSIS (REVIEW OF LITERATURE)

Hamedova F.S., free competitor of 3 years of training

Bukhara state medical institute;

200119, Bukhara. ave. Navoi, 1, Republic of Uzbekistan

Early diagnostics and adequate treatment it is NUDE is an actual problem, not only modern health care, including a neuroendocrinology, but also a medico-social problem. In this article the analysis of references of the last years devoted to pharmacotherapy of inactive adenomas of a hypophysis is carried out.

Keywords: inactive adenoma of a hypophysis, pharmacotherapy.

REFERENCES

1. Astafyeva L.I., Kadashev B. A., I.I. Grandfathers, etc. Distinction in clinical symptomatology and the answer microprolactinum on therapy by agonist of a dopamine at men and women//Probl. эндокринол. – 2001. – № 3. – P. 12-16.

2. Astafyeva L.I., Kadashev B. A., Tenediyeva V.D., etc. About informational content of very high levels of Prolactinum at the prolaktinsekretiruyushchikh hypophysis microadenomas//Probl. эндокринол. – 2011. – №. 4. – P. 3-6.

3.AstafyevaL.I.,MarovaE.I.,KadyshevB.A.,A.G'sKites.Comparativeresearchtheprolaktinsekretiruyushchikh and gormonalno – inactive adenomas of a hypophysis at patients with a moderate giperprolaktinemiya//Probl. эндокринол. – 2006. – №. 3. – P. 30-33.

4. V. V. Klinicheski's shoe-polishes "inactive" tumors of a hypophysis: kliniko-morphological features, diagnostics, treatments//Mat. I grew. науч. – практ. conference. under the editorship of Akkad. Dedova I.I. "Diseases gipotalamo-hypophysial system". – M, 2001. – P. 37-45.

5. Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonski, P, Read Larsen Endokrinologiya//the Lane with English under the editorship of I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. – M.: JSC Read Elsiver, 2010. – 427 p.

6. Gubina E.V., Shipilov A.A. Fenomen of a makroprolaktinemiya//Probl. эндокринол. – 2008. – №. 1. – P. 20-23.

7. I. I. grandfathers, Peterkov of V.A. Rukovodstvo on children's endocrinology. – M, 2006. – P.125-127.

8. Grandfathers I.I., Melnichenko G. A., Romantseva T.I. Sindr of a giperprolaktinemiya. – M.: 2004. – 264 p.

9. Zhurtova I.B., Strebkova N.A., Peterkova V.A., etc. Clinic – diagnostic features the prolaktinsekretiruyushchikh of adenomas of a hypophysis at children and teenagers//Klin. эндокринол. – 2012. – №. 4. – P. 8-13.

10. Kadashev B. A. Hypophysis adenomas: clinic, diagnostics, treatment. – Moscow-Tver: JSC Triada ò, 2007. – 368 p.

11. Kadashev B. A. New growths of gipotalamo-dientsefalny area: neuroendocrinological aspects//Replacement therapy of gipotalamo-hypophysial insufficiency: Materials конф. – M, 2001. – P. 22-25.

12. Konovalov A.N., Kadashev B. A., A.G's Kites. Tumors of the central nervous system//Illness of nervous system; Under the editorship of N. N. Yakhno. – M.: Medicine, 2005. – T. 1. – P. 669-683.

13. Lapshina A.M., Abrosimov A.Yu., Marova E.I. Klinicheskaya and the morfofunktsionalny characteristic of the tumors producing an adrenokortikotropny hormone//Probl. эндокринол. – 2008. – №. 4. – P. 49-54.

14. Marova E.I., Dzeranova L.K., Vorontsov A.V, etc. Cross randomized clinical trial of comparison of efficiency and safety of preparations абергин and бромкриптин at patients with a syndrome giperprolaktinemiy// Probl. эндокринол. – 2008. – №. 5. – P. 20-25.

15. Osipova A.A., Smetnik V.P. The excess body weight and abdominal type of obesity at patients with tumoral and not tumoral forms of a giperprolaktinemiya; therapy influence parlodely, normolaky and dostineksy//Probl. репродук. – 2002. – №. 2. – P. 12-17.

16. Simonenko V. B., Dulin P. A., Makanich M. A. Neuroendocrine tumors; management. – M.: GEOTAR – Media. – 2010. – 240 p.

17. Cherebillo V. Yu. Transfenoidalnaya endoscopic surgery in complex treatment of adenomas of a hypophysis//Mezhd. эндокринол. журн. – 2008. –№5(17). – P. 17-20.

18. Achrya S.V., Gopal R.A., Menon P.S., Bandgar T.R. Giant prolactinomas and effectiveness of medical management//Endocrinol. Pract. – 2010. – Vol.16, No. 1. – P. 42-46.

19. Agha A., Sherloc M., Brennan S. at al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults//J. Clin. Endocrnol. Metab. – 2005. – Vol.90. – P. 6355–6390.

20. Agha A., Thornton E., O'Kelly P. et al. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury//J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol.89. – P. 5987 – 5992.

21. Alexandr J.M., Bikkal B.M., Zervas N.T. Clinical nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin//J.Clin. Invest. –2009. – Vol.86, №. 1. – P. 336-340.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОНЯТИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Чернышкова А.А., магистр

Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

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

В работе проведен сравнительный анализ вариантов определений воспроизведенного лекарственного препарата (ЛП), используемых регуляторными органами Российской Федерации (РФ), Республики Казахстан (РК), Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС), Европейского Союза (ЕС), Соединенных Штатов Америки (США) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Прокомментированы основные различия и сходства.

Ключевые слова: *генерические, воспроизведенные лекарственные препараты, гибридные лекарственные препараты.*

С 1 января 2016 года устанавливаются единые принципы и правила обращения лекарственных средств (ЛС) в рамках ЕАЭС, гармонизированные с международными требованиями. В частности, это касается

регистрации и экспертизы ЛС. В настоящее время обсуждается проект «Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (редакция от 05.10.2015 г.), разработанных Евразийской экономической комиссией. В контексте членства РФ в ВТО также наблюдается гармонизация российского законодательства, в частности ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» (редакция от 29.12.2015 г.), и законодательств ЕС и США в отношении ЛС. В связи с активным внедрением в РФ процесса дженерикового замещения актуальным является выяснение вопроса, насколько гармонизированы подходы к определению понятия «воспроизведенный ЛП» в РФ, ЕАЭС, РК (как представителя ЕАЭС), ЕС, США и ВОЗ.

Согласно № 61-ФЗ, *воспроизведенный ЛП* – это ЛП, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме (ЛФ), что и референтный ЛП, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному ЛП подтверждена соответствующими исследованиями.

Анализируя определения *РФ* (воспроизведенный ЛП), *ЕАЭС* (воспроизведенный ЛП) и *ЕС* (генерический лекарственный продукт (generic medicinal product)) [1], можно выделить их сходство*:* требуется такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же ЛФ в сравнении с референтным ЛП. Однако имеются и различия: в определениях *ЕС* и *ЕАЭС* указано, что биоэквивалентность воспроизведенного ЛП референтному подтверждается с помощью *соответствующих исследований биодоступности* (фармакокинетические исследования). В определении *РФ* необходимо подтвердить биоэквивалентность или терапевтическую эквивалентность референтному ЛП соответствующими исследованиями (сравнительными исследованиями фармакокинетическими или клиническими, соответственно).

Согласно Приказу Министра здравоохранения *РК* от 18 ноября 2009 года № 736 «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» в определении воспроизведенного ЛС (генерик) предполагается идентичность состава активных субстанций (нет уточнения: качественный и (или) количественный состав) и ЛФ с оригинальным ЛС (а не референтным). В определении нет требования биоэквивалентности, однако требуется идентичность воспроизведенного ЛС оригинальному по показателям качества, безопасности, эффективности. Также имеется уточнение, что воспроизведенное ЛС выпускается разными производителями. При этом эквивалентность воспроизведенного ЛС оригинальному может подтверждаться с помощью: сравнительных исследований фармакокинетических, фармакодинамических клинических, терапевтической эквивалентности, in vitro.

Формулировка определения *РК* сопоставима с определением *США* [2], однако второе – более требовательное: генерический ЛП (generic drug) должен быть биоэквивалентен и идентичен референтному ЛП в отношении действующего вещества, ЛФ, дозировки, пути введения, качества и характеристик эффективности, целевого использования. В *США* для генерических ЛП *биоэквивалентность подтверждается одним из исследований*: сравнительные исследования фармакокинетические, фармакодинамические, клинические, in vitro.

Следует отметить, что концепция воспроизведенных ЛП *ЕС* отличается от таковой в *США*. В *ЕС* те ЛП, чья биоэквивалентность демонстрируется с помощью фармакодинамических или клинических исследований (ЛП локального действия или для местного применения), а также ЛП, не подходящие под определение generic medicinal product и не отвечающие всем требованиям этого определения, рассматриваются не в качестве генерических продуктов, а в качестве *гибридов* (hybrid medicinal product). *Генерическими продуктами (воспроизведенными) считаются лишь те ЛП, чья биоэквивалентность подтверждена с помощью фармакокинетических исследований*. Стоит отметить, что концепция *ЕАЭС* в отношении гибридных и воспроизведенных ЛП полностью согласуется со взглядами *ЕС*.

ВОЗ [3] предлагает определение, согласно которому воспроизведенный ЛП (многоисточниковый фармацевтический продукт (multisource pharmaceutical product)) должен быть *фармацевтически эквивалентным или фармацевтически альтернативным*, при этом не обязательно терапевтически эквивалентным. Стоит заметить, что только в определениях *ВОЗ* и *США* звучит полное требование фармацевтической эквивалентности (или альтернативности – ВОЗ). Требование к идентичным показателям качества ЛП также озвучено в определении *РК*.

ВОЗ рекомендует не использовать определение «генерический продукт» (generic product) по причине его различной трактовки, а вместо него пользоваться определением *многоисточниковый фармацевтический продукт*. А если термин генерический продукт все же употребляется, то следует под ним понимать ЛП, используемый *взаимозаменяемо* с оригинальным в медицинской практике. Данный подход отличается от подхода *ЕС*: генерический лекарственный продукт регистрируется на основании благоприятного соотношения польза/риск, причем это не означает взаимозаменяемости с референтным ЛП.

Выводы

Понятие воспроизведенного ЛП в *РФ* в целом гармонизировано с определениями *ЕС* и *ЕАЭС*. Основное отличие в том, что *ЕС* и *ЕАЭС* разделяют ЛП на воспроизведенные и гибридные, причем первые – это ЛП, чья биоэквивалентность доказана только с помощью исследований биодоступности (фармакокинетические исследования). В *РФ*, как и в *РК*, *США* и *ВОЗ*, не выделяют отдельную группу гибридных ЛП. Для воспроизведенных ЛП в *РФ* предусмотрены 2 вида исследования – исследования биоэквивалентности (фармакокинетические) и исследования терапевтической эквивалентности (клинические); в *США*, *ВОЗ* – 4 вида исследования биоэквивалентности, в РК – 4 вида исследования эквивалентности.

ВОЗ рекомендует понимать под определением «генерический продукт» –ЛП, используемый взаимозаменяемо с оригинальным в медицинской практике, что расходится с позицией ЕС. Наиболее строгие требования к воспроизведенным ЛП предъявляют *США*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. [Электронный ресурс]: European Comission. Режим доступа: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_en.pdf. – (Дата обращения 07.03.2015).

2. Generic Drugs: Questions and Answers. [Электронный ресурс]: U.S. Food and Drug Administration. Режим доступа: http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm. – (Дата обращения 30.01.2016)

3. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Revision 7 (july 2014). World Health Organization. [сайт]. Режим доступа: http://www.who.int/medicines/areas/quality _safety/quality_assurance/guideline-be-revision_qas14-583rev1_15072014.pdf

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF DEFENITION OF GENERIC MEDICINAL PRODUCT

Chernyshkova A.A., master

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

There was done comparative analysis of definitions of generic medicinal products used by regulation authorities of Russian Federation (RF), Republic of Kazakhstan (RK), Eurasian Economic Union (EEU), European Union (EU), United States of America (USA) and World Health Organization (WHO).

Keywords: generic medicinal products**,** hybrid medicinal products.

REFERENCES

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. European Comission. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_en.pdf. – (Date access 07.03.2015).

2. Generic Drugs: Questions and Answers. Food and Drug Administration. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm. – (Date access 30.01.2016)

3. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Revision 7 (july 2014). World Health Organization. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality _safety/quality_assurance/guideline-be-revision_qas14-583rev1_15072014.pdf. – (Date access 30.01.2016).

АНАЛИЗ ОШИБОК, ДОПУСКАЕМЫХ ПРИ ОФОРМЛЕНИИ РЕЦЕПТОВ ВРАЧА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Янушевская А.В., студ. 5 курса
Руководители: **Гурина Н.С.**, докт. биол. наук,
Мушкина О.В., канд. фарм. наук, доцент,
Бакун А.С., ассист. каф. организации фармации
Белорусский государственный медицинский университет;
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

***E-mail**:* alinsi21@mail.ru

Проведен анализ рецептов, поступивших в аптеки г. Минска за июль – ноябрь 2015г. Выявлены наиболее часто встречающиеся ошибки при выписывании и оформлении рецептурных бланков.

Ключевые слова: *рецепт, правила оформления рецепта, рецептурные бланки, рецептурный отпуск лекарственных средств.*

Постоянное улучшение лекарственного обеспечения населения является целью государственной политики в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) в Республике Беларусь. Одним из значимых событий, произошедших в отечественном здравоохранении, является вступление в силу новой редакции Закона Республики Беларусь (РБ) от 17.11.2014 г. N 203-З «О лекарственных средствах», который усиливает ответственность врачей и провизоров за соблюдение правил надлежащей аптечной практики в части реализации ЛС [1].

Приверженность населения РБ к самолечению привела к снижению эффективности применения многих ЛС и развитию полипрагмазии.

Для уменьшения последствий самолечения населения РБ в правила выписывания рецептов и реализации по ним лекарственных средств были внесены изменения, которые регламентированы постановлением МЗ РБ от 9.09.2014 г. № 66 «О внесении изменений и дополнений в постановления МЗ РБ от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99» .

В соответствии с законодательством выписывать рецепт имеют право медицинские работники, занимающие установленную должность в организации здравоохранения (ОЗ) или у индивидуального предпринимателя, обязательно имеющие лицензию на осуществление медицинской деятельности. Рецепт имеет серию и номер, визируется штампом ОЗ либо индивидуального предпринимателя, личной печатью и подписью врача; указывается фамилия и инициалы пациента, его возраст, адрес; дата выписки рецепта, наименование готового лекарственного средства (торговое или международное непатентованное) с указанием лекарственной формы и дозировки в соответствии с Государственным реестром РБ или указание аптеке на изготовление экстемпоральной лекарственной формы; способ медицинского применения (указывается только на белорусском либо русском языке, запрещены общие указания «Внутреннее», «По схеме» и т.д.), срок действия рецепта. Рецепт выписывается на белорусском, русском либо латинском языке чернилами либо шариковой ручкой, с использованием компьютерных технологий или клише, в виде электронного документа в соответствии с законодательством РБ [2].

В Республике Беларусь выделяют следующие формы бланков рецептов:

1. Бланк рецепта формы 1. На нем выписывается одно или два ЛС. В случае выписывания ЛС, требующих растворения при медицинском применении, могут указываться три ЛС, одно из которых является растворителем. Срок действия рецепта – 2 месяца. Срок хранения – месяц, не считая текущего.

На рецептурном бланке формы 1 может быть выписано ЛС, подлежащее предметно-количественному учету. В этом случае срок действия рецепта -30 дней, срок хранения рецептурного бланка в аптеке – 1 год, не считая текущего [2].

2. Бланк рецепта формы 2. Выписывается одно наркотическое средство. Бланк рецепта формы 2 является бланком документа с определенной степенью защиты розового цвета, печатается типографским способом, имеет типографские серию и номер. Рецепт визируется гербовой печатью, штампом ОЗ, печатью главного врача (заведующего отделением), личной печатью врача. Номер бланка рецепта формы 2 обязательно заносится в медицинские документы пациента. Если пациенту наркотическое

средство выписывается на льготных условиях или бесплатно, врач дополнительно к рецепту формы 2 выписывает льготный рецепт. Срок действия рецепта – 5 дней. Срок хранения рецептурного бланка составляет 5 лет.

3. Бланк рецепта формы 3. Выписывается одно наименование психотропного вещества или ЛС, обладающего анаболической активностью. Бланк рецепта формы 3 является бланком документа с определенной степенью защиты желтого цвета, печатается типографским способом, имеет типографские серию и номер. Срок действия рецепта – 30 дней. Рецепт формы 3 хранится в аптеке 1 год, не считая текущего.

4. Бланк льготного рецепта. Выписывается одно ЛС, наркотическое средство или психотропное вещество в соответствии с законодательством РБ [2]. Срок действия рецепта зависит от выписанного на нём ЛС.

Бланк льготного рецепта (голубого цвета с типографским номером и серией) является основанием для расчета ОЗ с аптекой. Срок хранения данного рецептурного бланка составляет 5 лет [2].

Провизоры и фармацевты с момента вступления в силу новых НПА отмечали большое количество неправильно выписанных рецептурных бланков. Пациентам приходилось повторно посещать врачей для получения новых рецептов.

Целью работы явилось изучение нарушений правил выписывания рецептов.

Задачи: 1. Выявить наиболее частые ошибки, допускаемые врачами при заполнении и оформлении рецептурного бланка.

2. Выявить наиболее частые ошибки, допускаемые врачами при записи рекомендуемого лекарственного средства

Экспериментальная часть

Были проанализированы «Журналы учета неправильно выписанных рецептов врача» четырех коммерческих аптек города Минска за период с июля по ноябрь 2015г. Установлено, что рецепты поступали из 30 ОЗ. Обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel.

На диаграмме 1 представлены результаты исследований. Приведенные виды ошибок можно разделить на три группы: 1 – ошибки в сроках действия рецепта; 2 – ошибки оформления (отсутствие штампа ОЗ, наличие круглой печати «Для рецептов»); 3 – врачебные ошибки (отсутствие возраста пациента, среднесуточной дозы, количества таблеток, личной печати врача, номера и серии рецепта; использование разных чернил, незаверенное исправление, нечеткий оттиск печати).



Диаграмма 1. Результаты анализа ошибок при выписывании рецептов врача

Обсуждения и выводы

1. Выявлены две категории ошибок, допускаемых врачами при выписывании рецептов: первая связана с неправильным оформлением рецептурного бланка: не указан возраст пациента, номер, серия и сроки действия рецепта, отсутствует печать врача и штамп лечебного учреждения. Вторая связана с фармакологической грамотностью врачей и включает некорректные дозировки, среднесуточные дозы, количество таблеток на курс лечения, лекарственную форму, незаверенные исправления.

2. Наиболее частые виды ошибок в рецептах врача: отсутствие лекарственной формы (40%), серии и номера рецепта (22,4%), сроков действия рецепта (12,8%). В 12, 8 % случаев отсутствуют сроки действия рецепта, 5,6% составляют ошибки оформления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л.А. Реутская. Надлежащая аптечная практика / Л.А. Реутская //Вестник фармации №3. – 2007. – С. 3-9.

2. Постановления МЗ РБ от 09.09.2014 г. № 66 «О внесении изменений и дополнений в постановления МЗ РБ от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007г. № 99» [Электронный ресурс] / Учреждение здравоохранения «11-я городская поликлиника г. Минска» – Режим доступа: http://11gp.by/index.php/novost/107-postanovlenie-66-o-vnesenii-izmenenij-i-dopolnenij-v-postanovleniya-ministerstva-zdravookhraneniya-rb.html. – Дата обращения: 10.01.2016 г.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF ADMISSIBLE ERRORS IN PRESCRIPTIONS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Alina Yanushevskaya, fifth-year student
The Belarusian State Medical University;
Address: Dzerzhinsky Ave, 83, Minsk, 220116, the Republic of Belarus

The prescriptions received in Minsk pharmacies from July to November, 2015 have been analysed. The commonly occuring medical errors made in prescription blanks have been found.

***Keywords**:* a prescription, the rules of writing out a prescription, a prescription blank, the process of making a medical prescription.

REFERENCES

1. Reutskaya L.A. Good pharmacy practice/ Reurskaya L.A. // Vestnik farmacii №3 [Pharmacy herald №3]. – 2007, pp. 3-9.

2. The resolution of Ministry of Health of the Republic of Belarus of 09.09.2014 № 66 " Making amendments in the resolutions of Ministry of Health of the Republic of Belarus of 27.12. 2006 № 120 and 31.10. 2007 № 99" [electronic resources] / Health institution "Minsk municipal polyclinic № 11" – Source: http://11gp.by/index.php/novost/107-postanovlenie-66-o-vnesenii-izmenenij-i-dopolnenij-v-postanovleniya-ministerstva-zdravookhraneniya-rb.html. – Last accessed data: 10.01.2016.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ РИСКИ ИНВЕСТИРОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ПРОМЫШЛЕНОСТЬ РФ

Ясинская Л.Е., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* kle18@mail.ru

Проведен анализ систематических рисков, характерных для инвестиций в фармацевтическую промышленность РФ.

Ключевые слова: *инвестиции, фармацевтическая промышленность, систематические риски*

Российский фармацевтический рынок в начале 2000-х годов характеризовался значительным развитием дистрибуции – как розничной, так и оптовой. Необходимо отметить, что отечественный фармацевтический рынок в этот период был своего рода платформой для получения добавленной стоимости игроками рынка в результате торговых операций. Краткосрочные стратегии игроков-производителей не предполагали значительных инвестиций в НИОКР. При этом постепенный рост покупательной способности населения и укрепление национальной валюты способствовали возрастанию в коммерческом сегменте рынка спроса на импортную фармацевтическую продукцию. Причины этому – эффективная маркетинговая стратегия иностранных производителей и, объективно, значительно более высокое качество производимой продукции, внедрение инноваций, способствующих выводу на рынок новых эффективных препаратов при сохранении конкурентоспособной стоимости для потребителя. Это привело к тому, что в конце 2000-х годов фармацевтический рынок РФ стал преимущественно импортоориентированным.

Мировой финансовый кризис 2008 года, отразившийся на всех развивающихся, зависящих от экспорта энергоносителей экономиках, к которым относиться и РФ, продемонстрировал, что существующая значительная зависимость отечественного фармацевтического рынка РФ от импорта ведет к нерегулируемому росту цен для конечных потребителей, что в вопросе лекарственного обеспечения создает значительные предпосылки лекарственной безопасности страны.

В конце 2000 годов государство в лице профильных ведомств начинает предпринимать действия, направленные на реформирование отрасли. В 2009 была утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ до 2020 года, разработанная Министерством промышленности и торговли РФ. Цели программы направлены на увеличение доли российских производителей до 50% в денежном выражении, развитие экспорта отечественной фармацевтической промышленности, увеличение доли отечественных инновационных препаратов. Был разработан и внедрен механизм кластерного развития отрасли, когда производители и разработчики лекарственных средств смогли получать дополнительные преференции при осуществлении технико-внедренческой деятельности, предполагающей реальные инвестиции в отрасль.

По сути, были приняты значительные меры по стимулированию возрождения отечественной фармацевтической промышленности. И практически сразу можно было отметить начало активности отечественных производителей, связанной с модернизацией производственных мощностей. Крупнейшие игроки дистрибьюторского сектора предприняли действия по выстраиванию вертикально-интегрированных холдингов и приобретали, поглощали небольшие производственные компании.

Сегодня регулятором помимо мер по стимулированию развития промышленности, предпринимаются попытки рыночной протекции отечественной продукции на рынке государственных закупок посредством закона «третий лишний». Но статистика последних двух лет позволяет сделать вывод, что насыщение российского фармацевтического рынка качественной отечественной фармацевтической продукцией в пятилетней перспективе (до 2020 года) все же вряд ли произойдет.

Сегодня на фармацевтическом рынке РФ действует около 500 фармацевтических производителей. Стандарты GMP являются обязательными с января 2014 года. За 2014 год и 9 месяцев 2015 года проинспектировано около 176 предприятий, из которых лишь 62 получили заключение о соответствии стандартам. Таким образом, лицензии на производство за почти два года сумели получить не более 15% производителей в РФ. Необходимо отметить, что большая часть из них ранее уже были проинспектированы сторонними (иностранными) уполномоченными организациями на предмет соответствия стандартам GMP, принятым в Европейском союзе (GMP UE).

По итогам 2014 года отечественные производители обеспечивали рынок 46% фармацевтической продукцией в натуральном выражении, что составило порядка 13% в стоимостном выражении [1]. Целевые показатели предполагают увеличение доли отечественной фармацевтической продукции до 2020 года до 80%.

Оценивая объем инвестиций в российскую фармацевтическую отрасль, можно говорить о том, что в период с 2012 по 2015 год было инвестировано всего 58,2 млрд. рублей [2]. Бюджет строительства среднего фармацевтического предприятия (выпуск продукции до 200 SKU) составляет порядка 3 млрд. рублей. Особенностью инвестиций в фармацевтическую отрасль РФ является то, что в основном субъектами инве-

стирования выступают действующие игроки рынка (прежде всего фармацевтические производители – как отечественные, так иностранные), рыночные инвесторы практически отсутствуют.

Причин и предпосылок для активного инвестиционного процесса в российской фармацевтической отрасли более чем достаточно, однако, несмотря на меры по стимулированию инвестора, инвестиции носят, по-прежнему, точечный характер. Это определяется тем, что инвестиционная деятельность всегда связана с существенным отвлечение финансовых ресурсов в условиях неопределенности во времени. Таким образом, ключевая стратегия по развитию отрасли через инструмент прямых инвестиций в целях развития инноваций и импортозамещения сопряжена с целым рядом инвестиционных рисков, которые потенциально ложатся на частного инвестора.

Систематические риски не поддаются влиянию и воздействию со стороны управления проектом, часто определяются не спецификой объекта инвестирования, а зависят от внешней конъюнктуры. Несистематические риски – риски, возникающие в процессе инвестиционной деятельности в результате неэффективного управления проектом. Они поддаются прогнозированию, могут быть практически полностью устранены в результате правильных управленческих решений в ходе инвестиционного процесса.

Фармацевтический рынок России является развивающимся рынком, особое внимание инвестор уделяет оценке систематических рисков, которые требуют особого внимания при планировании проекта. Проведенный анализ систематических рисков, с которым сталкиваются в настоящее время инвесторы в фармацевтической отрасли, позволил выделить следующие группы рисков.

Административные риски: сложная процедура получения регистрационных удостоверений (сроки регистрации/перерегистрации не выдерживаются, риск несвоевременного выхода на рынок, утраты доли рынка, недополученные прибыли); дорогостоящая и усложненная процедура лицензирования и сертификации производства, отсутствие национальных стратегий внедрения надлежащих практик, надзора за их соблюдением [3].

Рыночные риски: падение платежеспособного спроса населения в связи с кризисными явлениями в экономике страны; сокращение государственного финансирования лекарственного обеспечения.

Технологически (производственные) риски: недостаточность научного потенциала в структуре производственных звеньев отрасли; несвоевременное получение необходимой для создания высокотехнологичного производства инфраструктуры на выделенных для инвесторов территориях; риск остановки производства в связи с вынужденным переходом на более дешевое оборудование и сырье, возникает риск несоответствия стандартам GMP [3].

Финансово-экономические риски: негативные изменения экономической ситуации в стране – кризис, стагнация в экономике; риски девальвации национальной валюты, при одновременной зависимости инвестора от иностранных поставщиков оборудования, сырья; дороговизна привлекаемого банковского финансирования вследствие ужесточения денежно-кредитной политики государства, при этом меры стимулирования со стороны регулятора носят нефинансовый характер, а процесс распределения выделяемых целевых ресурсов и допуска к участию в целевых программах является крайне забюрократизированным.

Юридические риски: отсутствие правоприменительной практики в отношении мер стимулирования инвестиций в отрасль – нет регламента и методики практического применения преференций, предоставляемых регулятором инвестору; непрозрачная структура собственности, административного персонала в ОЭЗ, вследствие этого происходит несвоевременная сдача инфраструктуры территорий ОЭЗ, что в свою очередь вынуждает инвестора изменять сроки уже запущенных инвестиционных проектов; потеря контроля над проектом следствие противоправных действий в отношении предприятия, реализующего проект.

Вывод

Инвестиции лежат в основе развития и модернизации отечественного фармацевтического производства. Систематические риски сдерживают интенсивные инвестиции в отрасль со стороны игроков рынка. Для формирования инвестиционной привлекательности необходима оценка и механизм управления рисками инвестиций в фармацевтическое производство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитический обзор «Фармацевтический рынок России 2014 года» [Электронный ресурс]: DSM Group. – Режим доступа: www.dsm.ru.

2. Система демонстрации достижений фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации. [Электронный ресурс]: Режим доступа: www.pharmmedexpo.ru/news.

3. Александров А. В. Рецидивы системы инспектирования предприятий на соответствие GMP/ А. В. Александров //Новости GMP. – 2014. – № 1(9). – С. 22-26.

SUMMARY

SYSTEMATIC RISKS OF INVESTING IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY OF RF

Yasinskaya L. E., postgraduate student of the first year

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Analyzed the systematic risks of the investment in the pharmaceutical industry of the Russian Federation.

Keywords: *investment, pharmaceutical industry, systematic risks.*

REFERENCES

1. Analytical review of the "Russian Pharmaceutical market 2014" [Electronic resource]: DSM Group. – Access mode: www.dsm.ru

2. System demonstration of achievements of pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation. [Electronic resource]: Access mode: www.pharmmedexpo.ru/news.

3. Aleksandrov A.V. Recurrence of a system of inspection of factories for compliance with GMP / A.V. Alexandrov // GMP news. – 2014. – № 1(9). – P. 22-26.

ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ЭКСПОРТА ОТЕЧЕСТВЕНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Ясинская Л.Е., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: kle18@mail.ru

Проанализированы проблемы развития экспортного потенциала фармацевтической отрасли РФ, дана оценка мероприятий по стимулированию несырьевого экспорта в РФ.

Ключевые слова: *экспортный потенциал, фармацевтическая продукция, инвестиции, инвестиционные риски*.

Экспорт в различных отраслях промышленности является актуальным инструментом для целей управления рыночным риском субъектами рынка. На сегодняшний день предпосылками, фактически стимулирующими отечественных несырьевых производителей на выход на внешние рынки, являются снижение покупательской способности внутри страны, существенная девальвация национальной валюты как определяющий фактор в вопросе ценообразования отечественной продукции и повышения ее конкурентоспособности, возрастающая внутренняя конкуренция [1]. Государством определена стратегия стимулирования экспорта высокотехнологичной продукции. В ряд мер по поддержке экспортера входят таможенные, налоговые льготы, создание системы финансовых и страховых мер поддержки экспортера со стороны государства.

Все эти факты являются актуальными (но не исчерпывающими) и для отечественной фармацевтической отрасли. Учитывая особенности отрасли, следует дополнить список еще рядом специфических факторов, характеризующих фармацевтическую промышленность. Четверть общего объема рынка приходится на рынок государственных закупок, который в свою очередь крайне зарегулирован, и фармацевтический производитель не способен влиять на увеличение финансирования в данном сегменте. Так же стоит отметить, что сокращение ВВП РФ создает дополнительные предпосылки для сокращения финансирования данного сегмента.

За последние два года на рынок государственных закупок, несмотря на ряд сложностей (затратная процедура клинических исследований, затрудненная процедура регистрации препаратов), вышло несколько препаратов отечественных производителей в категории аналогов с большим объемом рынка (препарат фактора свертывания крови Коагил- VII ЗАО Генериум, биоаналоги зарубежных препаратов Гливек (иматиниб) и Велкейд (бортезомиб) для лечения миелолейкоза – Филахромин ФС и Борамилан ФС производства ЗАО «Ф-Синтез», биоаналог препарата Мабтера – бренд Ацеллбия (ритуктимаб) и др.). Необходимо отметить, что в период с 2012 по 2018 год по значительному числу дорогостоящих оригинальных препаратов иностранного происхождения истекает срок патентной защиты, мировой объем рынка таких препаратов достигает, по некоторым оценкам, порядка 290 млрд. долларов США. С одной стороны, это сформировало у отечественных производителей частично реализовавшиеся намерения по выводу на рынок аналогов этих препаратов. Так ряд производителей находятся на финальной стадии клинических исследований, некоторые подали документы для регистрации препаратов, а ограниченному количеству игроков уже удалось зарегистрировать аналоги препаратов-блокбастеров и получить регистрационные удостоверения на их производство. С другой стороны, перспектива выхода на рынок аналогов одного и того же препарата от нескольких отечественных производителей повысит конкуренцию на внутреннем рынке.

Следует отметить, что иностранные производители с целью сохранения доли российского рынка, а также по ряду объективных причин осуществляют программу локализации производства фармацевтической продукции на территории РФ. Учитывая, что произошедшая девальвация национальной валюты сформировала для отечественных товаров конкурентную цену, иностранные производители, локализовавшие производство на территории РФ, заявили о намерении экспортировать продукцию, произведенную на территории России, за рубеж. Так завод «Санофи-Авентис Восток» заявил о намерении экспортировать произведенный на территории РФ инсулин в европейские страны [2]. Компани Abbott планирует развить экспорт лекарственных средств, произведенных на территории РФ на базе приобретенного отечественного игрока рынка ОАО «Верофарм» [3].

За 2014 год весь объем экспорта лекарственных средств составил 396,7 млн. долларов, из которых не более 20% составил экспорт в страны дальнего зарубежья, основная же доля экспорта была направлена в близлежащие страны СНГ[2]. Это крайне незначительный показатель, так как в общем объеме экспорта несырьевых товаров экспорт фармацевтической продукции составляет не более 0,13%.

Что же помимо вышесказанного требуется отечественной фармацевтической промышленности для формирования экспортного потенциала?! Успешный опыт развивающихся стран, таких как Индия, Китай, показал, что основными драйверами развития экспортного потенциала фармацевтической промышленности этих стран стали государственные меры, которые затрагивали весь комплекс кадрового обеспечения, стимулирования производства, НИОКР и формирования необходимой инфраструктуры.

Правительством РФ в рамках Стратегии «Фарма 2020» поставлена задача увеличить экспорт российской фармацевтической продукции к 2020 году в 8 раз. Для реализации этих целей предпринимается целый ряд мер по стимулированию инвестиций в отрасль. Однако инвестиционная деятельность в отрасли сопряжена с целым рядом реализовавшихся рисков для ее субъектов.

Итак, рассмотрим, что ложится в основу увеличения экспортного потенциала отрасли и что фактически сдерживает процесс. Первоочередным для участников фармацевтического рынка для целей выхода на внешние рынки является соответствие стандартам надлежащей производственной практики (GMP). Процесс перехода отечественной промышленности на стандарты GMP запущен, идет полным ходом, однако существенные затраты на модернизацию мощностей со значительным сроком окупаемости при отсутствии доступного финансированию (банковского или в форме субсидий) ведут к замедлению процесса реализации программы.

Необходимо сказать, что те игроки рынка, которые, несмотря на фактическое отсутствие прямых финансовых мер по стимулированию развития отрасли, всё же осуществляют инвестиции в фармацевтическое производство, сталкиваются с целым рядом административных, технологических (производственных), финансовых и юридических рисков.

Следующей важной мерой, характеризующей экспортный потенциал фармацевтической промышленности, являются значительные инвестиции в НИОКР. В целом, в стране появляются инновационные препараты, создаются биотехнологические компании и компании, которые сегодня вкладывают значительные средства в разработки, создают научные центры. Однако, это длительный процесс и сопряжен как с существенными финансо-

выми затратами для осуществления разного рода исследований (опытных, доклинический, клинических и пр.), так и длительным нерегулируемым процессом регистрации препаратов. Таким образом, отечественный производитель рискует потерять долю рынка (как внутреннего, так и внешнего) из-за задержки регистрации препаратов. Реализуются административные и финансовые риски в процессе осуществления инвестиций. Важно также отметить, что сегодня по-прежнему существует значительный дефицит качественных кадров в отрасли.

Важным определяющим фактором развития экспортного потенциала являются затраты в продвижение отечественной продукции для целей завоевания доли внешнего рынка, а в последующем также и существенное наращивание объемов производства, без которого в этом случае также не обойтись. Наращивание объемов будет требовать расширения производственных мощностей и, как следствие, инвестиций.

Итак, сегодня государством предпринимается целый ряд мер по увеличению экспортного потенциала продукции фармацевтической отрасли. Однако существенные меры по увеличению инвестиций в национальную фармацевтику, необходимые для формирования экспортной способности отечественной фармацевтической продукции, не способны нейтрализовать для инвестора внешние риски. Ограниченный приток инвестиций, в свою очередь, не позволяют интенсивно наращивать экспорт отечественной фармацевтической продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фаляхов, Р. Экспорт спасет экономику [Электронный ресурс] / Р. Фаляхов // Газета.Ру., 29.05.2015.

2. Демидова, А. Sanofi первая начнет экспортировать инсулины из России / А. Демидова // Ведомости, 26.04.2015.

3. Жаворонкова, И. «Верофарм» на экспорт [Электронный ресурс] / И. Жаворонкова // РБК, 05.08. 2015.

SUMMARY

THE PROBLEM OF INCREASING THE EXPORT OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Yasinskaya L. E., postgraduate student of the first year
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Analyzes the problems of development of export potential of the pharmaceutical industry of the Russian Federation. Evaluated the measures to promote non-oil exports of the Russian Federation.

Keywords: *export potential, pharmaceuticals, investments, investment risks.*

REFERENCES

1. Falyakhov R. Exports will save the economy [Electronic resource] / R. Falyakhov // Newspaper.Ru. – 29.05.2015.

2. Demidova A. Sanofi will be first to export insulin from Russia [Electronic resource] / A. Demidova // Vedomosti. – 26.04.2015.

3. Zhavoronkova I. “Veropharm” for export [Electronic resource] / I. Zhavoronkova // RBC, 05.08. 2015.

PHARMACEUTICAL COMPANIES’ FINANCIAL PERFORMANCE AND ATTRACTIVENESS OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY TO INVESTMENT IN EGYPT

Bahlol M.M., PhD candidate (3rd year), MBA, Assistant lecturer
Scientific adviser: **Lagutkina T.P**, D. pharm. science, Professor
People’s Friendship University of Russia
Medical faculty
Department of pharmaceutical marketing and management
Russia, 117198, Moscow, St. Mikluho-Maklaja, home.6

E-mail: Ph_hossni@yahoo.com

Abstract

Pharmaceutical industry is one of the largest businesses all over the world. Egypt is considered one of the largest emerging pharmaceutical markets and characterized by a central significant historical, political and geographical role in the region. Finance is always important in investment decision making, because good financial performance of a certain market is a good indicator for investment decision making therein. Financial performance can indicate either a positive or a negative competitive position of a certain market. We analyzed financial performance of pharmaceutical companies in terms of profit variety, sales volume range, profit margin and spending on marketing activities in both real market conditions and practical life context in Egypt.

Key words: *Financial performance, pharmaceutical market, Egypt, profit margin, spending on marketing activities.*

Introduction

Pharmaceutical industry is one of the largest businesses all over the world. In the Middle East region, Egypt is considered one of the largest emerging pharmaceutical markets and characterized by a central important historical, political and geographical role in the region. In Egypt, pharmaceutical production has its specific features, important economic and political value to the national business. Finance is always important in investment decision making, because good financial performance of a certain market is a good indicator for investment decision making therein. This importance is on the one hand related to market value, efficient use of allocated resources and good returns on investment and has on the other hand direct effect on company's profitability [7; 8]. Financial performance can indicate either a positive or a negative competitive position of a certain market. Accordingly, pharmaceutical companies' financial performance analysis is important to this business sector in Egypt, where we conducted it in both real market conditions and practical life context. The main objective of this research is to investigate financial performance of pharmaceutical market in Egypt in support of investment. We analyzed pharmaceutical companies' financial performance in terms of profit variety, sales volume range, profit margin and spending on marketing activities.

It was very difficult to obtain information about financial issues from companies. During interviewing (85 pharmaceutical companies) and answering questionnaires, pharmaceutical companies resisted with regard to providing information about financial issues. One quarter of pharmaceutical companies approximately (24%) answered questions pertinent to financial issues, but others considered that such type of information was confidential. In spite of low response rate, due to pharmaceutical companies financial information importance in studying pharmaceutical industry, we statistically evaluated the collected financial data that can be utilized to develop valuable and meaningful information as there was approximately 50% of response rate to this type of questions.

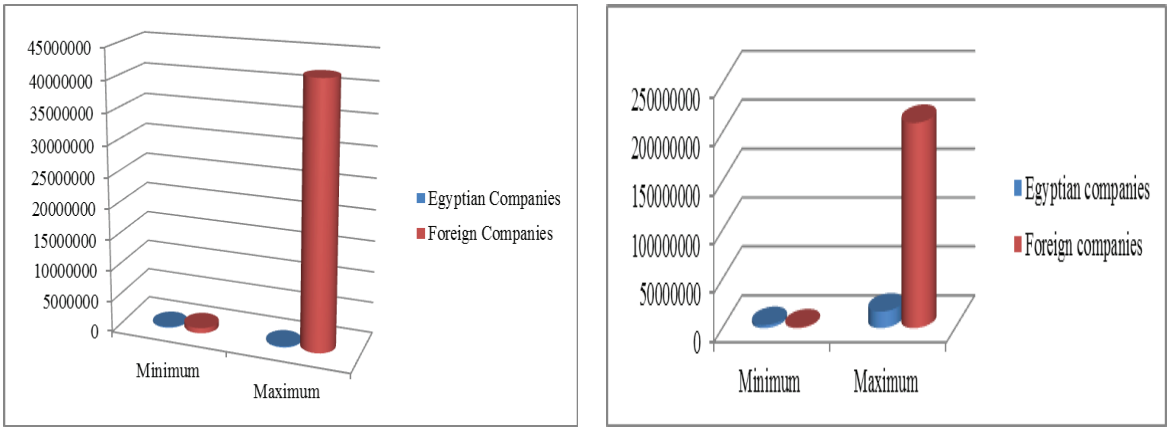


Figure 1. Scheme of Research

Findings and Discussion

1. Profit Variety and Sales Volume Range

Foreign pharmaceutical companies profit is higher than Egyptian pharmaceutical companies', on the one hand, even when we considered in our comparison the minimum value of foreign pharmaceutical companies' profit. On the other hand, Minimum sales volume of Egyptian companies was four times approximately higher than foreign companies'. Maximum sales volume of foreign companies was 13 times approximately higher than Egyptian companies'.



a. Profit Variety **a. Sales Volume Range**

Figure 2. Egyptian and Foreign Companies' Profit Variety and Sales Volume Range

2. Profit Margin

To have insight on pharmaceutical industry financial health, attractiveness to investment and financial performance of pharmaceutical companies in Egypt, we calculated average profit margin in Egypt compared to worldwide thereof [5; 6; 9] so as to develop statistically valid and representative valuable information, In addition, we not only represented profit margins as separated values, but also graphically compared profit margin of Egyptian and foreign pharmaceutical companies taking in consideration the relation of work starting timeline in Egyptian market.

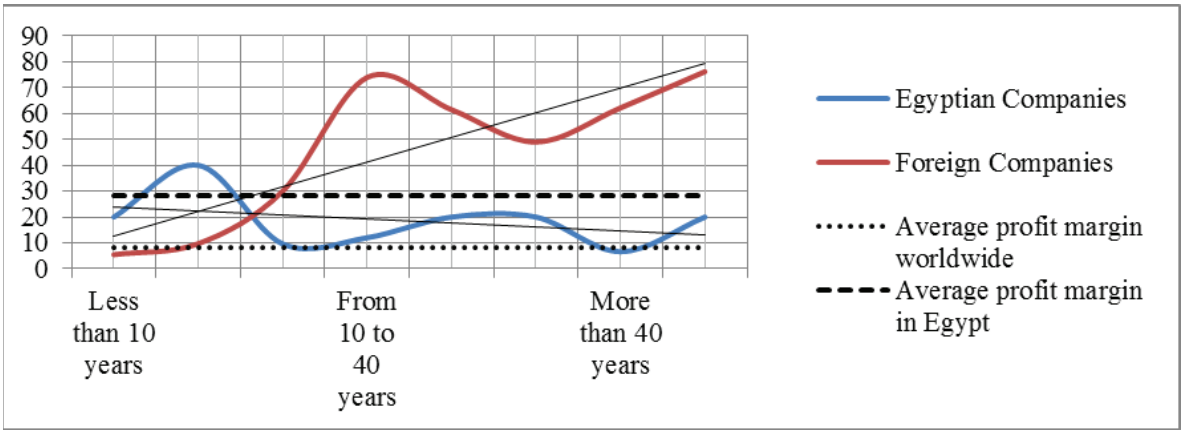


Figure 3. Comparison of Profit Margin in Relation to Work Starting Timeline in Egyptian Pharmaceutical Market

Generally, average profit margin in Egypt was higher than worldwide thereof, indicating good financial health and attractiveness of pharmaceutical market in Egypt for business and investment. With regard to pharmaceutical companies working more than ten years in Egyptian pharmaceutical market, on the one hand, we could observe higher profit margin for foreign pharmaceutical companies indicating high market share due to good marketing promotion ability compared to competitors in case of presenting alternative pharmaceutical products, strong management ability in decreasing their expenses as well as establishing pricing strategy of their products. On the other hand, for pharmaceutical companies working less than ten years in Egyptian pharmaceutical market, we could observe higher profit margin for Egyptian pharmaceutical companies than foreign pharmaceutical companies. These variations might be due to lack of familiarization of foreign pharmaceutical companies with the nature of Egyptian market and taking on entering strategic plan during their first years in new market.

We interpreted lines slopes of both Egyptian and foreign pharmaceutical companies. In case of Egyptian companies, on the one hand, the line seemed to be approximately horizontal, which means no change in profit margin of Egyptian companies with their age (N.B.: there was a slight increase of profit margin with decreasing Egyptian companies' age). On the other hand, lines slopes of foreign companies had value of 2% approximately per year. In

general, this indicated foreign companies' ability to increase profit margin by 2% every year through enhancing their management performance. This might be due to these companies' ability to employ relatively higher professional staff and gain cumulative experiences in Egyptian market through better understanding of its natures progressively.

3. Evaluation of Spending on Marketing Activities

According to World Health Organization (WHO), one third approximately of pharmaceutical companies' sales revenue was spent on marketing activities. It was greater fifty times than public information spending on health. This spending was related to worldwide market. Although the top pharmaceutical companies were from USA, their spending might be different in USA and other markets. [1; 2; 3; 4; 5; 6; 10].

We investigated spending on marketing activities. We started by asking about average spending on all marketing activities from sales revenue, to identify pharmaceutical companies orientation towards allocating their budget for marketing activities. Afterwards, we focused the question to know average spending on promotional activities from spending of marketing, to identify how pharmaceutical companies utilized their budget for pharmaceutical products promotional activities. In general, all surveyed companies revealed that average spending on marketing from sales revenue was 12.73%, where average spending on promotional activities from spending of marketing was 42.1%. Average spending on marketing activities in Egypt is lower than worldwide thereof, signifying attractive market for investment to many companies. Since we have found in our previous research that the most rated pharmaceutical companies' country of origin was American, i.e., 25% approximately of foreign pharmaceutical companies in Egypt [11], we compared average spending on marketing activities in Egyptian market to American's to affirm this high percent. We found that average spending on marketing activities in Egyptian market is 40% approximately lower than American's, indicating greater attraction to American companies to do business in Egypt.

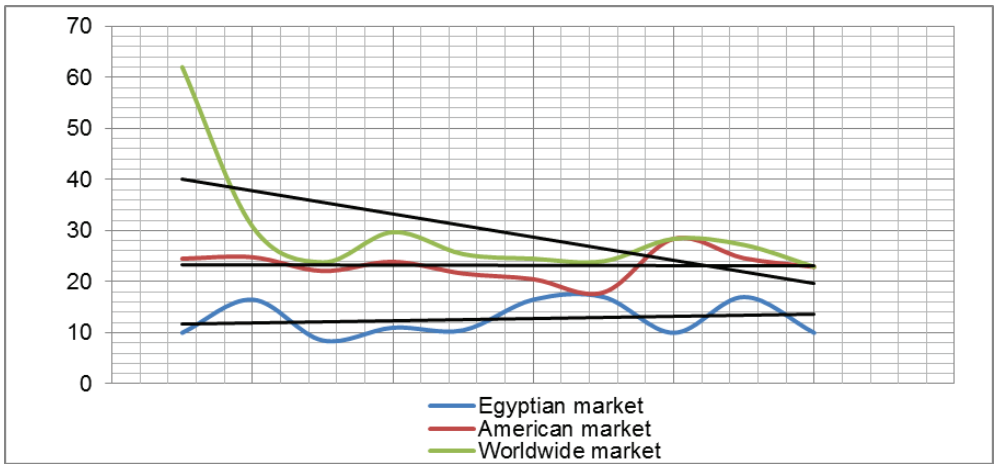


Figure 4. Evaluation of Pharmaceutical Companies Spending on Marketing Activities in Egyptian, American and Worldwide Markets

Conclusions

According to this research, we can conclude that foreign pharmaceutical companies profit and sales volume are higher than Egyptian pharmaceutical companies'. We found that average spending on marketing activities in Egyptian market is lower than worldwide market. When we compared it to American market, we found that average spending on marketing activities in Egyptian market was 40% approximately lower than American's, indicating greater attraction to American companies to conduct business in Egypt. Finally, Average profit margin in Egypt was higher than worldwide thereof, indicating good financial health and attractiveness of pharmaceutical market in Egypt for business and investment.

REFERENCES

1. Top pharmaceutical companies' expenditure on marketing as a percentage of sales in 2013 [Online]. – The Statistics Portal. – 28 January, 2016. – http://www.statista.com/statistics/271784/marketing-expenditure-of-pharmaceutical-companies-in-2009/.

2. Top 15 pharma companies in the US [Online]. – PMLIVE. – 28 January, 2016. – http://www.pmlive.com/top_pharma_list/us_revenues.

3. Average marketing budgets of health care companies in the United States from 2012 to 2014, by type (in million U.S. dollars) [Online]. – Statista. – 28 January, 2016. – http://www.statista.com/statistics/275384/marketing-budgets-of-us-health-care-companies/.

4. Trade, foreign policy, diplomacy and health (Pharmaceutical Industry) [Online]. – World Health Organization -28 January, 2016. – http://www.who.int/trade/glossary/story073/en/.

5. Anderson, R. Pharmaceutical industry gets high on fat profits [Newspaper]/ R. Anderson // BBC. – 2014: №6 November.

6. G. Data Top 25 pharma companies by global sales [Online]. – PMLIVE. – 28 January, 2016. – http://www.pmlive.com/top_pharma_list/global_revenues.

7. Panwala, M. Dimensions of liquidity management-A case study of the surat textile traders co-operative bank ltd., Surat / M. Panwala // National Journal of System and Information Technology. – 2009. – Т. 2. – №1. – С. 117.

8. Rajesh,M. Reddy, N. R. Impact of Working Capital Management on Firm's Profitability / M. Rajesh, N. R. Reddy // Global Journal of Finance and Management. – 2011. – Т. 3. – №1. – С. 151-158.

9. Swanson, A./ A.Swanson // Big pharmaceutical companies are spending far more on marketing than research [Online]. – The Washington Post. – 28 January, 2016. – https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2015/02/11/big-pharmaceutical-companies-are-spending-far-more-on-marketing-than-research/.

10. Y. University Big Pharma Spends More On Advertising Than Research And Development [Online]. – ScienceDaily. – 28 January, 2016. – http://www.sciencedaily.com/releases/2008/01/080105140107.htm.

11. Лагуткина Т., Бахлол М. Изучение организационных аспектов продвижения на фармацевтическом рынке Египта / Т. Лагуткина, М. Бахлол // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – №4-3 (35).

АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Кичаева Н.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Петрухина И.К.**, к. фарм. наук, доцент
Самарский государственный медицинский университет,
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

E-mail: nina.kichaeva@yandex.ru

На примере отдельных субъектов РФ ПФО проведен сравнительный анализ ассортимента лекарственных средств и их форм выпуска, включенных в региональные перечни лекарственных препаратов, реализуемых отдельным категориям граждан бесплатно или с частичной оплатой.

Ключевые слова*: лекарственные препараты, льготное лекарственное обеспечение, перечень ЖНВЛП.*

В соответствии со «Стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года» вопросы повышения эффективности и качества оказания медицинской и фармацевтической помощи относятся к числу важнейших государственных приоритетов. Одно из основных направлений данной работы – повышение эффективности реализации программ льготного лекарственного обеспечения за счет рационального расходования ресурсов, повышения качества и доступности лекарственных препаратов для региональных и федеральных льготополучателей [2, 3].

Повышение доступности лекарственных препаратов (ЛП) для граждан осуществляется в соответствии с перечнем лекарственных средств, предоставляемых бесплатно или с частичной оплатой за счет средств ОМС, и государственных программ, вне зависимости от региона проживания [4]. Однако, согласно результатам проверки Счетной палаты РФ, более 76% граждан, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение, отказались от набора социальных услуг в пользу денежной компенсации, при этом 74% всех расходов на медикаменты в настоящее время осуществляется за счет личных средств пациентов [1]. В целом по Приволжскому федеральному округу (ПФО) из программы ОНЛП-2015 вышли около 80%

федеральных льготополучателей [2,3]. Данная проблема во многом обусловлена тем, что утверждаемая Правительством РФ Программа государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи не содержит требований к субъектам РФ по порядку формирования региональных перечней. В результате чего регионы формируют свои региональные перечни без «привязки» к перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [1].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили региональные перечни ЛП, назначаемых при оказании амбулаторной помощи льготополучателям бесплатно или с 50%-ной скидкой (далее – региональный перечень ЛП), а также Перечень ЖНВЛП, утвержденный Распоряжением Правительства РФ от 30.12.2014 г. № 2782-р [5]. Анализ проводился на примере шести субъектов РФ ПФО: Республики Башкортостан, Мордовия, Татарстан и Марий Эл, Нижегородская и Кировская области.

Установлено, что по состоянию на 2015 г. перечень ЖНВЛП включает 603 наименования лекарственных препаратов (без учета лекарственных форм); соответственно 1350 номенклатурных позиций (с учетом лекарственных форм).

Общее количество наименований ЛП, включенных в региональные перечни, в субъектах РФ ПФО значительно отличается. Кроме того, количество и доля препаратов ЖНВЛП в структуре данных перечней значительно варьирует (таблица 1).

Таблица 1.

Количество и доля ЛП перечня ЖНВЛП в структуре региональных перечней льготного лекарственного обеспечения

Регион	Общее количество наименований лекарственных препаратов регионального перечня	Лекарственные препараты ЖНВЛП, включенные в региональный перечень	
		Количество	Доля
Кировская область	396	324	81,8%
Нижегородская область	129	99	76,7%
Республика Башкортостан	516	447	86,6%
Республика Марий Эл	195	195	100%
Республика Мордовия	319	319	100%
Республика Татарстан	262	221	84,4%

Установлено, что максимальное количество наименований ЛП – в региональных перечнях Республики Башкортостан и Кировской области. При этом доля ЛП перечня ЖНВЛП выше в Республиках Марий Эл и Мордовии.

На следующем этапе исследования была рассчитана доля ЛП, Перечня ЖНВЛП (Х), включенных в региональные перечни, в общей структуре федерального перечня ЖНВЛП.

Для расчета использована следующая формула:

$$X = \frac{\text{Количество ЛП федерального перечня ЖНВЛП в региональном перечне субъекта РФ ПФО}}{\text{Общее количество ЛП в федеральном перечне ЖНВЛП}} * 100\%$$

Результаты расчета приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Доля (Х) ЛП перечня ЖНВЛП, включенных в региональные перечни, в общей структуре федерального перечня ЖНВЛП

Регион	Доля, %
Республика Башкортостан	74,1%

Регион	Доля, %
Кировская область	53,7%
Республика Мордовия	52,9%
Республика Татарстан	36,7%
Республика Марий Эл	32,3%
Нижегородская область	16,4%

Установлено, что минимальная доля ЛП перечня ЖНВЛП – 16,4% – в региональном перечне Нижегородской области.

В ходе анализа выявлено, что каждый анализируемый субъект РФ ПФО самостоятельно принимает решение о включении в региональные перечни конкретных видов лекарственных форм. Например, в Республиках Башкортостан и Марий Эл, а также в Кировской области в региональные перечни включены все виды лекарственных форм без ограничений. В то же время в остальных анализируемых субъектах РФ ПФО (в Республиках Мордовия и Татарстан, в Нижегородской области) виды лекарственных форм, разрешенные к назначению льготополучателям, четко детализированы (в основном это таблетированные лекарственные формы).

Выводы

Установлено, что субъекты РФ ПФО используют разные подходы при формировании региональных перечней льготного лекарственного обеспечения населения. В результаты льготополучатели разных регионов ПФО находятся в разных условиях при назначении лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад аудитора Счетной палаты РФ Александра Филипенко за 25 декабря 2015 г. Режим доступа: http://www.ach.gov.ru/press_center/news/25167 / (дата обращения 15.01.2016 г.)

2. Петрухина, И.К. Анализ реализации программ льготного лекарственного обеспечения населения в регионах Приволжского федерального округа / И.К.Петрухина // Аспирантский вестник Поволжья. 2014. №1-2.с.225-228.

3. Петрухина, И.К. Анализ реализации программ лекарственного обеспечения региональных льготополучателей / И.К.Петрухина, В.А.Куркин // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 69-72.

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.2013 N 66 (ред. от 14.04.2015) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_ LAW_179288/ (дата обращения 16.01.2016г.)

5. Распоряжение Правительства РФ от 30.12.2014 г. № 2782-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173220/ (дата обращения 16.01.2016 г.)

SUMMARY

**MONITORING OF ASSORTIMENT AVAILABILITY
OF REGIONAL LISTS BENEFICIARY DRUG PROVISION OF THE POPULATION**

Kichaeva N.A., 5th year student
Samara state medical university;
89, Chapayevskaya St., 443099, Samara, Russian Federation

On the example of separate the regions of Volga Federal district (VFD) comparative analysis of the range of drugs and dosage forms that are included in the regional lists of medicines sold to certain categories of citizens free of charge or with partial payment.

Keywords: medicines, preferential provision of medicines, list of vital and essential medicines.

REFERENCES

1. Report of the Auditor of the Accounts Chamber of the Russian Federation Alexander Filipenko for December 25, 2015 Access: http://www.ach.gov.ru/press_center/news/25167 / (accessed 15.01.2016)

2. Petrukhina I.K., Kurkin V.A. Analysis of the implementation of preferential provision of medicines of the population in the regions of the Volga Federal District // Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya. 2014. №1-2. s. 225-228.

3. Petrukhina I.K., Kurkin V.A Analysis of the implementation of preferential provision of medicines regional benefit recipients// The Siberian scientific medical journal. 2015. №3. – C. 69-72.

4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 13.02.2013 No. 66 (the edition 14.04.2015) «On approval of the Strategy of drug supply in the Russian Federation for the period till 2025 and plan for its implementation». Access: http://www. consultant.ru/document/cons_doc_LAW_179288/ (accessed 23.06.2015).

5. The decree of the RF Government dated 30.12.2014 No. 2782-R «On approval of the list of vital and essential medicinal products for 2015, as well as lists of medicinal products for medical use and minimum range» Access: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173220/ (accessed 16.01.2016 г.)

МОНИТОРИНГ СИТУАЦИИ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Окоряк Ю.О., студ. 5 курса
Руководитель: **Петрухина И.К.**, к.фарм.наук, доцент
Самарский государственный медицинский университет,
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

E-mail: Kempferjulia@mail.ru

Проведен мониторинг ситуации в части регистрации и выявления нежелательных побочных реакций (НПР) при применении лекарственных препаратов в медицинских организациях (на примере пяти регионов Приволжского федерального округа) и разработана обучающая компьютерная программа для повышения информированности врачей медицинских организаций о задачах и механизме реализации системы фармаконадзора.

Ключевые слова: *фармаконадзор, нежелательная побочная реакция, мониторинг эффективности и безопасности.*

Одним из основных показателей обеспечения пациентов медицинской помощью является безопасность лекарственной терапии, контролем которой занимается система фармаконадзора. Главной целью российской системы фармаконадзора является предупреждение и выявление НПР при применении лекарственных препаратов (ЛП). Одними из основных участников этой работы являются врачи медицинских организаций [2,3].

В настоящее время НПР являются четвертой по значимости причиной смерти пациентов [1,4]. На практике, несмотря на требования законодательства, как во всем мире, так и в РФ лишь 3,96% врачей сообщают об НПР [5].

По данным Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, действующего на базе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, сердечно-сосудистые средства (ССС) находятся на 2-м месте по частоте возникновения НПР. Причем это НПР типа А, т.е. связанные с фармакологическим действием препаратов, следовательно, их можно спрогнозировать и предупредить [1, 4].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служила статистическая информация, предоставленная территориальными управлениями Росздравнадзора и региональными Центрами мониторинга безопасности ЛП. Анализ проводился на примере пяти субъектов РФ, входящих в состав Приволжского федерального округа (ПФО): Республики Татарстан, Чувашия и Удмуртия, Самарская и Ульяновская область. По демографическим и социально-экономическим показателям данные регионы занимают различные позиции в рейтингах субъектов РФ ПФО. Период исследования – 2011-2014 гг.

Как показал анализ, за период 2011-2014 гг. в анализируемых субъектах было зарегистрировано более 1800 сообщений о возникновении нежелательных побочных реакций (таблица 1).

Таблица 1.

Статистика регистрации случаев НПР в отдельных регионах ПФО за период 2011-2014 гг.

Регион	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Всего за 2011-2014 гг.
Республика Татарстан	44	43	25	69	181
Республика Чувашия	223	210	120	196	749
Республика Удмуртия	59	65	49	121	294
Самарская область	60	41	91	58	250
Ульяновская область	60	103	131	114	408
ИТОГО	**446**	**462**	**416**	**558**	**1822**

Установлено, что максимальное количество сообщений о фактах возникновения НПР зафиксировано в Республике Чувашия, минимальное – в Республике Татарстан. Установлено, что в общей структуре выявленных сообщений о НПР около 28% занимают сообщения о серьезных побочных реакциях лекарственных препаратов (рис. 2).

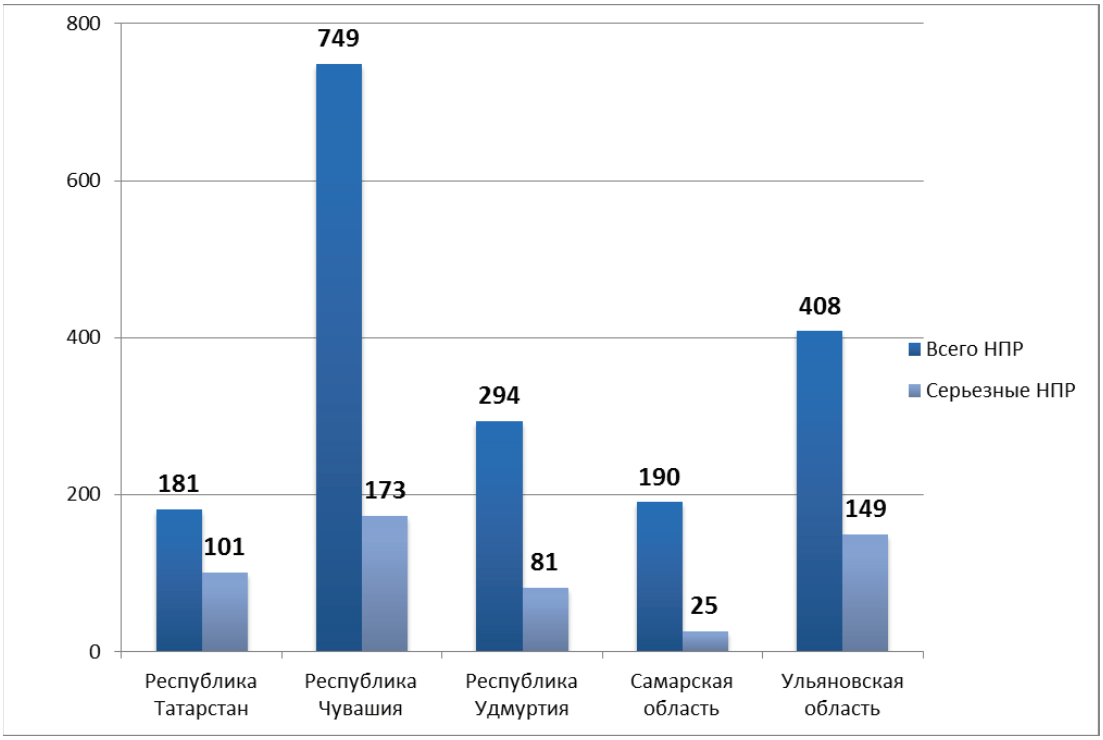


Рис. 2. Статистика регистрации серьезных побочных реакций в отдельных регионах ПФО за период 2011-2014 гг.

Согласно рекомендациям ВОЗ, система фармаконадзора является эффективной том случае, если на 10,5 тыс. населения приходится 1 случай регистрации НПР [2]. Нами была проведена оценка эффективности фармаконадзора в пяти регионах ПФО (таблица 3).

Таблица 3.

Мониторинг эффективности фармаконадзора в отдельных регионах ПФО

Регион	Численность населения, тыс. чел.	Количество случаев выявления НПР в 2014 г.	Количество населения на 1 случай регистрации НПР, тыс. чел.
Республика Татарстан	3 838,2	69	55,6
Республика Чувашия	1 240,0	196	6,3
Республика Удмуртия	1 517,1	121	12,5

Регион	Численность населения, тыс. чел.	Количество случаев выявления НПР в 2014 г.	Количество населения на 1 случай регистрации НПР, тыс. чел.
Самарская область	3 211,2	58	55,4
Ульяновская область	1 267,6	114	11,1

Установлено, что эффективность мероприятий по выявлению случаев возникновения НПР в Самарской области и Республике Татарстан очень низкая. В Республике Удмуртия и Ульяновской области ситуация в этом вопросе более благополучная. Высокая эффективность фармаконадзора отмечена в Республике Чувашия.

Для повышения эффективности участия медицинских работников в системе фармаконадзора на кафедре управления и экономики фармации Самарского государственного медицинского университета разработана обучающая компьютерная программа, которая включает 4 модуля:

- «Законодательство по фармаконадзору в РФ»;
- «Терминология фармаконадзора»;
- «Система фармаконадзора в РФ»;
- «Тестовый контроль».

Возможности программы позволят повысить информированность врачей медицинских организаций о задачах и механизме реализации системы фармаконадзора, а также позволят повысить эффективность системы фармакондазора.

Выводы

1. Проведен мониторинг регистрации НПР в медицинских организациях пяти субъектов РФ, входящих в состав ПФО.
2. Установлено, что в общей структуре выявленных сообщений о НПР около 28% занимают сообщения о серьезных побочных реакциях лекарственных препаратов.
3. Установлено, что эффективность мероприятий по выявлению случаев возникновения НПР в различных регионах ПФО разная.
4. Разработана обучающая компьютерная программа для повышения информированности врачей медицинских организаций о задачах и механизме реализации системы фармаконадзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лепахин, В.К. Отчет о работе Федерального центра безопасности лекарственных средств Росздравнадзора за 2008 год. М., 2009. – Режим доступа: http://www.regmed.ru.
2. Петрухина, И.К. Результаты мониторинга неблагоприятных побочных реакций при применении лекарственных препаратов в регионах приволжского федерального округа / И.К. Петрухина, В.А. Куркин // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2 (часть 2). – С. 3126-3130.
3. Петрухина, И.К. Оценка эффективности фармаконадзора в регионах Приволжского федерального округа / И.К. Петрухина // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 6. – С. 18-24.
4. Смусева О.Н. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний // автореф. дисс. д.фарм.н.: 14.03.06. – Волгоград, 2014.
5. Mendes D., Alves C., Marques FB. Nurses' spontaneous reporting of adverse drug reactions: expert review of routine reports. J. Nurs Manag., 2014, 22 (3): 322-330.

SUMMARY

MONITORING THE SITUATION TO IDENTIFY ADVERSE REACTIONS OF DRUGS

Okoryak Y.O., 5th year student
Samara state medical university;
89, Chapayevskaya St., 443099, Samara, Russian Federation

Conducted monitoring of the situation in terms of registration and identification of adverse drug reactions (ADR) in medical institutions (on the example of Volga Federal district (VFD) and designed educational computer

program to increase the awareness of physicians of the medical organizations on the tasks and mechanisms of implementation of the pharmacovigilance system.

Keywords: Pharmacovigilance, adverse drug reaction, performance monitoring and security.

REFERENCES

1. Lepakhin V. K. Report on the work of the Federal centre of safety of medicines 2008. Moscow: 2009.

2. Petrukhina I.K., Kurkin V.A. Monitoring of the adverse reactions of the prescribed medicinal drugs in the Volga federal district 2015; 2: 3126-3130.

3. Petrukhina I.K. Evaluation of the effectiveness of pharmacovigilance in the regions of the Volga federal district 2015; 6: 18-24.

4. Smuseva O.N. Adverse effects of drugs: the monitoring system and the prospects for optimization of pharmacotherapy of cardiovascular diseases. Volgograd; 2014.

5. Mendes D., Alves C., Marques FB. Nurses' spontaneous reporting of adverse drug reactions: expert review of routine reports. J. Nurs Manag., 2014; 22 (3): 322-330.

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, НАЗНАЧАЕМЫХ ФЕДЕРАЛЬНЫМ ЛЬГОТОПОЛУЧАТЕЛЯМ

Орехова А.Д., студ. 3 курса
Руководитель: **Петрухина И.К.**, к.фарм.наук, доцент
Самарский государственный медицинский университет,
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

***E-mail*:** alina.orehova@mail.ru

Проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов, назначаемых федеральным льготополучателям Самарской области. Выявлены наиболее часто назначаемые лекарственные препараты, определены их ценовые характеристики. Проведен сравнительный анализ потребности в лекарственных препаратах, назначаемых в рамках реализации программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП).

Ключевые слова: *лекарственное обеспечение, льготополучатели, программа обеспечения необходимыми лекарственными препаратами.*

Задача повышения качества и доступности оказания фармацевтической помощи населению в настоящее время является весьма актуальной. За счет средств различных бюджетов осуществляется лекарственное обеспечение различных категорий льготополучателей. В соответствии с действующим законодательством, программа ОНЛП финансируется за счет средств федерального бюджета, при этом льготополучатели федерального уровня ответственности вправе отказаться от набора социальных услуг в пользу денежной компенсации. В результате право на льготное лекарственное обеспечение в рамках программы ОНЛП-2015 сохранили около 20% граждан [1; 2; 3].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служила статистическая информация, предоставленная Министерством здравоохранения Самарской области. В частности, при анализе использована база данных лекарственных препаратов, отпущенных в 2014 г. федеральным льготополучателям Самарской области в рамках реализации программы ОНЛП. При анализе ассортимента выявлены лекарственные препараты (их МНН и торговые названия), наиболее часто назначаемые федеральным льготполучателям (таблица 1).

Установлено, что федеральным льготополучателям наиболее часто назначаются лекарственные препараты, применяемые:

1) В качестве анальгезирующих средств;

2) При сахарном диабете;

3) При сердечно-сосудистых заболеваниях (в т.ч. при артериальной гипертензии);

4) При обструктивных заболеваниях дыхательных путей;
5) При заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Таблица 1.

Лекарственные препараты, наиболее часто назначаемые федеральным льготополучателям Самарской области в 2014 г.

МНН	Торговое название	Форма выпуска, производитель	Количество отпущенных упаковок
Трамадол	Трамадол	Ампулы, 50 мг/мл, 2 мл N 5, «Органика»	44069
Ацетилсалициловая кислота и др.	Ацекардол	Таблетки покрытые оболочкой, кишечнорастворимые, 100 мг N 30, «Синтез»	25250
Инсулин гларгин	Лантус Соло Стар	Раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл N 5, шприц-ручка, «Санофи-Авентис Восток»	24348
Метформин	Метформин	Таблетки 1000 мг N 60, «ОЗОН»	21359
Амлодипин	Амлодипин	Таблетки, 10 мг N 30, «ОЗОН»	17541
Эналаприл	Эналаприл	Таблетки, 20 мг N 20, «ОЗОН»	17354
Гликлазид	Диабетон МВ	Таблетки, 60 мг N 30, «LAB.SERVIER / Сердикс»	16371
Ипратропия бромид+ Фенотерол и др.	Беродуал Н	Аэрозоль, 10 мл, 200 доз, «BOEHRINGER INGELHEIM»	15324
Гликлазид	Гликлазид МВ	Таблетки, 30 мг N 60, «ОЗОН»	14440
Панкреатин	Креон	10000 капсулы 150 мг N 20 (ABBOTT PRODUCTS)	13408

На следующем этапе исследования была проанализированы лекарственные препараты в зависимости от объемов отпуска в суммовом (денежном) выражении (таблица 2).

Таблица 2.

Наиболее затратные лекарственные препараты в структуре отпуска федеральным льготополучателям Самарской области в 2014 г.

МНН	Торговое название	Форма выпуска, производитель	Сумма отпуска за год, руб.
Инфликсимаб	Ремикейд	Порошок лиофилизированных для инфузий, 100 мг, «Schering-Plough (Brinny) Company/ «Ортат»	88988035,2
Инсулин гларгин	Лантус Соло Стар	Раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, 3 мл N 5, шприц-ручка, «Санофи-Авентис Восток»	62558533,8
Инсулин детемир	Левемир ФлексПен	Раствор для п/к введ. 100 ЕД/мл 3 мл N 5 шприц-ручка (NOVO NORDISK)	21101323,8
Трастузумаб	Герцептин	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 440 мг N 1, с растворителем, «GENENTECH / «Ортат»	16981094,0
Кетоаналоги аминокислот&	Кетостерил	Таблетки покрытые оболочкой, N 100, «Labesfal Laboratorios Almiro»	14824467,0
Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)	Хумулин НПХ	Суспензия для инъекций, 100 МЕ/мл, 3 мл N 5, картридж, «LILLY FRANCE»	14243095,7
Пэгинтерферон альфа-2b	Пегинтрон	Порошок лиофилизированный для инъекций, 120 мкг, N 1, шприц-ручка, «Schering-Plough (Brinny) Company/ «Ортат»	13737516,0

МНН	Торговое название	Форма выпуска, производитель	Сумма отпуска за год, руб.
Инсулин лизпро	Хумалог	Раствор для инъекций, 100 МЕ/мл, 3 мл N 5, картриджи в шприц-ручке, «КвикПен, LILLY FRANCE»	13338828,8
Будесонид+ Формотерол&	Симбикорт Турбухалер	Порошок д/инг. 160 мкг+4,5 мкг/доза 120 доз (ASTRA ZENECA /ЗиО-Здоровье)	13311501,84
Инсулин аспарт	НовоРапид ФлексПен	Раствор для в/в и п/к введений 100 МЕ/мл 3 мл N 5 шпр.-руч. (NOVO NORDISK)	12619106,29

Установлено, что в структуре финансирования программы ОНЛП максимальные объемы средств направляются на закупку лекарственных препаратов, применяемых:

1) При ревматоидном артрите;
2) При сахарном диабете;
3) В качестве противоопухолевых средств;
4) При почечной недостаточности;
5) При бронхиальной астме.

На следующем этапе нашего исследования будут проанализированы расходы федерального бюджета на реализацию федеральной программы 7 ресурсозатратных нозологий, а также на реализацию региональных программ льготного лекарственного обеспечения (в т.ч. лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями и лекарственного обеспечения федеральных льготополучателей, обеспечиваемых лекарственными препаратами за счет средств региональных бюджетов).

Выводы

1) Проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов, назначаемых федеральным льготополучателям Самарской области;

2) Установлено, что федеральным льготополучателям наиболее часто назначаются лекарственные препараты, применяемые при сердечно-сосудистых заболеваниях (в т.ч. при артериальной гипертензии); при сахарном диабете; в качестве анальгезирующих средств; при обструктивных заболеваниях дыхательных путей; при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

3) В структуре финансирования программы ОНЛП максимальные расходы направляются на закупку лекарственных препаратов, применяемых при ревматоидном артрите; сахарном диабете; в качестве противоопухолевых средств; при почечной недостаточности и бронхиальной астме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрухина, И.К. Анализ реализации программ льготного лекарственного обеспечения населения в регионах Приволжского федерального округа / И.К. Петрухина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – №1-2. – С.225-228.

2. Петрухина, И.К. Анализ реализации программ лекарственного обеспечения региональных льготополучателей / И.К.Петрухина, В.А.Куркин // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – №3. – С. 69-72.

3. Петрухина, И.К. Экономический анализ затрат при осуществлении отдельных видов социальной фармацевтической помощи / И.К.Петрухина, Р.И.Ягудина, В.А.Куркин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE RANGE OF MEDICINES, APPOINTED TO FEDERAL LGOTOPOLUCHATEL

Orekhova A.D., 3th year student
Samara state medical university;
89, Chapayevskaya St., 443099, Samara, Russian Federation

The analysis of the range of drugs, designated by the federal benefit recipients of the Samara region. Revealed the most commonly prescribed drugs are defined by their price characteristics. A comparative analysis of the need for medications prescribed as part of a program to ensure the necessary medicines.

***Keywords**:* provision of medicines, Beneficiaries in the preparation of pharmaceuticals, program of providing with necessary medicines.

REFERENCES

1. Petrukhina I.K. The analysis of implementation of programs of preferential provision of medicines of the population in regions of Volga Federal District. Postgraduate bulletin of the Volga region. 2014; 1-2: 225-228.

2. Petrukhina I.K., Kurkin V.A. Analysis of the regional programs of drug provision of citizens entitled to benefits. Siberian medical Journal. 2015; 3: 69-72.

3. Petrukhina I. K., Yagudina R.I., Kurkin V.A. The economic analysis of costs in the provision of social assistance to pharmaceutical. Modern problems of science and education. 2015; 5.

ИССЛЕДОВАНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ НООТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Сазанова К.Н., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Петрухина И.К.,** к.фарм.н., доцент

Самарский государственный медицинский университет,

443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

***E-mail**:* kse-sazanova@yandex.ru

В настоящей статье приведены исследования ассортимента ноотропных лекарственных препаратов, представленных в Государственном реестре лекарственных средств и в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области.

***Ключевые слова:** лекарственные препараты, ноотропные лекарственные средства, фармацевтический рынок*

По определению Всемирной Организации Здравоохранения, к группе ноотропных лекарственных препаратов (НЛП) относят лекарственные препараты (ЛП), способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям [1]. Спектр показания для клинического применения НЛП очень широк. Они используются при нарушении памяти, внимания и речи, при заболеваниях, вызванных длительным приемом алкоголя и др. [3]. Объем рынка ноотропных препаратов в среднем составляет 37 млн. упаковок на сумму порядка 8,4 млрд. руб. в год. На российском рынке представлено около 40 торговых наименований ноотропных препаратов, производимых более 70 компаниями, среди которых на долю отечественных приходится 63,6% в натуральном и 45,3% в денежном выражении [5].

Для оценки целесообразности производства и дальнейшего выпуска на фармацевтический рынок новых отечественных импортозамещающих лекарственных препаратов применяются различные методы организационно-экономических и маркетинговых исследований [4].

Цель исследования: проведение маркетинговых исследований группы НЛП в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлась номенклатура ноотропных лекарственных препаратов, включенных в Государственный реестр лекарственных средств, а также номенклатура лекарственных препаратов, представленных в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области. При проведении исследований использовались методы маркетингового анализа – анализ ассортимента, анализ ценовых характеристик, позиционирование фармакотерапевтической группы. По итогам анализа проведена статистическая обработка данных.

Результаты исследования показали, что в Самарской области представлено 26 позиций международных непатентованных наименований (МНН) (36 торговых наименований (ТН) лекарственных препаратов указанной группы), что составляет 25,9% от общего числа зарегистрированных препаратов. Коэффициент полноты ассортимента НЛП в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области составляет 0,34, коэффициент широты ассортимента НЛП – 0,14.

На фармацевтическом рынке Самарской области доля отечественных ноотропных препаратов составляет – 64%, доля зарубежных – 36% (рис. 1).

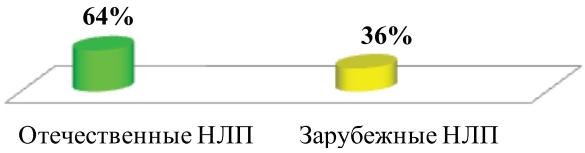


Рис. 1. Соотношение ноотропных лекарственных препаратов отечественного и импортного производства (с учетом торговых названий), реализуемых в Самарской области

Как показал анализ ЛП по видам лекарственных форм, в структуре ассортимента преобладают таблетированные лекарственные формы – 71%, вторую позицию занимают капсулы – 16%, на третьем месте находятся растворы для внутреннего применения – 11% (рис. 2).

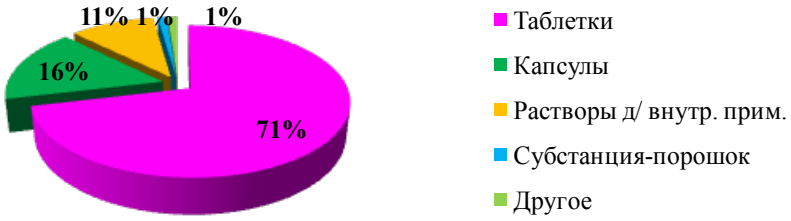


Рис. 2. Структура НЛП в зависимости от видов лекарственных форм

Среди ноотропных лекарственных препаратов преобладают лекарственные препараты синтетического происхождения – 90%, на долю лекарственных препаратов растительного происхождения приходится 8%, ЛП животного происхождения занимают 2% (рис. 3).

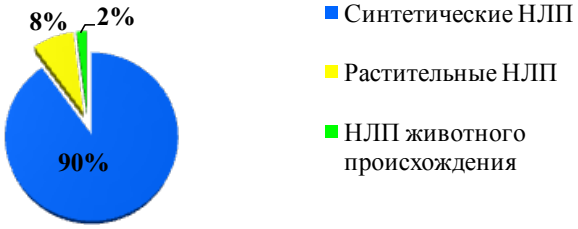


Рис. 3. Структура НЛП в зависимости от происхождения

На следующем этапе исследования был проведен анализ ассортимента НЛП в зависимости от ценовых характеристик. Весь ассортимент препаратов, обладающих ноотропной активностью, был разделен на пять групп по ценовому признаку: в первую группу включены лекарственные препараты со средней розничной ценой от 50 до 100 руб., во вторую группу – от 100 до 300 руб., в третью группу – от 300 до 500 руб., в четвертую – от 500 до 1000 руб., в пятую – свыше 1000 руб. Как показал анализ ценовых характеристик, доля препаратов, находящихся в ценовом сегменте от 50 до 100 руб., невелика – она составляет 13%, при этом 87% фармацевтического рынка занимают препараты в ценовом диапазоне свыше 100 руб. (рис. 4).

Полученные данные будут использованы при проведении дальнейших организационно-экономических исследований по изучению целесообразности разработки новых отечественных импортозамещающих НЛП.

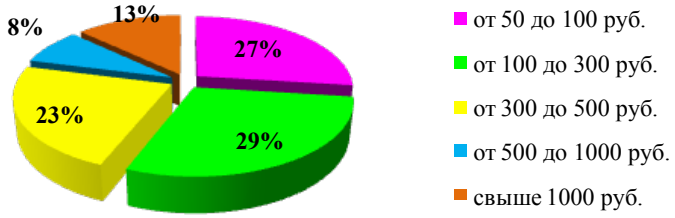


Рис. 4. Структура ноотропных лекарственных препаратов по ценовым характеристикам

Выводы

1) Проведен маркетинговый анализ ноотропных лекарственных препаратов в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области.

2) Рассчитаны коэффициенты полноты (0,34) и широты (0,14) ассортимента. На основе анализа ассортиментной номенклатуры НЛП установлено, что представленный в регионе ассортимент является узким и не в полной мере удовлетворяет потребности потребителей.

3) Установлено, что в структуре анализируемой группы доля отечественных ЛП составляет 64%. В структуре ассортимента максимальную долю занимают таблетированные лекарственные формы, 90% ноотропных препаратов – ЛП синтетического происхождения.

4) При анализе ценовых характеристик группы НЛП установлено, что в структуре ассортимента 87% занимают препараты в ценовом диапазоне свыше 100 рублей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский, Ю.А. Лекарственные средства для лечения и коррекции психических нарушений / Ю.А. Александровский // Новая аптека. – 2011. – №9. – С. 18-23.

2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Электрон. дан., 2015. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

3. Зеликсон, Ю.В. Перспективы рынка препаратов, действующий преимущественно на центральную нервную систему / Ю.В. Зеликсон, Э.А. Коржавых // Новая аптека. – 2008. – №1. – С. 71-73.

4. Куркин, В.А. Исследование номенклатуры адаптогенных лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации / В.А.Куркин, И.К.Петрухина, А.С.Акушская // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8 (4). – С. 898-902.

5. Уварова, Ю. Рынок ноотропных препаратов / Ю.Уварова // Ремедиум. – 2011. – №4. – С. 44-46.

SUMMARY

RESEARCH OF THE NOMENCLATURE NOOTROPIC MEDICINES SUBMITTED IN THE PHARMACEUTICAL MARKET SAMARA REGION

Sazanova K.N., 1 year postgraduate
Samara State Medical University;
197376, Samara, Chapaevskaya str., d. 89, Russian Federation

This paper presents the research range of neuroprotective drugs submitted to the State Register of medicinal products and in the retail sector of the pharmaceutical market in the Samara region.

Keywords: drugs, nootropic drugs, the pharmaceutical market.

REFERENCES

1. Alexander J.A. Medicines for the treatment and correction of mental disorders. New Pharmacy. 2011; 9: 18-23.

2. The State Register of Medicinal Products [electronic resource]. Electronic database, 2015. http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

3. Zelikson J. V., Korzhavyh E. A. Market Outlook drugs that act primarily on the central nervous system. New Pharmacy, 2008; 1: 71-73.

4. Kurkin V.A., Petruhina I.K., Akushskaya A.S. Research of the nomenclature adaptogenic medicinal products presented in the pharmaceutical market of the Russian Federation. Basic Research, 2014; (4): 898-902.

5. Uvarova Y. Market nootropics. Remedium, 2011; 4: 44-46.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ И НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ: СООТНОШЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Орлов Е.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Акулин И.М.**, д.м.н., профессор, **Лалаев Б.Ю.**, к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный университет, юридический факультет
199026 Санкт-Петербург, Васильевский остров, 22-я линия, дом 7
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова дом 14

E-mail: eugeneorlov@yandex.ru

Проведено сравнительное изучение нормативных документов, регламентирующих клинические исследования, клинические испытания, интервенционные и неинтервенционные исследования на территории стран-участниц Евразийского экономического союза и Европейского союза.

Ключевые слова: *клинические исследования, клинические испытания, интервенционные, неинтервенционные, Евразийский экономический союз.*

В настоящее время в Российской Федерации проведение клинических исследований лекарственных средств для медицинского применения регулируется четырьмя основными нормативно правовыми актами: Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации», Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 и Национальным стандартом Российской Федерацией «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р ИСО 14155-2014.

Следует отметить, что на сегодняшний день законодательно недостаточно четко терминологически разделены такие смежные понятия как клиническое исследование, клиническое испытание, интервенционные и неинтервенционные исследования. В нормативно-правовых актах различных государств одному и тому же явлению даются противоположные определения. Однако, наблюдая тенденцию к наднациональной гармонизации законодательств, выражающейся в принятии актов соответствующих союзов государств, имеющих обязательную силу на территории стран-участниц, наиболее показательно будет провести сравнение соотношения указанных выше понятий в рамках положений нормативно-правовых актов Евразийского Экономического Союза (далее – ЕАЭС) и Европейского Союза (далее – ЕС).

Так, в соответствии с определением, данным в Правилах надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, клиническое исследование и клиническое испытание являются синонимами, означающими клиническое изучение, удовлетворяющее хотя бы одному из трёх условий:

1) назначение субъекту исследования конкретной терапевтической стратегии (вмешательства) происходит заранее и не является рутинной клинической практикой в государстве-члене, исследовательские центры которого принимают участие в данном клиническом исследовании;

2) решение о назначении исследуемого лекарственного препарата принимается совместно с решением о включении субъекта в клиническое изучение;

3) субъектам исследования, помимо процедур рутинной клинической практики, выполняются дополнительные процедуры диагностики или мониторинга.

Как отмечено в Приложении 12 к Правилам надлежащей клинической практики ЕАЭС [1], интервенционным клиническим исследованием признается клиническое исследование, в котором субъектам исследования выполняется проспективное назначение одного или нескольких лекарственных препаратов с целью оценки влияния данных вмешательств на показатели состояния здоровья.

В том же акте дано определение неинтервенционным исследованиям, согласно которому последние являются клиническим исследованием (испытанием), которое соответствует в совокупности следующим требованиям:

1) лекарственный препарат назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;

2) решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно протоколу

исследования, но соответствует принятой практике, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;

3) к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

При этом нетрудно отметить возникшее противоречие в используемых понятиях: неинтервенционное исследование названо клиническим исследованием, но при этом не отвечает ни одному из критериев клинического исследования, названных в Правилах надлежащей клинической практики ЕАЭС, поскольку предполагает назначение лекарственного препарата субъектам исследования в ходе рутинной клинической практики, разделение моментов назначения лекарственного препарата и принятия решения о включении пациента в исследование и отсутствие дополнительных диагностических и контрольных процедур и мониторинга.

Отсюда можно сделать вывод, что понятие клинического исследования сведено исключительно к интервенционным исследованиям, в то время как неинтервенционные клиническими исследованиями не являются.

В терминологии, используемой в актах Европейского Союза, имеются существенные отличия. Так, согласно Преамбуле к Регламенту N 536/2014 Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О клинических испытаниях лекарственных средств, предназначенных для использования человеком, и об отмене Директивы 2001/20/ЕС» [2], в соответствии с международными руководящими принципами и правом ЕС, регулирующим отношения, связанные с лекарственными средствами, соотношение понятий должно основываться на дихотомии «клиническое испытание» и «неинтервенционное исследование», при этом являющимися категориями более широкого понятия «клиническое исследование».

В соответствии с положениями вышеназванного Регламента, клиническое исследование означает любое исследование в отношении человека, имеющее своей целью

a) обнаружить или подтвердить клинические, фармакологические и другие фармакодинамические эффекты одного или более лекарственных средств;

b) идентифицировать любые нежелательные реакции на одно или более лекарственное средство;

c) изучить всасывание, распределение, метаболизм и выведение одного или более лекарственных средств с целью установления безопасности и/или эффективности этих лекарственных средств.

При этом «клиническое испытание» означает клиническое исследование, которое удовлетворяет любому из следующих условий:

1) о назначении субъекту отдельной терапевтической стратегии принимается решение заранее, и оно не выходит за рамки обычной клинической практики заинтересованного государства-члена ЕС;

2) решение о назначении исследуемых лекарственных средств принимается вместе с решением включить субъекта в клиническое исследование; или

3) к субъектам в дополнение к обычной клинической практике применяются диагностические процедуры или процедуры мониторинга.

В то время как «неинтервенционное исследование» означает иное клиническое исследование, нежели клиническое испытание.

Стоит отметить, что европейское законодательство, во-первых, не считает понятия клинического исследования и испытания синонимами, во-вторых, прямо противопоставляет неинтервенционные исследования клиническим испытаниям, в-третьих, считает и клинические испытания, и неинтервенционные клиническими исследованиями, в-четвертых, предполагает, что любое клиническое исследование, не являющееся клиническим испытанием, является неинтервенционным исследованием.

Неоднозначное толкование указанных понятий на практике может привести к нежелательным последствиям. В частности, опасность заключает в себе противоречие, отмеченное выше, содержащееся в актах ЕАЭС, не дающее однозначного ответа, являются ли неинтервенционные исследования клиническими. С одной стороны, они названы таковыми, но, с другой, не отвечают ни одному из обязательных признаков клинического исследования. При этом на практике обозначенная правовая неопределенность может служить почвой для злоупотреблений со стороны производителей лекарственных средств, которые под видом неинтервенционных исследований будут проводить мероприятия, преследующие единственной целью продвижение лекарственных средств.

Более того, неинтервенционные исследования фактически выпадают из-под регулирования Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС и аналогичных им правил, поскольку последние, как следует из их преамбулы, распространяют свое действие только на проведение собственно клинических исследований. При этом какое-либо иное регулирование проведения неинтервенционных исследований практически отсутствует, в связи с чем под угрозу ставятся жизнь и здоровье, права и законные интересы участников таких исследований – пациентов. В этом случае неясно, почему законодатель уделяет такое внимание и так тщательно регламентирует порядок проведения клинических исследований, в том числе пострегистрационных (когда безопасность применяемого лекарственного средства подтверждена, и соответствующее лекарственное средство выпущено в обращение), но в то же время оставляет за рамками государственного и наднационального регулирования процедуру проведения неинтервенционных исследований, субъектами которых также являются люди.

Выводы

Исследование нормативных документов, регламентирующих клинические исследования, клинические испытания, интервенционные и неинтервенционные исследования на территории стран-участниц Евразийского экономического союза и Европейского союза показывает, что

неинтервенционные исследования в ЕС однозначно признаются клиническими исследованиями и охватываются соответствующим правовым регулированием, в отличие от стран ЕАЭС, где отсутствуют точная позиция по этому вопросу и несомненно требует уточнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. «Распоряжение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2015 N 172 «О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

2. Регламент N 536/2014 Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О клинических испытаниях лекарственных средств, предназначенных для использования человеком, и об отмене Директивы 2001/20/ЕС».

3. Распоряжение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.12.2015 N 185 «О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

SUMMARY

CLINICAL STUDIES, INTERVENTIONAL AND REINTERVENTIONS: CORRELATION OF CONCEPTS

Orlov, E. S., undergraduate of 1st year of study
Saint-Petersburg state University, Faculty of Law
199026 Saint-Petersburg, Vasilievsky island, 22-ya Linia, 7
Saint-Petersburg state Chemical Pharmaceutical academy
197376 Saint-Petersburg, Prof. Popov Str. 14

A comparative study of the regulations governing clinical research, clinical trials, interventional and reintervention research on the territory of the member States of the Eurasian economic Union and European Union.

Keywords: clinical research, clinical trial, interventional, reintervention, the Eurasian economic Union.

REFERENCES

1. “Of approval of The rules of good clinical practice of the Eurasian economic Union” Project of decision of the Eurasian Economic Commission, 22.12.2015 N 172.

2. Regulation (EU) № 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.

ООО «САМСОН-МЕД»

Эволюционные решения на службе здоровья

ПОЛНЫЙ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦИКЛ
ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ
ГОТОВЫЕ И КОНТРАКТНОЕ ПРОИЗВОДСТВО

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
НА ОСНОВЕ ЭНДОКРИННО-ФЕРМЕНТНОГО СЫРЬЯ
СОБСТВЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ И КОНТРАКТНОЕ ПРОИЗВОДСТВО

Выпускаемые препараты (Цитохром С, Сампрост, Тималин, Трипсин, Химотрипсин) пользуются заслуженным авторитетом среди специалистов различных областей фармации и медицины. В 2013 году продукция завода сертифицирована по ИСО 9000. Эффективные и безопасные лекарственные препараты востребованы не только у специалистов в РФ, но и поставляются зарубеж: Монголия, Беларусь, Йемен, Казахстан и др.

www.samsonmed.ru

Уникальное фармпредприятие полного производственного цикла



Участник фармацевтического кластера с 2010 г.

СЕКЦИЯ 8. ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

НОМЕНКЛАТУРА БОТАНИКИ В НАЗВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕДАЧИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Василова Р.А., студ. 2 курса
Руководитель: **Бурдина О.Б.**, канд. филол. наук, доц.
Пермская государственная фармацевтическая академия,
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д.2, Российская Федерация

E-mail: ramilya1997.v@mail.ru

В работе рассматриваются особенности номинации лекарственных препаратов растительного происхождения, проводится сопоставление названий растений в ботанической номенклатуре и номенклатуре лекарственных средств (НЛС).

Ключевые слова: *номен, термин, ботаническая номенклатура, номенклатура лекарственных средств.*

Политика РФ в области импортозамещения ставит перед специалистами фармацевтического профиля задачу поиска как эффективных инструментов стимулирования отечественных производителей посредством оценки и применения «лучших зарубежных практик освоения импортозамещающих ниш в производстве лекарственных препаратов» [4, с.2], в связи с чем актуальным становится вопрос о номинации готовых лекарственных форм.

Выбор торгового наименования имеет важное значение в подготовке выхода лекарственного средства на фармацевтический рынок, поскольку «номинация в сфере любой профессиональной деятельности – это процесс как обозначения и коммуникации, так и процесс познания, <…> от структуры именования во многом зависит адекватность информации, выраженной в языковой форме» [1, с. 17].

Названия лекарственных препаратов (далее – ЛП) содержат самую разную информацию о лекарственном средстве: в структуре названий выделяются отрезки греко-латинского происхождения, которые могут указывать на терапевтический эффект препарата, на систему организма или орган, для которого предназначено лекарство, на химический состав, на лекарственное сырьё.

При указании на растительное происхождение препарата используются греко-латинские терминоэлементы, указывающие как на часть растения, применяемую в качестве сырья (-plant-, -fol-, anth- и др.), так и отрезки, являющиеся фрагментами ботанических названий растений.

Ботанические названия, в свою очередь, также могут содержать информацию, характеризующую растение (морфологические особенности, условия произрастания, терапевтический эффект).

Целью нашей работы мы поставили рассмотреть, какие мотивирующие основы ботанических названий используются в номенклатуре ЛП и есть ли закономерность при выборе таких мотивирующих основ.

В своём исследовании мы обратились к анализу названий лекарственных препаратов растительного происхождения (всего проанализировано 600 инструкций по применению лекарственных препаратов, в 120 из них обнаружено указание на растительное происхождение в самом названии ЛП), а также рассмотрели мотивационные признаки, встречающиеся в названиях растений (проделана большая работа со словарём-определителем лекарственных растений, всего рассмотрено около 800 названий).

В ходе работы мы пришли к некоторым выводам:

1. В ботанических названиях лекарственных растений отражаются такие признаки, как: терапевтический эффект, особенности строения, условия произрастания, эмоциональные характеристики, указание на исследователя, открывшего или описавшего это растение (см. таблицу 1).

2. При использовании названия растения в качестве мотивирующей основы может использоваться как родовой эпитет, так и видовой и полное название растения (см. таблицу 2).

3. Название растения, являющегося производящей основой, часто подвергается аббревиации (сокращению, иногда противоречащему грамматической логике), например, **ра**унатин – из растения **раувольф**ия змеиная; **паст**инацин – из семян **пастернак**а посевного; **вал**окормид – содержит настойку **валериан**ы.

Таблица 1.

Признаки, отражённые в названиях лекарственных растений

Латинское название растения	Русское название растения	Признак
Artemisia taurica	**Полынь таврическая**	**Географический (место произрастания)**
Chenopodium **vilvaria**	Марь **вонючая**	Качественный (запах растения)
Ajiga **chamaepitys**	Живучка **низенькая**	Морфологический (особенность строения)

Таблица 2.

Признаки, отражённые в названиях лекарственных растений

Название ЛП	Название растения	Мотивирующая основа
Лист подорожника **большого**	Подорожник **большой**	Видовой эпитет («**большой**»)
Сферофизин	**Сферофиза** солончаковая	Родовой эпитет («**сферофиза**»)
Корневище с корнями **кровохлебки**	**Кровохлебка** обыкновенная	Полное название

4. Использование ботанического названия в НЛС чаще всего носит спонтанный характер (60% исследованного материала), однако в ряде случаев мотивирующая основа выбирается по наиболее легко выделяемому терапевтическому эффекту (когда эффект, обозначенный в названии растения соответствует эффекту лекарственного средства): корвалол (-кор- «сердце»); плантаглюцид (-цид – «убивать»).

Вывод

Использование ботанической номенклатуры в НЛС не имеет строгой систематики, однако грамотное использование потенциала названий растений позволило бы более успешной ориентации фармацевтических работников в определении действия лекарственных препаратов. Разработка норм использования терминологии ботаники в номинации ЛС может стать успешным как маркетинговым, так и фармацевтическим ходом при формирования новой номенклатуры лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина, О.Б. Моделирование терминологической вариативности в фармацевтическом дискурсе: дис ... канд. филологических наук: 10.02.19 / Бурдина Ольга Борисовна.- Пермь, 2013. – 20 с.

2. Василова Р.А, Бурдина О.Б. Особенности использования оценочных эпитетов в научной ботанической номенклатуре / Материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновация в медицине и фармации» / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной, Е. В. Барковского, Т. В. Тереховой – Минск: БГМУ, 2015. С. 993-996.

3. Машковский, Д.М. Лекарственные средства / Машковский Д.М.; ред. Р. А. Альтшулер, В. А. Медведев. – 2012. [Электронный ресурс]: http://kingmed.info/knigi/Farmakologia/book_2110/Lekarstvennie_sredstva_16-e_izdanie-Mashkovskiy_MD-2012-djvu.

4. Семёнов, А.М. Политика импортозамещения в развитии фармацевтической промышленности: автореф. дис. канд. экономических наук. Москва, 2014. – 30 с.

5. Хабибуллина Д.Р., Шеховцов А.А. Антикогестанты и альфа-адреномиметики: особенности номинации / Вестник ПГФА, №15, 2015. – 365-367 с.

SUMMARY

RANGE OF BOTANY THE DRUG NAME:
FEATURES TRANSMISSION PHARMACEUTICAL INFORMATION

Vasilova R.A., 2th year student
Perm State Pharmaceutical Academy;
2, Polevaya St., Perm, 614990, Russian Federation

The paper studies the features of the nomination of plant-derived medicines and carries out a comparison of plant names in the botanical nomenclature and in the nomenclature of medicines.

Keywords: the numen, the term, the botanical nomenclature, the nomenclature of medicines.

REFERENCES

1. Burdina, O.B. Modeling of terminological variation in pharmaceutical discourse: Dis. kand. filologicheskikh nauk: 10.02.19, Burdina Ol'ga Borisovna, Perm, 2013, 20 S.

2. Vasilova, R.A, Burdina O.B. Features of use of evaluative adjectives in scientific Botanical nomenclature of the remote scientific-practical conference of students and young scientists "Innovations in medicine and pharmacy", pod red. A. V. Sikorskogo, O. K. Doroninoy, E. V. Barkovskogo, T. V. Terekhovoy, Minsk: BGMU, 2015, 993-996.

3. Mashkovskiy, D.M. Medicinal preparations, Mashkovskiy D.M.; red. R. A. Al'tshuler, V. A. Medvedev, 2012. [Elektronnyy resurs]: http://kingmed.info/knigi/Farmakologia/book_2110/Lekarstvennie_sredstva_16-e_izdanie-Mashkovskiy_MD-2012-djvu.

4. Semenov, A.M. The policy of import substitution in the development of the pharmaceutical industry: author. dis. candidate. economic sciences. Moscow, 2014, pp. 30.

5. Khabibullina D.R., Shekhovtsov A.A. Antikogestanty i al'fa-adrenomimetiki: osobennosti nominatsii, Vestnik PGFA, №15, 2015, 365-367.

ИДЕАЛЬНЫЙ И РЕАЛЬНЫЙ СТУДЕНТ-ФАРМАЦЕВТ В ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ СУБЪЕКТОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Глебовская Е.А., студ. 2 курса
Руководитель: **Максимчук Е.Д**., преподаватель психологии МФК
Курский государственный медицинский университет
медико-фармацевтический колледж,
305029, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 69, Российская Федерация

***E-mail**:* Len4ik101@yandex.ru

В статье представлены результаты психологического исследования по выявлению образа реального и идеального студента фармацевта у преподавателей и студентов колледжа. Автором разработано два варианта анкеты – для студентов и преподавателей колледжа.

Ключевые слова: *идеальный студент-фармацевт, реальный студент-фармацевт, представление, профессиональное образование*.

Фармацевтический работник является важным звеном в общении врача и пациента. Каждый день к нему приходит огромное количество пациентов не только за лекарственными препаратами, но и за консультацией, советом, разъяснениями; ему необходимо владеть огромным количеством информации, навыками эффективного общения, иметь определенный набор личностных качеств. Именно комплекс этих знаний, навыков и умений будет определять успешность выполнения фармацевтом своей работы.

Поступив в колледж, часто студенты имеют неполное представление о своем новом статусе и будущей профессии, что может негативно сказаться на результативности их обучения в целом и на

уровне их профессиональной подготовки, в частности. Именно поэтому необходимым условием эффективного обучения является наличие правильного образа студента-фармацевта как представителя профессии «человек – человек» [2]. Имея понятие о том, каким должен быть идеальный представитель их профессии, студенты посредством анализа собственных качеств, приобретают возможность наметить пути саморазвития, достичь высоких результатов в профессии [1]. Формирование такого образа начинается с момента решения абитуриента стать фармацевтом и активно продолжается с первого дня обучения в колледже.

В свою очередь, преподаватель является носителем общей и профессиональной культуры и, в то же самое время, создает условия для формирования правильного образа студента-фармацевта, как представителя медицинской специальности [3].

Экспериментальная часть

Целью нашего исследования являлось изучение представлений об идеальном и реальном студенте-фармацевте у студентов и преподавателей колледжа.

Исследование проводилось на базе МФК, общее количество испытуемых – 213 человек, (183 – студенты 1,4-го курсов; 30 – преподаватели).

Для проведения исследования было разработано 2 вида анкеты (для студентов и преподавателей), каждая из которых, в свою очередь, состояла из 2 частей. Студентам предлагалось оценить по 5-бальной системе: степень развития у них представленных качеств; степень развития этих же качеств у идеального студента как представителя профессии. Преподаватели оценивали степень развития качеств у реальных студентов, и степень развития качеств, необходимых студенту-фармацевту для успешной учебной и профессиональной деятельности. С целью получения объективных результатов исследование как среди студентов, так и среди преподавателей проводилось анонимно, на добровольной основе.

В результате интерпретации полученных данных было установлено:

- по мнению студентов 1 курса у идеального студента должны быть в первую очередь: коммуникабельность и умение слушать других; опрятность; дисциплинированность; отзывчивость; трудолюбие, работоспособность; уважение к личности преподавателя; ответственность и выполнение обещаний;

- по мнению студентов 4 курса у идеального студента должны быть: терпимость, тактичность; коммуникабельность и умение слушать других; отзывчивость; трудолюбие и работоспособность; ум, интеллект; опрятность;

- студенты 1 курсов высоко оценивают себя по таким качествам: уважение к личности преподавателя; отзывчивость; доброта, честность, забота о людях; оптимизм; опрятность;

- студенты 4 курсов высоко оценивают себя по качествам: уважение к личности преподавателя; опрятность; отзывчивость; оптимизм; пунктуальность; трудолюбие;

Полученные результаты позволили составить обобщенный портрет современного студента-фармацевта. Это отзывчивый, оптимистичный, честный, добрый, опрятный, проявляющий заботу о других, уважающий личность преподавателя человек. Но в то же самое время, это человек с недостаточно высоким уровнем развития таких качеств как стремление к самообразованию, инициативность, общественная активность, пунктуальность, трудолюбие и работоспособность.

На 4-ом курсе по оценкам и студентов, и преподавателей наблюдается повышение уровня развития качеств: стремление к самообразованию; ум, интеллект; дисциплинированность; умение слушать других; опрятность; трудолюбие, работоспособность; пунктуальность; терпимость, тактичность. Это может являться результатом эффективного педагогического взаимодействия студентов и преподавателей в течение всего периода обучения, а также результатом погружения студентов в реальные ситуации профессиональной деятельности.

Наблюдаются значительные расхождения в представлениях студентов и преподавателей относительно образа реального студента на 1 курсе (см. рис. 1). Причиной этому может являться несформированность полного представления о своей профессии, и недостаточный уровень развития способности к самоанализу, в силу возрастных особенностей студентов.

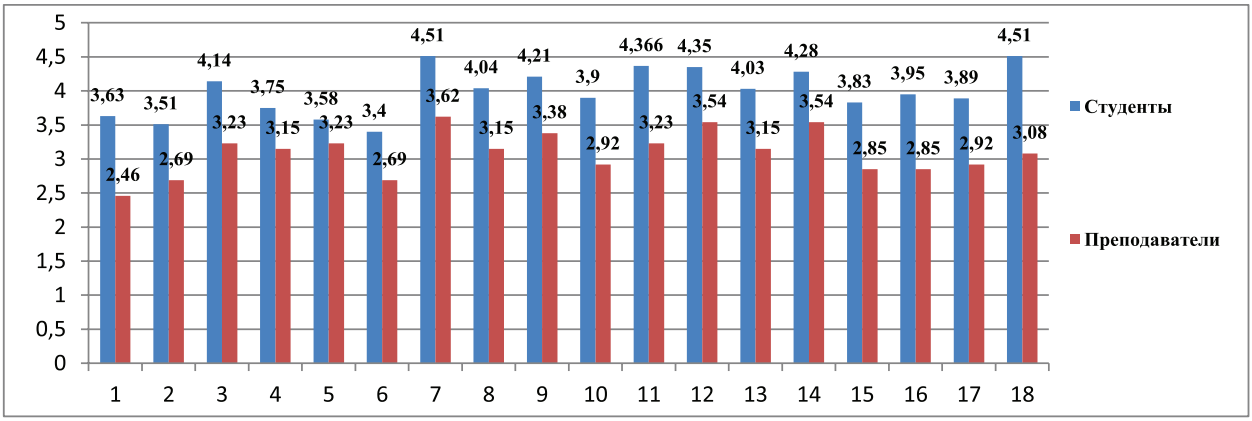


Рис. 1. Образ реального студента в представлениях студентов 1 курса и преподавателей
где: 1 – стремление к самообразованию; 2 – активность и инициативность;
3 – ответственность, выполнение обещаний; 4 – ум, интеллект; 5 – творческий потенциал;
6 – общественная активность; 7 – уважение к личности преподавателя; 8 – независимость, самостоятельность;
9 – оптимизм; 10 – дисциплинированность; 11 – доброта, честность, забота о людях;
12 – отзывчивость; 13 – коммуникабельность и умение слушать других; 14 – опрятность;
15 – трудолюбие, работоспособность; 16 – пунктуальность;
17 – терпимость, тактичность; 18–внешняя привлекательность, манера поведения

Выводы

По итогам проведенного исследования считаем, что фармацевт должен:

- иметь высокий уровень профессиональных знаний (ум, работоспособность, дисциплинированность, учет индивидуальных особенностей клиента и т.д.);

- обладать навыками эффективного общения (демонстрация заинтересованности в проблеме; умение задавать вопросы, ответы на которые позволят оказать квалифицированную помощь, проявление терпимости, такта);

- заниматься самообразованием и самосовершенствованием своих знаний (следить за новинками фармацевтического производства, проявлять интерес к научным исследованиям реализуемых лекарственных средств, изучать спрос на лекарственные средства безрецептурного отпуска);

- владеть навыками самоанализа (оценка результативности своих действий, умение признать ошибки в своей деятельности, провести работу по их устранению);

- следить за своим имиджем (опрятность, постоянно чистый и отглаженный халат, аккуратная прическа, естественный макияж и маникюр).

Соответствие фармацевтического работника всем вышеперечисленным параметрам позволит ему достичь высоких результатов в своей профессиональной деятельности, завоевать доверие и уважение среди коллег и посетителей аптеки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева, Е.Г. Преподаватель глазами студента, студент – глазами преподавателя [Текст] / Е.Г. Васильева // Вестн. Волгогр. гос. ун–та. Сер. 6. Университетское обр. – 2007. – Вып. 10. – С. 95-107.

2. Волчанский, М.Е., Брель, А.К., Болучевская, В.В., Клочкова, Е. А. Образ идеального специалиста-провизора в представлении студентов фарм. факультета [Текст] / М.Е. Волчанский, А.К. Брель, В.В. Болучевская, Е.А. Клочкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Вып. 5. – С. 126-130.

3. Исаев, В.Ф. Профессионально-педагогическая культура преподавателя [Текст] / Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М.: Издательский центр «Академия», 2002. – 208 с.

SUMMARY

IDEAL AND REAL STUDENT PHARMACIST IN REPRESENTATIONS OF SUBJECTS OF EDUCATIONAL PROCESS

Glebovskya E. A., 2nd year student
Kursk state medical University
medical-pharmaceutical College;
69, K. Marksa St., Kursk, 305029, Russian Federation

The article presents the results of psychological research to identify the real image and the ideal of a student pharmacist by the teachers and the students of the College. The author has developed two variants of questionnaires – for students and teachers of the College.

Keywords: the ideal pharmacy student, a real student pharmacist representation, professional education.

REFERENCES

1. Vasilyeva, E.G. Prepodavatel the student's eyes, the student – eyes of the teacher Vestn. Volgogr. the state. un-that. It is gray. 6. University – 2007. – Vol. 10. – P. 95 – 107.

2. Volchansky, M.E., Brel, A.K., Boluchevskaya, V.V., Klochkova, E. A. Lifestyle of the ideal specialist pharmacist in representation of students pharm. faculty / Bulletin of the Siberian medicine. – 2011. – Vol. 5.– P. 126-130.

3. Isaev, V. F. Professional and pedagogical culture of teachers / Studies. a grant for the student higher studies. institutions. – M.: Publishing center "Academia", 2002. – 208 p.

ТРЁХМЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ИЗГОТОВЛЕНИЕ НАГЛЯДНЫХ ПОСОБИЙ ДЛЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ

Гусев К.А., студ. 2 курса, Данилов Л.Г., студ. 2 курса,
Скибенко Д.И., студ. 2 курса, Хренова П.П., студ. 2 курса,
Васильев В.А., студ. 2 курса, Астахова А.С., студ. 2 курса,
Турманидзе Г.Н., студ. 2 курса, Вовк Д.А., студ. 2 курса.
Руководитель: **Маймистов Д.Н.** ст. преп.,
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация.
Санкт-Петербургский государственный университет, 1
99034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9, Российская Федерация

E-mail: werox@mail.ru

Создание объемных моделей с помощью 3D принтера является одним из наиболее быстро развивающихся направлений. Данное направление позволяет решить множество различных задач в фармацевтической области. В ходе данной работы нами были собраны и проанализированы данные о технологиях быстрого прототипирования или 3D печати в областях фармации и химической технологии. Также были проведены эксперименты по внедрению данных технологий в образовательный процесс СПФХА с целью совершенствования процессов обучения, развития практических навыков и творческого подхода к изучению преподаваемых дисциплин.

Ключевые слова: *3D моделирование, 3D печать, быстрое прототипирование, аддитивные технологии, печатаем таблетки, послойное спекание.*

Возможности технологии быстрого прототипирования в областях фармации и химической технологии

3D печать находит своё применение в различных научных отраслях. На сегодняшний день уже опубликовано множество статей о применении аддитивных технологий в различных сферах: архитектура [1],

дизайн и искусство, образование, машиностроение и военная промышленность [2]. Но наиболее значимыми для нас являются области фармации и медицины, в которые также активно внедряется 3D печать для решения различных практических задач.

Одна из таких задач – создание сложных малых молекул; именно ими является большая часть современных лекарственных препаратов. Ученые из университета Иллинойса творчески подошли к решению данной задачи и создали 3D принтер на молекулярном уровне. Использование 3D- принтера дает возможность значительно снизить трудозатраты на производство, а, значит, ускоряет и упрощает разработку новых фармакологических препаратов на основе малых молекул [3].

В лондонском университете фармации напечатали на 3D-принтере таблетки парацетамола различной геометрической формы и затем экспериментальным путём выявляли скорость их растворения в чистой воде. В ходе эксперимента специалисты напечатали пять видов пилюль: в форме куба, пирамиды, цилиндра, шара и тора. В результате было показано, что быстрее всего растворяется пирамида, а медленнее всего цилиндр [4]. На данный момент доступные нам технологии позволяют повторить данный эксперимент, что кажется достаточно интересным.

Медицина не остается в стороне – уже есть технологии [5], позволяющие наносить слой за слоем мягкие биологические материалы, такие как коллаген и фибрин. Даная разработка позволяет печатать сложные структуры, соответствующие человеческим тканям и органам.

Технологии

В нашем распоряжении находится принтер из серии RepRap [6], модель Prusa Mendel i3, имеющий один экструдер.

Проект RepRap был основан в 2005 году доктором Адрианом Боуером, преподавателем машиностроения в университете Бата в Великобритании. Его суть заключается в создании 3D принтера, способного напечатать свою копию. На данный момент возможно создание более половины деталей, включая печатную плату управления.

Принтер, используемый в нашем эксперименте, представляет собой конструктор, созданный на основе описанной выше технологии. Мы провели сборку, настройку, калибровку и успешно запустили процесс печати, подготовленной нами 3D модели.

В основе работы любого 3D-принтера лежит запрограммированное послойное воссоздание модели. Существует несколько методов прототипирования – изготовления моделей. У каждого из них есть как преимущества, так и недостатки. Сегодня для освоения и практического применения доступны и безопасны методы послойного наплавления: полимерная нить, являющаяся материалом для печати, подается через нагревательный элемент в калиброванное сопло, из которого пластик выдавливается в виде нити, и оседает на поверхность рабочего стола или предыдущий слой. Экструдер перемещается в горизонтальной и вертикальной плоскостях. Сопло перемещается по траектории, заданной системой автоматизированного расслоения и постепенно создаёт нужные контуры слоя.

Материалы

Для 3D печати путём послойного наплавления (технология FDM) используются различные материалы, далее мы кратко расскажем о них.

ABS-пластик (акрилонитрилбутадиенстирол), его особенность заключается в том, что он имеет относительную высокую температуру размягчения (около 100ºС), а, следовательно, допускает различные виды нагревания вплоть до температуры кипения воды.

Следующий по популярности идёт PLA пластик. PLA (полилактид), сырьем для его производства служат ежегодно возобновляемые ресурсы. По этой причине он является легко восполняемым материалом. Также обладает высокой биологической совместимостью, биоразлагаем и является одним из самых экологичных материалов, для 3D-печати. Температура размягчения составляет 55 °С. Он подходит для деталей, не подвергающихся нагреванию.

Полифенилсульфон, характеризуется высокой максимально допустимой рабочей температурой на воздухе, до 180°С, хорошей химической устойчивостью и высокой жесткостью в широком диапазоне температур. Этот пластик позволяет создавать корпуса для аппаратов, работающих при высоких температурах.

Также существует ещё несколько материалов: поликарбонат, полистирол, FLEX-пластик (основное вещество полиэстер) и нейлон. Мы планируем опробовать все их и найти применения каждому уникальному свойству.

Экспериментальная часть

В практической части нашей работы мы занимаемся разработкой различных наглядных моделей для учебного процесса или рабочих изделий для лабораторий академии. Перед нами стояла задача создания надёжных, постоянно используемых на занятиях и в работе лабораторий многофункциональных моделей изделий.

В начале работы с принтером и для успешной печати сложных деталей были выявлены основные зависимости свойств объектов от различных условий печати, и было испробовано множество различных комбинаций параметров.

Ниже приведём описание важных комбинаций.

1. Высокое качество. В этом случае устанавливается минимально возможная толщина слоя (0,1 мм), минимальная температура печати (для разных пластиков различна), высокая температура подогреваемой подложки и средняя скорость печати (около 45 мм/с). В результате получается объект с разрешением до 0,1 мм по вертикали и до 0,2 мм по горизонтали.

2. Высокая скорость. Режим подходит для объектов, не имеющих мелких элементов. Устанавливается максимальная толщина слоя (0,4 мм), средняя температура печати (середина интервала температуры экструзии пластика) и очень высокая скорость печати (70-80 мм/с). Полученная деталь может иметь артефакты печати.

3. Не следует также забывать о том, что можно экономить материал, и для этого в большинстве программ расслоения есть функция заполнения внутреннего объёма детали. Внутренний объём детали – это объём образованный наружной и внутренней стенками детали. Оптимальная степень заполнения выбирается из расчёта прочности. Для шариков конструктора мы выбрали 50% степень заполнения.

Все остальные возможные комбинации равномерно распределены между первой и второй.

Нами был разработан атомарный конструктор для моделирования химических соединений. Он представляет собой шарики с отверстиями под определёнными углами и различной длины соединительные палочки. В текущем варианте конструктора все размеры атомов были рассчитаны пропорционально атому углерода. Его диаметр приняли равным 20 мм. Шарики конструктора имеют различные цвета в соответствии с общепринятой цветовой схемой моделей Кори – Полинга – Колтуна. Соединительные палочки были изготовлены в двух модификациях: жёсткие и гибкие. Жёсткие палочки оказались не очень прочными. Гибкие палочки были изготовлены из flex-пластика, который оказался очень удачным. В основе конструктора лежат сведения о ковалентных радиусах атомов в химических соединениях, теория гибридизации и табличные данные углов связей.

Все первичные 3D модели (Рис. 1) подготовлены в САПР «КОМПАС 3D» на кафедре высшей математики СПХФА. При работе с моделями конструктора мы столкнулись с тем, что данное программное обеспечение плохо обрабатывает сферические объекты. Эта проблема пока однозначно не решена.

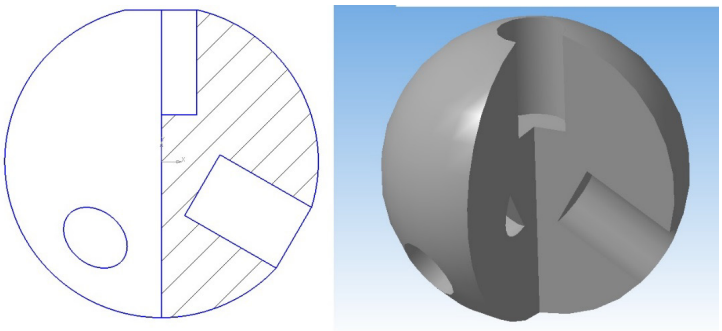


Рис. 1. Эскиз модели углерода в sp^3-гибридизации и 3D модель

Было рассчитано количество материала и времени необходимое на изготовление трёхмерной модели молекулы ДНК, состоящей из 4 пар нуклеотидов.

Параллельно с изготовлением конструктора молекул созданы несколько 3D моделей элементов лабораторного оборудования для нужд кафедр СПХФА. На рис. 2 представлена напечатанная колонка, успешно прошедшая проверку в работе.

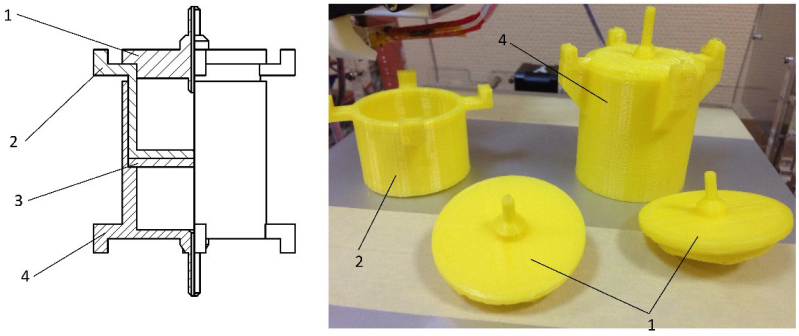


Рис. 2. 1-крышка; 2-стакан прижимной; 3-сеточка; 4-корпус.

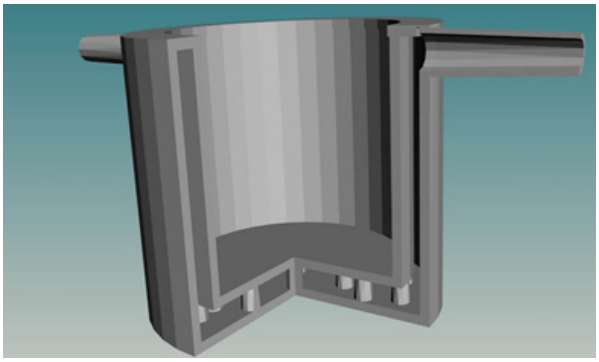


Рис. 3. Термостат для кафедры физической и коллоидной химии.

Выводы

3D моделирование и прототипирование представляет собой одно из самых перспективных технологических направлений, освоение и применение которого в различных отраслях науки и образования станет в ближайшее время обязательным.

Сегодня мы экспериментируем с самыми простейшими и доступными методами 3D печати, понимая, что в дальнейшем возможна разработка, например, биологически активных новых материалов, сохраняющих свои свойства после экструзии.

В ходе работы по созданию наглядных пособий для студентов СПХФА были освоены основы 3D моделирования, конструктивные особенности 3D- принтеров, материалы для печати, соответствующее программное обеспечение. Была отработана технология печати шариков с отверстиями из трёх видов пластика и были подобраны оптимальные условия соотношения скорости и качества.

Практическое применение 3D принтера в СПХФА имеет широкие перспективы: это и изготовление наглядных учебных пособий, изделий для использования в учебных и научных лабораториях академии, в том числе с целью ремонта или замены вышедших из строя деталей, и, безусловно, открывает новые возможности для творчества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Behrokh Khoshnevis. CONTOUR CRAFTING. 2014. www.contourcrafting.org.

2. Brittney Sevenson. Solid Concepts 3D Prints Another Metal Gun, ‘Reason’, a 10mm Auto 1911. 3DPRINT. COM. 3dprint.com/21109/3d-print-metal-gun-reason.

3. Junqi Li. Synthesis of many different types of organic small molecules using one automated process. Science 347. 2015. 1221-1226.

4. Goyanes, Pamela Robles Martinez, Asma Buanz, Abdul W. Basit, Simon Gaisford. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. Volume 494. Issue 2. 657-663.

5. Thomas J. Hinton, Quentin Jallerat, Rachelle N. Palchesko, Joon Hyung Park, Martin S. Grodzicki, Hao-Jan Shue, Mohamed H. Ramadan, Andrew R. Hudson and Adam W. Feinberg. Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels. Science Advances. 2015.

6. Adrian Bowyer. RepRap. RepRap Wiki. http://reprap.org/

SUMMARY

THREE DIMENSIONAL MODELING AND PRODUCTION VISUAL MANUAL FOR STUDY PROCESS IN SPCPA

K.A. Gusev 2nd year student, L.G. Danilov 2nd year student, D.I. Skibenko 2nd year student, P.P. Hrenova 2nd year student, V.A Vasiliev 2nd year student, A.S. Astakhov 2nd year student, G.N. Turmanidze 2nd year student, D.A. Vovk 2nd year student

St. Petersburg state University

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy

Practical using of 3D printer in SPCPA has extensive outlook: making visual manual, hand-made which using in school and scientific laboratory, including repairing or substitution broken down components, so it is let out new possibility for creative.

In the course of this work of making visual grant for SPCPA students we have mastered base data of 3D modeling, construction feature of 3D printers, materials for printing, special software tools. Also we have given a work out in printing balls with orifice, which made of three type of plastic. Also we have gleaned optimal conditionals of correlation between speed and quality.

Keywords: 3D modelling, 3D printing, rapid prototyping, additive manufacturing, printing medicine pills, fused deposition modeling.

REFERENCES

1. Behrokh Khoshnevis. CONTOUR CRAFTING. 2014. www.contourcrafting.org.

2. Brittney Sevenson. Solid Concepts 3D Prints Another Metal Gun, ‘Reason’, a 10mm Auto 1911. 3DPRINT. COM. 3dprint.com/21109/3d-print-metal-gun-reason.

3. Junqi Li. Synthesis of many different types of organic small molecules using one automated process. Science 347. 2015. – 1221-1226 pp.

4. Goyanes, Pamela Robles Martinez, Asma Buanz, Abdul W. Basit, Simon Gaisford. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. Volume 494. Issue 2. 657-663 pp.

5. Thomas J. Hinton, Quentin Jallerat, Rachelle N. Palchesko, Joon Hyung Park, Martin S. Grodzicki, Hao-Jan Shue, Mohamed H. Ramadan, Andrew R. Hudson and Adam W. Feinberg. Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels. Science Advances. 2015.

6. Adrian Bowyer. RepRap. RepRap Wiki. http://reprap.org/

ТЕСТИРОВАНИЕ, КАК КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА УЧЕБНОЙ РАБОТЫ

Драчук В.М., ассистент; Горошко А.М., доцент

Буковинский государственный медицинский университет,

58002, Черновцы, Украина

E-mail: vira.drachuck@yandex.ru

В статье рассматриваются вопросы эффективности тестирования в условиях кредитно-модульной системы. Освещены преимущества и недостатки тестового контроля при оценивании уровня знаний студентов. Обоснована необходимость усовершенствования тестовых методик.

Ключевые слова*: тестирование, педагогическая диагностика, качество образования.*

Процесс европейской интеграции все заметнее влияет на все сферы жизни государства, в том числе на образовательный и научный пространства, где Украина совершенствует образовательную деятельность в контексте европейских требований. Сокращение аудиторной нагрузки, и, как следствие, увеличение объема материала, предназначенного для самостоятельного изучения, предусматривает внедрение новых методов управления учебно-познавательной деятельностью студентов. Именно поэтому контроль качества учебной работы является важным средством управления процессом обучения, необходимость которого имеет объективный характер. Медицина не стала исключением, а, во время развития информационных технологий, стала свидетелем огромного расширения базы данных, научных открытий, нововведений, где мгновенный доступ, хранение и поиск информации снизил важность заучивания материала, способствует осмыслению обработанного и усиливает закрепление фундаментальных и клинических наук [1,2]. Однако, работа с наглядным материалом, конечно же, остается мощным средством усвоения фундаментальных медицинских наук.

При этом возникает проблема объективной оценки знаний студентов, имеет важное и многоплановое значение. Объективным средством оценки уровня знаний в настоящее время считаются тесты, которые позволяют беспристрастно оценить учебные достижения студентов. Тестовый контроль как средство оптимизации учебного процесса приобрел в ВУЗах значительное распространение. Тест представляет собой стандартизированный метод определения уровня подготовленности студента. Эффективным средством индивидуализации и дифференциации процесса обучения выступает систематический и объективный контроль знаний на основе обобщенного анализа результатов тестирования, соответственно, растет мотивация студентов к самостоятельному обучению. С помощью тестирования студенты имеют возможность проверить результаты самостоятельной работы во внеаудиторное время. Совершенствование эффективности контроля - является главным условием повышения качества учебно-воспитательного процесса, а значит и подготовки высококвалифицированного и конкурентоспособного медицинского работника, что так необходимо сегодня на рынке труда [3,4].

Достоверная и качественная информация о конечном результате педагогической деятельности нужна также преподавателям для самооценки уровня преподавания материала, и возможной, коррекции своей учебной и методической деятельности. Тестирование как современный диагностический критерий контроля знаний студентов в высшей школе, позволяет проводить целенаправленную коррекцию всего учебного процесса при составлении заданий для самостоятельной и индивидуальной работы с учетом возможностей каждого студента [5].

Разнообразие систем тестирования впечатляет. Они различаются по многим критериям: формами тестовых вопросов, видами тестов, взаимодействием с пользователем, методами оценки результатов. И педагогам не следует забывать, что существует большая разница между «преподаванием на освоение материала» и «обучением на освоение тестов».

На практических занятиях в основном проводят четыре вида тестирования.

Текущее тестирование проводится с целью корректировки учебной деятельности студентов, стимулирования интереса к учению, формирование чувства ответственности.

Тесты тематического контроля предусматривают проверку, оценку и коррекцию усвоения знаний, ведь после окончания тестирования студент имеет возможность просмотреть все правильные ответы и получить исчерпывающее обоснование.

Итоговый тестовый контроль в конце каждого модуля с целью объективной оценки успеваемости студентов за текущий период.

Многие эксперты предпочитают тестирования с задачами, которые требуют, чтобы студенты демонстрировали критическое мышление, решали конкретную проблему и закрепляли коммуникативные навыки. Эти тесты, как правило, требуют, написанные открытых исчерпывающих ответов. К сожалению, их распространение является достаточно низкой. Конечно, ни один тест, не заменит настоящей клинической ситуации «у постели больного», или практической ситуации для провизора за «первым столом», но это даст представление будущему врачу, или провизору, о необходимости скорейшего, решительного, правильного принятия решения, активизирует практическое мышление, восстановит забытые знания и позволит их систематизировать и приспосабливать к определенным терапевтических целей, подготовит врача к общению с пациентами, а фармацевтического работника - к осуществлении фармацевтической опеки.

Тестовый контроль в рамках учебных программ в виде типовых и нетиповых ситуационных задач, делает учебную программу переходным звеном между практической и теоретической подготовкой.

Проведение тестирования способствует улучшению качества образования, индивидуального детального уровня учебных достижений студентов, наличии объективной информации о результатах успеваемости, осуществление обратной связи с каждым студентом. За тестированием определяют компетенции, сформированные у студента высшего медицинского учреждения. В общем, показатели тестов ориентированы на определение уровня усвоения основных понятий, тематических разделов программы, умений и навыков, а не на выявление у студента отдельной совокупности формально усвоенных знаний. Важно также учитывать психологические моменты, в момент выбора ответа на студента действуют многие факторы: срочность, собственные ожидания и ожидания других людей; глубинные и текущие ценности, фундаментальные потребности и сиюминутные желания, самосознание, а на горизонте этих чувств, студент должен сконцентрироваться на поставленной задаче [6].

Преимуществами тестового контроля считаются: всесторонность - тест может охватить все разделы учебной программы; объективность тестового контроля, исключает субъективные (порой ошибочные) оценочные суждения и выводы преподавателя, основанные на недостаточном изучении уровня подготовки студентов или предвзятом отношении к некоторым из них; единство требований ко всем, кто составляет тестирования, независимо от их предыдущих знаний; высокая содержательная валидность тестового контроля, показывает ценность задач; эффективность педагогического теста позволяет проводить контроль за короткий срок и быстро обработать полученные результаты; тестовая проверка позволяет установить обратную связь со студентами и определить результаты усвоения материала, сосредоточить внимание на пробелах в знаниях и внести в них коррективы [5].

Следует также отметить негативные особенности тестового контроля. В процессе решения тестового задания всегда существует вероятность случайного выбора правильного ответа. Тестовый контроль обедняет межличностное общение, не дает возможности проследить логику рассуждений студента, способствует стандартизации мышления без учета развития личности. Благодаря развитию компьютерных технологий, которые проникают во все виды деятельности человека, можно говорить о наступлении новой, компьютерной эры. Компьютерное тестирование позволяет быстро получить результаты испытания, освобождает преподавателя от трудоемкой работы по обработке результатов тестирования, создает положительную мотивацию у студентов. В то же время, тестирование не отрицает другие традиционные формы контроля знаний, которые включают непосредственное общение преподавателя со студентами.

Значительным недостатком в работе преподавателей является использование для контроля не стандартизированных тестовых заданий, тогда как стандартизированные тесты успешности делают замечательную работу подачи доказательств, необходимых, чтобы сделать норму ссылки интерпретации знаний и практических навыков студентов по отношению к тем студентам на национальном уровне [6,8]. Образовательная полезность этих интерпретаций является весьма значительной. Стандартизированные тесты успешности должны быть использованы, чтобы сделать сравнительные интерпретации, они были предназначены для обеспечения учебного процесса. Они не должны быть использованы, чтобы судить качество образования.

Выводы

Итак, тестовый контроль – это эффективное средство обучения, который должен ежедневно внедряться в педагогическую практику с целью своевременного внесения необходимых корректив знанием и умением каждого отдельного студента, но не следует забывать, что для студентов медицинских учреждений важнейшим проявлением знаний и умений все же остается способность сориентироваться в определенном случае для решения клинической ситуации с учетом особенностей пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесов В.С. Определение исходных понятий теории педагогических измерений // Педагогические измерения. – 2005. – № 2. – С. 17-20.

2. Берещук М. Я. Тестовий контроль і рейтинг в освіті / М. Я. Берещук, Ю. П. Бархаєв, Г. В. Стадник // – Харків: ХНАМГ, – 2006. – 106 с.

3. Дорошенко Ю.О. Достовірність комп'ютерного тестування: Навчально-методичний посібник / Дорошенко Ю.О., Ротаєнко П.А. – К.: Педагогічна думка, 2007. – 176 с.

4. Кордон Ю. В. Тестовий контроль як один із методів перевірки знань, умінь студентів у вищих медичних навчальних закладах / Ю.В. Кордон, Г.С. Керницька // Сучасні інформаційнітехнології та інноваційні методики навчання в підготовці фахівців:методологія, теорія, досвід, проблеми: збірник наукових праць. – Вип. 30, Київ-Вінниця, – 2012. – С. 255-259.

5. Лукіна Т.О. Технології діагностики та оцінювання навчальних досягнень: Навчально-методичні матеріали. – К., 2007. – 62 с.

6. Майоров А.Н. Теория и практика создания тестов для системы образования. – М.: Интеллект-Центр, 2002 – 56 с.

SUMMARY

TESTING, AS QUALITY CONTROL OF EDUCATIONAL WORK.

V.M. Drachuck, O.M. Horoshko

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

The authors consider the efficacy of testing in conditions of the credit-module system. The article highlights advantages and shortcomings of testing in assessment of student knowledge and substantiates the necessity of improving the methods of testing.

Keywords: testing, pedagogical diagnostics, quality of education.

REFERENCES

1. Avanesov V.S. Definition theory concepts pedagogical measurement // Pedagogical measurement. – 2005. – № 2. – P. 17-20.

2. Bereschuk M.J. Test control and rating in education / MJ Bereschuk, YP Barhayev, G.V. Stadnik // – Kharkov: KSAME – 2006. – P.106.

3. Doroshenko Y.A. The reliability of computer testing: teaching guide / YA Doroshenko, P.A. Rotayenko – K.: opinion Educational, 2007. – p.176.

4. Border V. Test control as one of the means test knowledge, skills of students in higher educational institutions / U.V. Frontier, G.S. Kernytska // informatsiynitehnolohiyi modern and innovative teaching methods in training: methodology, theory, experience, problem: technologies. – Vol. 30 Kyiv-Vinnytsia – 2012. – 255-259 pp.

5. Lukin T.O. Technology diagnosis and evaluation of educational achievement: teaching materials. – K., 2007. – p.62/

6. Mayorov A.N. Theory and practice of creation of test systems for education. – M.: Intelligence Center, 2002 – p.56.

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВО В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Есенов Е.С., студ.3 курса

Руководители: **Махатов Б.К.** докт. фарм. наук, проф.,

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия;

Маймистов Д.Н. ст. преп.,

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия.

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

E-mail: sadall811@mail.ru

Целью настоящего исследования является анализ текущего состояния фармации Казахстана, включая краткий экскурс в историю его развития и ближайшие перспективы.

Ключевые слова*: Развитие Фармации в Казахстане, фармацевтическая промышленность и ее структура, фармацевтический рынок, производства лекарственных препаратов в Казахстане.*

Ключевым фактором благополучия и процветания общества является здоровье его граждан, которое выступает в качестве не возобновляемого ресурса. В связи с постоянным наращиванием производства и ухудшением состояния окружающей среды все больший масштаб приобретает проблема эволюции заболеваний и их эффективного лечения.

Лекарственная политика Республики Казахстан строится на принципах обеспечения медицинских учреждений и населения республики эффективными, безопасными и доступными лекарственными средствами. В условиях высокой зависимости казахстанского фармацевтического рынка от зарубежных поставок лекарственных средств создание собственной фармацевтической промышленности является одной из наиболее приоритетных задач становления экономической независимости Казахстана.

Экспериментальная часть

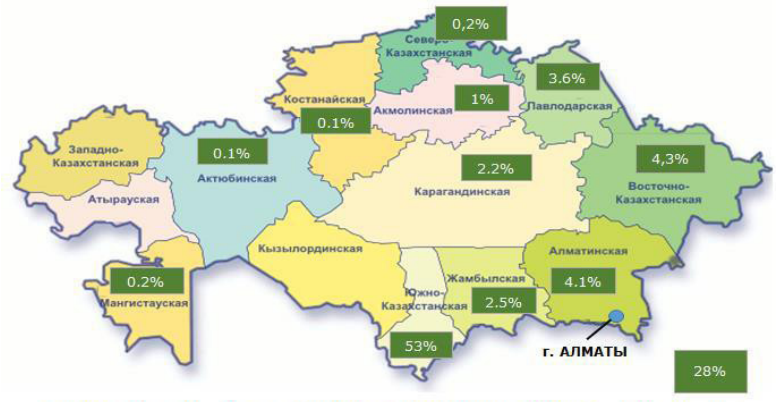
В современных условиях фармацевтический рынок Казахстана является одним из самых развитых в СНГ. В определенной степени преодолен дефицит и обеспечена насыщенность разнообразными видами готовых лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Возросла культура обслуживания. В Казахстане наблюдаются главные мировые тенденции развития фармацевтических рынков – консолидация и развитие вертикально- интегрированных компаний. Изменения происходят в дистрибьюторском, производственном и розничном секторах. Увеличивается количество аптечных сетей. Внедряются современные маркетинговые технологии.

Вместе с тем, в мировом масштабе производство лекарств в Казахстане все еще развивается медленно. Кроме того, казахстанская фармацевтическая промышленность значительно уступает в валовой доходности зарубежным компаниям.

Фармацевтическая отрасль в Казахстане в 2014 г. характеризуется общим снижением производства на 20,5% (с 37 до 29 млрд. тенге), равно как снижением доли местного продукта в реализации на внутреннем рынке с 14% до 9%. Доля импортируемых продуктов выросла в общем объеме на 5% соответственно.

Вместе с тем, экспорт фармацевтической продукции за период с 2009 по 2013 гг. вырос на 17% (с 20,1 до 23,5 млн. долл. США). За январь-июль 2014 г. экспорт составил 10,3 млн. долл. США, что на 18% меньше аналогичного периода предыдущего года.

В Республике Казахстан насчитывается 10987 объектов фармацевтической деятельности, из них казахстанская фармацевтическая промышленность представлена 110 предприятиями В региональном срезе фармацевтическая отрасль выглядит следующим образом: 53% производимой продукции приходится на Южно-Казахстанскую область, 28% – на г. Алматы; производственные мощности остальных регионов республики несущественны.



Региональная структура отрасли фармацевтической промышленности, 2014 год

www.eurasiancommission.org.

На долю 6 наиболее крупных заводов приходится более 90% всех выпускаемых в Казахстане лекарств.

В целом ситуация в системе здравоохранения, а также производство лекарственных препаратов в Казахстане оценивается как положительное.

Анализируя лекарственные препараты, зарегистрированные в Республике Казахстан, следует отметить, что на 01.01.2013 год в Государственном реестре лекарственных средств РК их насчитывалось 7351; из них лекарственных средств производителей Казахстана – 897, что составляет 12 % от общего количества зарегистрированных.

Таким образом, следует отметит, что производства лекарственных препаратов в Казахстане, в основном, сосредоточена на 8 крупных казахстанских заводах, суммарная доля которых составляет 74%. Из них лидирующую позицию занимает предприятие «Санто» – 29%, а доля остальных:

«Кызылмай», «Шаншаров-фарм», «Нобель», «Ромат», «Глобал фарм», «Зерде-фито», «Досфарм» находится в диапазоне 3-10%.

Высокий уровень производства фармацевтических препаратов внутри страны оказывает положительное влияние не только на участников рынка, но и на качество жизни населения государства. Фармацевтическая отрасль Республики Казахстан остается одной из не многих, кто даже в условиях финансового кризиса не только не сократил темпы прироста объемов производимой продукции, но и увеличил их.

ЕАЭС – ФОРМИРОВАНИЕ ЕДИНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

23 декабря 2014 г. на заседании Совета Евразийской экономической комиссии подписано Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС (Соглашение). Соглашение предусматривает формирование к 1 января 2016 г. общего для государств-членов ЕАЭС рынка лекарственных средств, что закреплено в Договоре о ЕАЭС. В настоящее время приняты документы, необходимые для начала работы общего рынка (в частности, утверждена Концепция гармонизации фармакопей государств-членов ЕАЭС10).

В рамках Соглашения будут определены общие требования к лекарственным средствам, отвечающим высшим стандартам качества (GMP, GCP, GDP, GLP и прочее).

Для Казахстанских производителей и предпринимателей в области фармацевтики открываются новые рынки, которые нужно начинать осваивать уже сегодня. Таким образом, поэтапное претворение перечисленных мер в деятельности фармацевтических предприятий РК потребует совместных плодотворных усилий государства, производственного сектора отечественной экономики, эффективных научных разработок национальной фармацевтической науки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Переверзев В.Г. Лекарственная помощь и история становления аптечного дела в Казахстане // Казахстанский фармацевтический вестник. – 2002. – № 21(169).

2. Семенченко В.Ф. История фармации. – М.: ИКЦ «МарТ», 2003. – 590 с.

3. История фармации: Учебно-методическое пособие / Под ред. Д.Б. Нурахова – Алматы, 2007. – 110 с.

4. Деловой еженедельник «Капитал.kz»: Интервью главы Ассоциации международных фармпроизводителей в Республике Казахстан Вячеслава Локшина, сентябрь 2015 г.

5. Материалы веб-сайта «Торговая политика Казахстана»: Основные показатели развития фармацевтической промышленности Казахстана, Дастан Альжанов, эксперт АО «Центр развития торговой политики», май 2015 г.

Вывод

Исследован анализ развития фармацевтической промышленности и его структуры Республики Казахстан.

SUMMARY

CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS IN THE DETERMINATION OF INORGANIC CATIONS IN MEDICATIONS

Esenov E.S., 3th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The purpose of this study is to analyze the current state of Pharmacy of Kazakhstan, including a brief history of its development and near-term prospects.

Key words: Development of Pharmacy in Kazakhstan, the pharmaceutical industry and its structure, the pharmaceutical market, drug production in Kazakhstan.

REFERENCE

1. V. Pereverzev Drug assistance and formation history of pharmacy in Kazakhstan // Kazakhstan Pharmaceutical Herald. – 2002. – № 21 (169).

2. Semenchenko VF History of Pharmacy. – M.: ECC "MarT", 2003.- 590 p.

3. History of Pharmacy: Study guide / Ed. DB Nurahova – Almaty, 2007. – 110

4. Business Weekly "the KAPITAL.kz": Interview the head of the Association of International Pharmaceutical Manufacturers in the Republic of Kazakhstan Vyacheslav Lokshin, September 2015.;

5. Materials website "Trade policy of Kazakhstan»: The main indicators of the pharmaceutical industry of Kazakhstan Dastan Alzhanov expert of JSC "Center for Trade Policy Development", May 2015.

ОТНОШЕНИЕ ЛЮДЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иванова А.В., студ. 2 курса; Сафаров Э.Ф., студ. 2 курса
Руководитель: **Неронова М. Ю.**, кандидат философских наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* nastya.in@mail.ru

Проведено социологическое исследование с участием представителей различных возрастных групп, в ходе которого выявлено отношение к клиническим испытаниям лекарственных препаратов в России и определена закономерность при ранжировании по возрасту.

Ключевые слова: *социологическое исследование, анкетирование, опрос.*

В виду постоянного развития медицины, вопрос разработки и введения в практику лекарственных средств, становится все более актуальным. Одним из необходимых этапов создания лекарственного препарата является проведение клинических испытаний.

Клинические исследования лекарственных средств – этап исследований лекарственных средств с участием пациентов и здоровых добровольцев. Клинические испытания включают тестирование нового или существующего лекарственного препарата и/или медицинского устройства, чтобы определить, являются ли они эффективными и безопасными для людей при использовании для конкретного заболевания/состояния.

Этот этап отнимает значительную часть времени на пути лекарственного средства от производителя до пациента. Подобные исследования могут сопровождаться ухудшением состояния добровольцев, вызванным побочными эффектами тестируемого препарата, вплоть до летального исхода; исследования могут не дать никаких результатов (к примеру, в виду кумулятивного эффекта).

Так же в обществе существует мнение, что негуманно давать людям лекарственное средство, воздействие которого на организм неизвестно и которое может не только не улучшить состояния пациента, но и возыметь обратный эффект. С другой стороны, согласно современному законодательству без проведения клинических испытаний на людях, лекарственное средство не может быть введено в широкий оборот, а значит замедление или отказ от клинических испытаний лишит шанса на нормальную жизнь больных людей.

Данное социологические исследование направлено на то, чтобы составить наглядную картину отношения людей к проведению клинических испытаний препаратов.

Экспериментальная часть

Нашей исследовательской группой был разработан оригинальный социологический опросник и было проведено интернет-тестирование 144 случайно отобранных респондентов, представляющих различные возрастные группы и профессии.

Респонденты были разбиты на три возрастные группы: «15-25 лет» (представлена 62 респондентами), «25-45 лет» (представлена 52 респондентами), и «старше 45 лет» (представлена 30 респондентами). Так же деятельность 16 респондентов связана с медициной, а 18 – с фармацевтикой.

Было выдвинуто две гипотезы:

1. Люди старшего поколения более консервативны, их отношение к испытаниям препаратов, скорее всего, будет иметь более негативную окраску.

2. Люди, столкнувшиеся с трудноизлечимыми и неизлечимыми заболеваниями, относятся к испытаниям препаратов на людях более положительно.

Исследование разделялось на два блока: вводный и основной.

Целью вводного блока являлся сбор данных об использовании лекарственных препаратов. По результатам предварительного опроса было выявлено, что большая часть респондентов принимает лекарственные препараты во время болезни, ежедневный приём препаратов соблюдает 16% опрошенных, большая часть которых старше 45 лет, всего 5 респондентов из 144 опрошенных не принимают лекарственные препараты. Выбор препаратов, в большинстве, основывается на рекомендациях врачей и фармацевтов, 23% опрошенных доверяют мнению родственников и рекламе. Страна производства не имеет большого влияния при выборе лекарственного средства, 76% опрошенных ориентируются по эффективности, остальные – по доступности. При наличии альтернативы фармацевтическому средству в народной медицине 38% опрошенных прибегнут к медикаментозному лечению, та же доля респондентов прибегнет к обоим методам лечения.

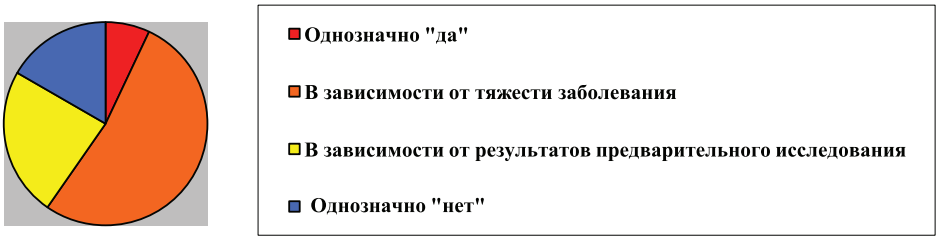
Целью основного блока было определить отношение к клиническим испытаниям фармацевтических препаратов и выявление основных доводов «за» и «против» участия людей при подобных испытаниях. Помимо этого, мы хотели установить наличие связи между позицией человека по данному вопросу и его возрастом и/или профессиональной деятельностью (если таковые имеются). По результатам предварительного опроса, большая часть респондентов во всех возрастных группах считает, что первичные испытания фармацевтических препаратов должны проводиться на животных, при этом должно иметься теоретическое обоснование применения данного вещества в лечении того или иного заболевания. Говоря же об испытаниях на людях, большая часть опрошенных относится к проведению испытаний на людях нейтрально, но есть и респонденты, настроенные против этого и их число, превышает количество положительно настроенных респондентов. Главным доводом «за» для всех возрастных категорий является «появление надежды у тяжело больных людей», наименее популярным доводом оказалось «уменьшение затрат на исследования». Главным доводом «против» является «проявление скрытых побочных эффектов», «невозможность определения летальной дозировки». «Вопросы гуманности», или моральные аспекты, являются популярным доводом «против» для самой младшей возрастной группы.

На основании полученных данных можно предположить, что дальнейшее отношение людей к испытаниям фармацевтических препаратов на людях будет соответствовать нынешнему, так как распределение ответов приблизительно одинаково для всех возрастных групп. Тем не менее, существует тенденция уменьшения количества доводов «против» с переходом от одной возрастной группе к другой.

Согласно полученным в ходе опроса данным, основным мотивом к решению об участии в испытаниях лекарственного препарата, у подавляющего числа респондентов (вне зависимости от возраста или профессиональной деятельности) является уверенность в том, что лекарственное средство может избавить от тяжелого заболевания.

Ни одна из выдвинутых теорий не была подтверждена.

Согласились бы вы принимать экспериментальное лекарство в случае отсутствия эффективной альтернативы?



Вывод

Проведено социологическое исследование с участием представителей различных возрастных групп, в ходе которого выяснено, что в целом отношение представителей различных возрастных групп к проведению клинических испытаний фармацевтических препаратов скорее положительное.

Моральное осуждение подобных испытаний и сомнения относительно целесообразности высказываются, в основном, представителями младшей возрастной группой. Корреляции между позицией респондента и его профессиональной деятельностью не были установлены, равно как и между позицией респондента и наличием или отсутствием столкновения респондента с тяжёлыми и неизлечимыми заболеваниями. Основным мотивом для участия в клинических испытаниях у всех групп респондентов является надежда на то, что данное средство поможет при тяжелом заболевании, основным останавливающим фактором же является возможное проявление скрытых побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / под ред. Ю. Б. Белоусова. – М: Издательство Общества клинических исследователей, 2000. – 584 с.

2. Рабочая книга социолога / Редкол.: Г.В. Осипов (отв. ред.) и др. – М.: УРСС, 2003. – 477 с.

SUMMARY

THE ATTITUDE OF PEOPLE OF DIFFERENT GENERATIONS TO THE CLINICAL DRUG TRIALS ON HUMANS

Ivanova A. V., 2nd year student

Safarov E. F., 2nd year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

Present sociological research was developed to detect the attitude to the clinical drug trials on humans in Russia and the age-ranking regularity.

Keywords: sociological research, questionnaires, survey.

REFERENCES

1. Planning and clinical trials of medicinal products / ed. Y. B. Belousov/ – M.: Publishing Company of clinical researchers, 2000 – 584 c.

2. Working book of sociologist / Editorial board.: G. V. Osipov (rep. ed.), and others. – M.: URSS, 2003. – 477 c.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СТУДЕНТОВ О БУДУЩЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ПРИМЕРЕ СТУДЕНТОВ СПХФА

Краснова А.П., студ. 2 курса, Александрина Н.А., студ. 2 курса,

Марголин В.В., студ. 2 курса

Руководитель: **Неронова М.Ю.,** канд. фил. наук

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail*:* krasnova2013@gmail.com

Проведено социологическое исследование с участием студентов 2-ых, 3-их и 4-ых курсов, в ходе которого выявлено, что студенты мало представляют свою будущую профессиональную деятельность.

Ключевые слова: *социологическое исследование, анкетирование, опрос.*

В наше время большинство студентов, прежде чем поступить в высшее учебное заведение, стараются больше узнать о своей будущей профессии со стороны многих аспектов, таких как: вакансии и место ра-

боты, возможность построения карьеры и работы за рубежом, необходимые навыки и заработная плата. Но зачастую, приступая к работе, они сталкиваются с тем, что их представления о будущей профессиональной деятельности не совпадают с действительностью. Это происходит по разным причинам. Многие студенты имеют завышенные амбиции, которые ведут к ошибкам при оценке перспектив профессиональной деятельности, но также это может быть связано, с недостаточной информированностью о будущей профессиональной деятельности в процессе обучения. Несомненно, каждый сознательный студент хотел бы в ходе учебы в ВУЗе приобрести знания, умения и навыки, которые будут позволять ему подготовиться к будущей профессиональной деятельности, но это во многом зависит от того, как представляют ее сами студенты. Данное социологическое исследование направлено на то, чтобы выяснить, как студенты СПХФА представляют свою будущую профессиональную деятельность и планируют ли они после окончания работать по специальности.

Экспериментальная часть

В опросе приняли участие студенты 2, 3 и 4 курса СПХФА факультета промышленной технологии лекарств, так как именно учащиеся старших курсов могут в полной мере сформировать собственное представление о будущей профессии. Всего было опрошено 250 респондентов, из них 50 человек со 2ого курса, по 100 человек – 3ий и 4ый курсы.

Исследование было разделено на два блока: вводный и основной. Целью вводного блока было узнать, как в настоящее время студенты относятся к обучению в академии, основного – оценить представления студентов о будущей профессиональной деятельности.

В ходе исследования мы выдвинули 2 гипотезы:

1) студенты слабо представляют свою будущую профессиональную деятельность (основная гипотеза);

2) в будущем студенты, скорее всего, будут работать по специальности (побочная гипотеза).

Большинству студентов нравится выбранный ими ВУЗ и будущая профессия, также наблюдается почти 100% осведомленность о проводимых лекциях и семинарах в академии; но большинство студентов посещает их по возможности. Полученная информация на лекциях 53% студентов не используется. Больше половины респондентов считают, что они получают недостаточно информации о будущей профессии от преподавателей академии.

Больше половины студентов готовы связать свою дальнейшую жизнь с выбранной специальностью, они довольны выбранным направлением обучения. Основной проблемой при приеме на работу выпускники считают отсутствие опыта работы и неумение презентовать себя. В будущей профессии студентов привлекают такие факторы, как возможность построения карьеры и высокий оклад, а также польза для общества и работа с передовыми технологиями.

На основании опроса также было установлено, что главным качеством своей будущей профессиональной деятельности студенты считают умение объективно анализировать ситуацию и планировать собственные действия, а также умения применять полученные знаний на практике и взаимодействовать с коллективом. Мы считаем, что все эти показатели говорят о том, что студенты хотят узнавать о специальности непосредственно на практике, или же получать информацию от людей, имеющих прямое отношение к выбранной профессии. Данные социологического опроса подтверждают это: студенты считают, что в полной мере дать представление о будущей специальности им могут семинары при участии приглашенных главных инженеров-технологов или же экскурсии на специализированные предприятия (диаграмма 1). Количество проголосовавших за эти варианты существенно превышает количество тех, кто отдал свой голос, например, за вариант о вводных учебных курсах, рассказывающих о профессии.

Вывод

Проведено социологическое исследование с участием студентов 2-ых, 3-их и 4-ых курсов, в ходе которого выявлено, что студенты плохо представляют свою будущую профессиональную деятельность.

Приглашение инженеров с предприятий и проведение семинаров для студентов стало бы хорошим способом заинтересовать последних и помочь им представить картину своей будущей профессии целиком, со всеми минусами и плюсами.

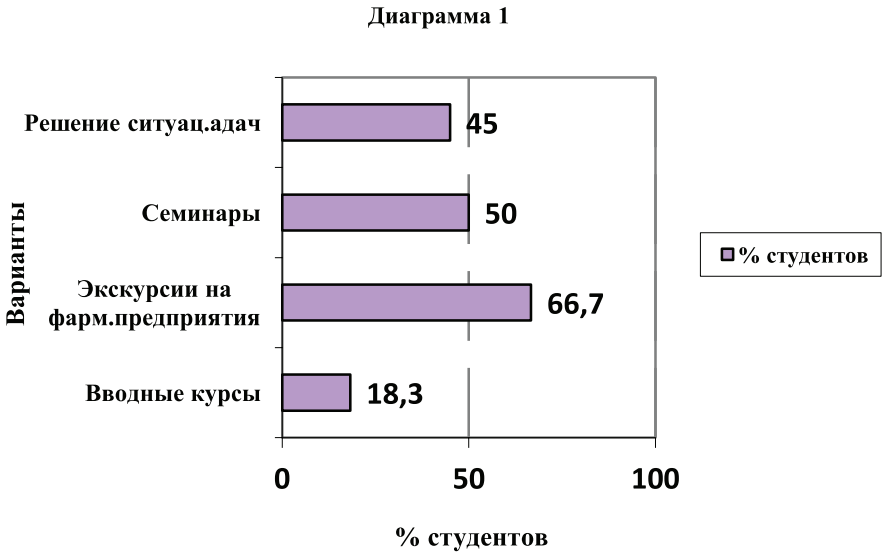


Диаграмма 1

ЛИТЕРАТУРА

1. Добреньков В.И., Кравченко А.И. Методы социологического исследования: учебник. – М.: Инфра-М, 2004. – 768 с.

2. Практикум по прикладной социологии. М.: МГУ, 1992.

3. ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет – УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина». Социологическое исследование – выбор ВУЗа и специальности. Екатеринбург 2010 – 15 с.

4. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Отношение студентов к выбранной профессии. Москва 2010.

SUMMARY

PERFORMED BY THE STUDENTS OF THE FUTURE PROFESSIONAL ACTIVITY ON THE EXAMPLE OF STUDENTS SPCPA

Krasnova A.P., 2nd year student
Alexandrina N.A., 2nd year student
Margolin V.V., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A sociological survey was conducted with the participation of students of 2nd, 3rd and 4th courses, during which it was revealed that students present their future professional activity not enough.

Keywords: poll, questionnaire survey, survey.

REFERENCES

1. Dobrenkov V.I., Kravchenko A.I. Methods of poll: textbook, Moscow: Infra-M, 2004. 768 S.

2. Workshop on applied sociology, Moscow: MGU, 1992.

3. Ural Federal University named after the first President of Russia B.N.Yeltsin. Poll – choice of institution and specialty. Ekaterinburg 2010. 15 S.

4. Bauman Moscow State Technical University. The ratio of students to their chosen profession, Moscow 2010.

ЗНАЧЕНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ» В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКЕ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Куликова О.А., ст. преподаватель; Сибирева А.Д., студ. 5 курса
Руководитель: **Лаврентьева Л.И.,** докт. фарм. наук, доц.
Ярославский государственный медицинский университет
150000, Ярославль, ул. Революционная, д.5, Российская Федерация

E-mail: kulikovaoa@mail.ru

В статье представлены результаты исследования результативности производственной практики по управлению и экономике фармации. Установлены этапы и разделы практики, вызывающие наибольшие сложности у студентов при ее прохождении, выявлены причины возникающих трудностей. Определено значение производственной практики в профессиональной подготовке провизоров.

Ключевые слова: *производственная практика, студент, профессиональная подготовка, фармация.*

Качество подготовки молодых специалистов в образовательных учреждениях высшего профессионального образования находится в прямой зависимости от глубины приобретенных студентами знаний в ходе теоретического курса обучения, а также от результативности прохождения производственной практики [1].

Во время производственной практики происходит закрепление и конкретизация результатов теоретического учебно-практического обучения, приобретение студентами умений и навыков практической работы, необходимых для итоговой аттестации учащегося как специалиста, а также для присвоения квалификации по выбранной специальности [2].

В связи с этим, целью данного исследования явилась оценка результативности производственной практики по дисциплине «Управление и экономика фармации» в профессиональной подготовке студентов фармацевтического факультета.

Экспериментальная часть

Для достижения поставленной цели было проведено анкетирование студентов 5 курса фармацевтического факультета Ярославского государственного медицинского университета после сдачи зачета по практике.

Опрашиваемым было предложено:

- оценить степень сложности этапов и разделов практики,
- указать основные причины возникших сложностей при прохождении практики,
- определить значение производственной практики.

Степень сложности выполнения этапов и разделов практики, оценивалась по 5-балльной шкале: 5-очень сложно, 4-сложно, 3-средняя сложность, 2-несложно, 1-сложности не возникало (рис. 1).

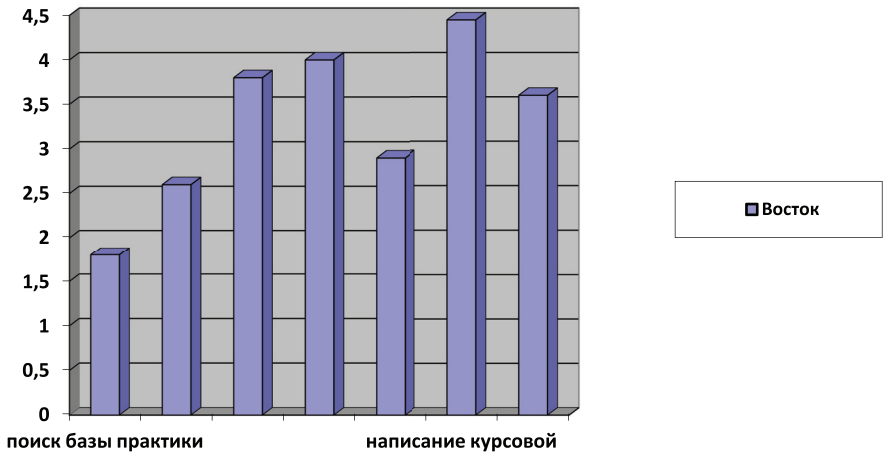


Рис. 1. Оценка сложности выполнения этапов практики

Как следует из данных, представленных на рисунке 1, наиболее трудными этапами практики для студентов являлись написание курсовой работы, сбор необходимых документов и оформление дневника. Самым лёгким был поиск базы практики.

На следующем этапе анкетируемым было предложено оценить степень сложности выполнения различных видов работ при прохождении разделов практики (рис. 2).

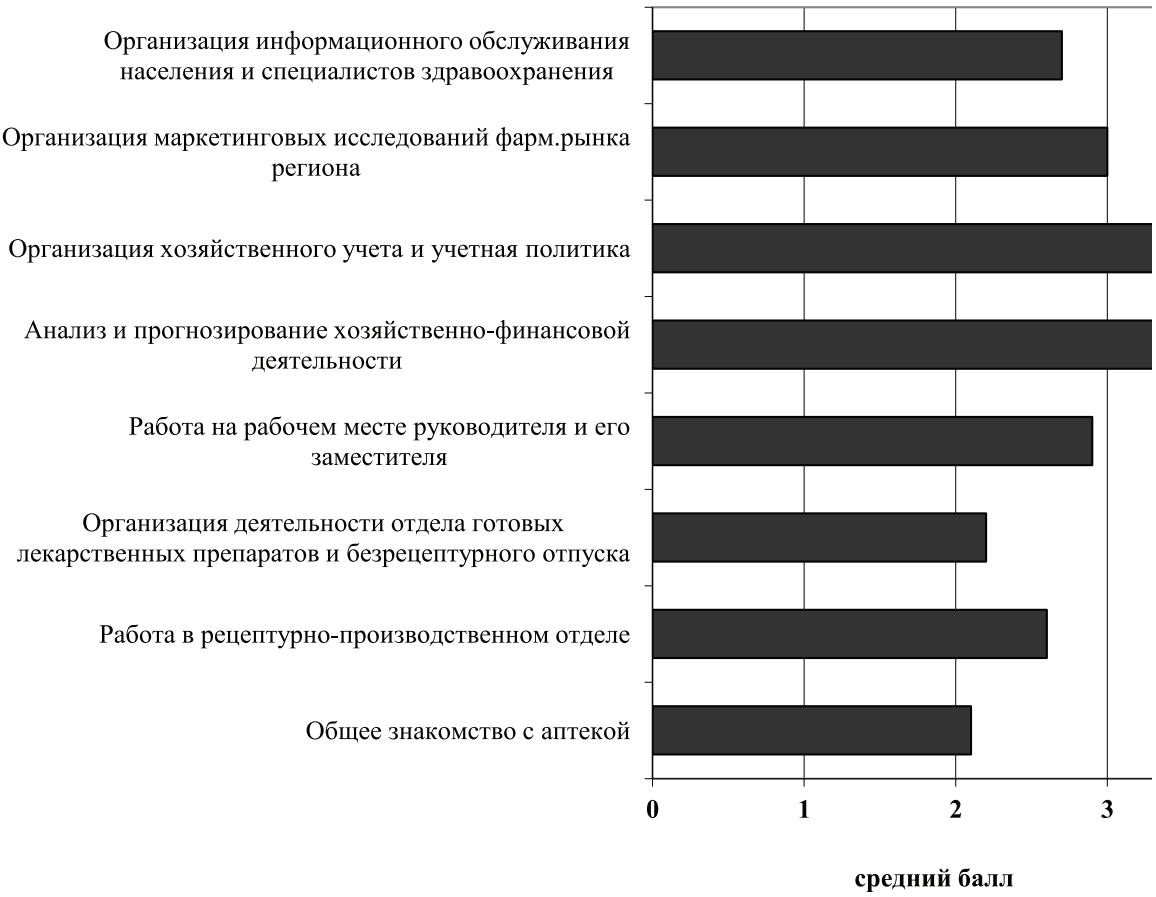


Рис. 2. Результаты оценки сложности выполнения разделов практики

Как видно из рисунка 2, наиболее трудными разделами практики для студентов являлись «Анализ и прогнозирование хозяйственно-финансовой деятельности аптечной организации», «Организация хозяйственного учёта и учётная политика аптечной организации» и «Организация маркетинговых исследований фармацевтического рынка региона». При изучении разделов «Общее знакомство с аптекой» и «Организация деятельности отдела готовых лекарственных форм и отдела безрецептурного отпуска» существенных затруднений у студентов не возникало.

Среди основных причин сложностей, возникших при прохождении практики, большинство студентов отметили: отсутствие изучаемых отделов и рабочих мест в аптечной организации (61,5%), отсутствие необходимых документов в аптечных организациях (61,5%), отказ в предоставлении необходимой информации и документов со стороны аптеки (61,5%), а также большой объем практики (42,3%). По мнению 3,9% респондентов успешному прохождению практики также препятствовали недостаточность теоретической подготовки (3,9%), отсутствие куратора практики от аптеки или его помощи (3,9%) и недостаточность методической помощи со стороны кафедры (3,9%).

Поскольку целью производственной практики является подготовка будущего специалиста к профессиональной деятельности, опрошенным студентам было предложено оценить, насколько пройденная практика этому поспособствовала (таблица 1).

Таблица 1

Оценка результативности производственной практики

Аспект	Кол-во респондентов, %		
	да	в некоторой степени	нет
Закрепление теоретических знаний	80,8	15,4	3,8
Приобретение практических навыков	100	0	0
Адаптация к работе в аптеке	96,2	3,8	0
Выбор будущего места работы	69,2	15,4	15,4

Как следует из таблицы 1, абсолютное большинство студентов считает, что практика по дисциплине «управление и экономика фармации» поспособствовала закреплению теоретических знаний, приобретению практических навыков, адаптации к работе в аптеке и выбору будущего места работы.

Выводы

Результаты исследования показали, что прохождение ряда разделов производственной практики по дисциплине «Управление и экономика фармации» вызывает существенные затруднения у студентов. Причины возникающих трудностей носят как объективный, так и субъективный характер. При этом, по мнению большинства студентов, прохождение практики в целом способствует закреплению теоретических знаний, приобретению практических навыков, а также адаптации к работе в аптечной организации. Таким образом, процесс прохождения студентами фармацевтического факультета производственной практики требует оптимизации, в том числе посредством усиления взаимодействия вуза с базами практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль интегрированной программы практики в формировании профессионально-практической компетентности студентов [Электронный ресурс] // Сайт elibrary.ru. – Режим доступа: http:// elibrary.nubip.edu.ru/12391/1/11uly

2. Роль производственной практики в подготовке специалистов [Электронный ресурс] // Сайт scienceforum.ru. – Режим доступа: http://www.scienceforum.ru/2014/620/5349

SUMMARY

THE VALUE OF MANUFACTURING PRACTICES OF THE DISCIPLINE «MANAGEMENT AND ECONOMICS OF PHARMACY» IN THE TRAINING OF STUDENTS PHARMACEUTICAL FACULTY

Kulikova O. A., assistant

Sibiryeva A. D., stud. 5th year student

Supervisor: L. I. Lavrentieva, doctor Pharm. Sciences, associate Professor

Yaroslavl State Medical University

5, Revolutionary St., Yaroslavl, Russian Federation, 150000

The article presents the results of a study of the impact of manufacturing practices on management and economics of pharmacy. Established stages and sections practices that cause the greatest difficulties for the students when passing, reasons of arising difficulties. Set of manufacturing practices in the training of pharmacists.

Keywords: manufacturing practice, student, training, pharmacy.

REFERENCES

1. The role of an integrated program of practice in the formation of professional and practical competence of students [Electronic resource] // Website elibrary.ru. – Access mode: http:// elibrary.nubip.edu.ru/12391/1/11uly

2. The role of manufacturing practices in training [Electronic resource] // Website scienceforum.ru. – Access mode: http://www.scienceforum.ru/2014/620/5349

МОДЕРНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ (СПХФА)

Меликсетян А.А., аспирант 3 года обучения
Руководитель: **Маркова В.А.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: agasy.meliksetyan@pharminnotech.com

В данной статье представлена динамика расходов консолидированного бюджета Российской Федерации на образование, а также показана зависимость проходного балла в СПХФА от доли мест занятых льготной категорией учащихся.

Ключевые слова: *образование, СПХФА, проходной балл.*

Расходы на образование являются одним из важнейших показателей социального развития, отражающих степень внимания государства к образованию граждан. Инвестиции в образование – не только важный способ увеличения человеческого капитала страны и улучшения перспектив экономического развития, но и расширение кругозора людей, обеспечение возможности самореализации, также образование способствует материальному благополучию граждан и их здоровому образу жизни [1].

Анализ показал, что в целом объемы бюджетных расходов на систему образования в структуре консолидированного бюджета Российской Федерации с учетом реализуемых социальных проектов и программ увеличились за период 2005-2014 годов в 3,7 раза. Доля расходов на образование в расходах консолидированного бюджета Российской Федерации ежегодно составляет около 11% (таблица 1) [1].

Таблица 1.

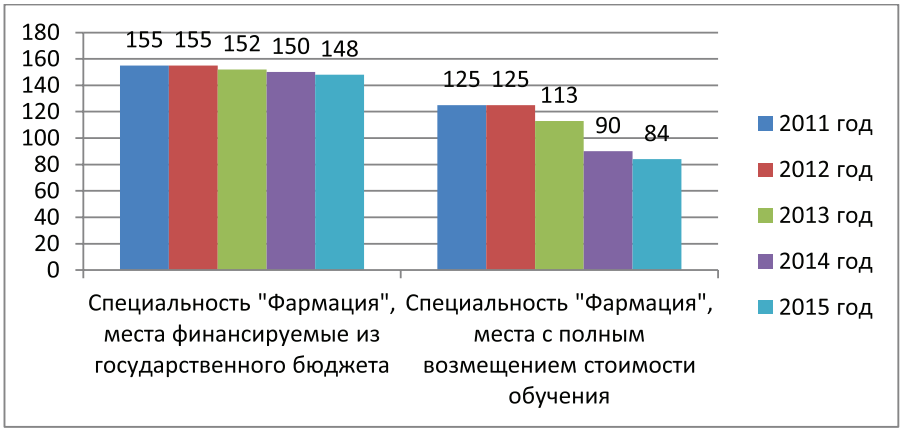
Динамика расходов консолидированного бюджета Российской Федерации на образование

Год	Расходы консолидированного бюджета Российской Федерации (РФ) – всего, млрд. рублей	Расходы консолидированного бюджета Российской Федерации на образование	
		всего, млрд. рублей	в % к расходам консолидированного бюджета РФ
2005	6820,6	801,8	11,8
2006	8375,2	1036,4	12,4
2007	11378,6	1343	11,8
2008	14157	1664,2	11,8
2009	16048,3	1783,5	11,1
2010	17616,7	1893,9	10,8
2011	19994,6	2231,8	11,2
2012	23174,7	2558,4	11
2013	24931,1	2888,8	11,6
2014	27216	3037,3	11,2

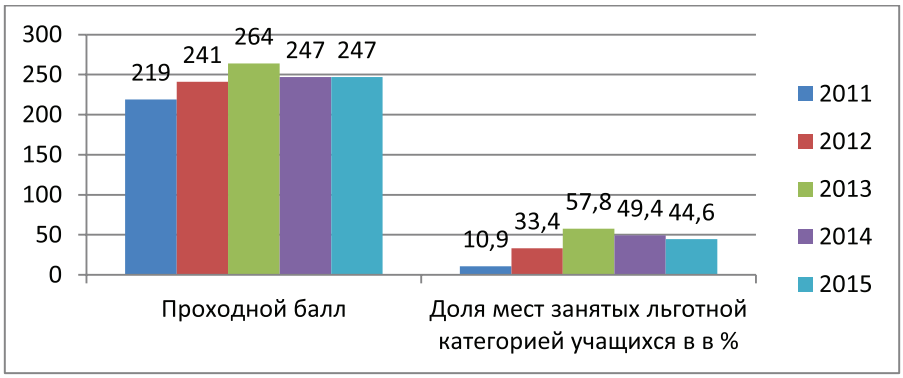
Источник: Федеральное казначейство.

Контрольные цифры приёма в СПХФА в период с 2011 по 2015 годы.

На диаграмме представлены контрольные цифры приёма на фармацевтический факультет по специальности «Фармация», в период с 2011 по 2015 годы. Можно заметить тенденцию к снижению общего количества студентов. Так количество мест, финансируемых из государственного бюджета сократилось со 155 до 148. Число мест с полным возмещением стоимости обучения уменьшилось со 125 до 84.



Проходной балл на фармацевтический факультет СПХФА.
Доля мест занятых льготной категорией учащихся в процентном соотношении



На диаграммах показан проходной балл на фармацевтический факультет СПХФА, специальность «Фармация». Также представлена доля мест занятых льготной категорией учащихся. С 2011-го по 2015-й год проходной балл повысился с 219 до 247 баллов. Это связано, в том числе и с увеличением доли мест занятых льготной категорией учащихся. Так в 2011 году проходной балл составил 219, а доля мест занятых льготной категорией 10,9%. В 2013 году максимальным был как проходной балл – 264, так и доля льготных учащихся – 57,8%. Можно сделать вывод, что чем выше количество льготных учащихся, тем выше проходной балл. Доля мест занятых льготной категорией учащихся с 2011-го по 2013-й год увеличилась в 5 раз. В последние годы данный показатель немного снизился с 57,8% – 2013-й год до 44,6% – 2015-й год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Южакова, Т.А. Финансирование системы образования России (динамика расходов на образование: российский и международный опыт) / Т.А. Южакова, И. В. Каракчиева // Наука, техника и образование. – 2015. – № 2 (8). – С. 87-93.

SUMMARY

MODERNIZATION OF HIGHER EDUCATION AT ST. PETERSBURG CHEMICAL-PHARMACEUTICAL ACADEMY (SPCPA)

Meliksetyan A. A. 3th PhD student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article shows the dynamics of expenditures of the consolidated budget of the Russian Federation on education, as well as shows the pass mark in SPHFA share of seats occupied privileged categories of students.

Keywords: education, SPCPA, passing score.

REFERENCES

1. Yuzhakova, T. A. Financing of Education of Russia (the dynamics of expenditure on education: Russian and international experience) / T. A. Yuzhakova, I. V. Karakchieva // Science, technology and education. – 2015. – № 2 (8). – S. 87-93.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГУМАНИТАРНЫХ ДИСЦИПЛИН НА ФОРМИРОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ НАВЫКОВ У ВЫПУСНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВУЗОВ

Кавас А.С., студ. 2 курса, Рогозовец Е.А., студ. 2 курса

Руководитель: **Брандина Д. В.**, ст. преп. кафедры гуманитарных наук СПХФА

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

197346, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* ayakawas94@hotmail.com

С каждым годом происходит сокращение программы гуманитарных наук в фармацевтических и технологических вузах. Оправдано ли такое сокращение или оно будет иметь отрицательный эффект на уровне квалификации будущих специалистов? Цель этой работы – проследить взаимосвязь между успешностью изучения гуманитарных наук и приобретением необходимых навыков, необходимых для дальнейшей работы и научно-исследовательской деятельности и, как результат, дать ответ на этот вопрос.

Ключевые слова: *гуманитарные науки, научно-исследовательская деятельность, социологическое исследование, компетенция, формирование компетенций.*

Общеизвестно, что изучение гуманитарных наук способствует формированию важнейших общекультурных компетенций, таких, как способность к анализу, стиль мышления, социальный интеллект, креативность мышления, верная ценностная ориентация, которые полагают основу к успешной работе специалиста. Исходя из этого, можно предположить, что продуктивность усвоения студентами знаний, прививаемых гуманитарными дисциплинами, коррелирует с успешностью приобретения ими этих компетенций. Наша гипотеза заключается в следующем: у респондентов, показавших высокий уровень остаточных знаний по гуманитарным дисциплинам, будет наблюдаться высокий уровень развития указанных навыков мышления, аналитический либо синтетический стиль мышления и гуманистическая ценностная ориентация.

В качестве объекта исследования избраны занятые на предприятиях, в аптеках и НИИ Санкт-Петербурга и Ленинградской области молодые специалисты, являющиеся выпускниками СПХФА, а также молодые сотрудники и аспиранты различных кафедр СПХФА. Такой выбор обусловлен тем, что для учёных и специалистов с большим трудовым стажем уровень развития исследуемых компетенций, также, как и глубина гуманитарных знаний, могут быть обусловлены причинами личного и профессионального характера (т. е. искомая корреляция может нарушаться). В то же время багаж гуманитарных знаний молодых специалистов по большей части приобретён в вузе. Основной акцент мы сделаем на выпускниках, занятых в сфере науки, так как наибольшее значение эти компетенции имеют для научно-исследовательской деятельности.

Методом исследования является анкетирование. Анкета была составлена как из оригинальных вопросов, так и с использованием методик, отвечающих научным критериям надёжности и валидности. Анкета разбита на три части:

1) Адресная часть. В этой части респондент должен указать свой возраст, факультет, на котором он обучался, занимаемую должность, учёные степени (при наличии), научные публикации (при наличии), патенты (при наличии).

2) Тестирование остаточных знаний. В этой части пятьдесят вопросов, составленных по материалам учебной программы каждой из следующих дисциплин:

• Философия (15 вопросов)

• Социология (15 вопросов)
• История Отечества (10 вопросов)
• Этика и эстетика (10 вопросов)
Вопросы этой части являются закрытыми.

3) Тестирование когнитивных навыков, свойств мышления, ценностной ориентации. В этой части мы применяем следующие методики:

• Опросник «Стили мышления» Р. Брэмсона и В. Харрисона в адаптации А. А. Алексеева (цель – выявить стиль мышления)
• Прогрессивные матрицы Равена (цель – описать уровень и структуру интеллекта)
• Тест креативности Торранса (цель – оценить способность к дивергентному мышлению)
• Тест «Социальный интеллект» Гилфорда (цель – определить способность к успешному социальному взаимодействию)
• Методика «Ценностные ориентации» Рокича (цель – составить картину ценностных ориентаций респондента)

Вывод

С помощью применяемых нами методов можно проследить корреляцию или её отсутствие между уровнем гуманитарных знаний молодых учёных и специалистов и уровнем развития у них навыков, необходимых в деятельности специалиста и учёного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимняя И.А., и др. Общая культура человека в системе требований государственного образовательного стандарта / И.А. Зимняя, Б.Н. Боденко, Т.А. Кривченко, Н.А. Морозова – М.: Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 2006. – 82 с.

2. Краевский В.В. О культурологическом и компетентностном подходах к формированию содержания образования / Доклады 4-й Всероссийской дистанционной августовской педагогической конференции «Обновление российской школы» (26 августа – 10 сентября 2005 г.). – М, 2005. – С. 17-23.

3. Новиков А.М. Профессиональное образование в России. – М., 1997. – 254 с.

SUMMARY

THE HUMANITIES INFLUENCE ON FORMING OF RESEARCH SKILLS IN PHARMACEUTICAL UNIVERSITIES GRADUATES

Kawas A. S., 2nd year student; Rogozovets E. A., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Every year the humanities program in the pharmaceutical and technological universities is being reduced. Will this reduction have a negative effect on the qualification level of future specialists?

The purpose of this work is to trace the correlation between the success of the humanities study and the acquisition of the necessary skills for further work and research activities, and to give an answer to this question as a result.

Keywords: humanities, scientific research, sociological research, forming of competences.

REFERENCES

1. Zimnaya E.A., and others. Total Human Culture in the requirements of state educational standards / E.A. Zimnaya, B.N. Bodenko, T.A. Krivchenko, N.A. Morozova – Moscow: Problems of quality of training specialists research center, 2006. – 82 p.

2. Krajewski V.V. Culturological approach and competence approach to the educational content formation / Reports of 4th Russian remote August pedagogical conference "Russian school renewal" (26/07/2005 – 10/09/2005). – Moscow, 2005. – pp. 17-23.

3. Novikov A.M. Higher education in Russia. – Moscow, 1997. – 254 p.

МОДЕЛЬ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ ФАРМАЦЕВТОВ

Умурзахова Г.Ж., докторант 2 года обучения
Руководитель: **Синотова С.В.**, к. фарм. н., доцент СПХФА
Институт «Фармации» при Казахском Национальном
медицинском университете имени С.Д. Асфендиярова,
Казахстан, Алматы, ул. Толе би 88, индекс 055990

E-mail: galiaum@mail.ru

Современный рынок труда диктует свой подход к подготовке квалифицированных кадров, который включает в себя не только усвоение базовых знаний, но и формирование у специалистов-фармацевтов профессионально-личностных компетенций. Формирование профессиональных компетенций позволяют подготовить высококвалифицированного специалиста, инициативного, нацеленного на достижение высоких результатов и способного к адекватной оценке ситуации. Современный специалист в области фармации – это человек, обладающий определенным набором общих и профессиональных компетенций [1,2].

Ключевые слова: *профессиональные компетенции, фармацевты, знания, умения, навыки, профессионально – психологические качества, фармация.*

Современный фармацевт должен обладать высоким профессионализмом и достаточным интеллектуальным уровнем, обеспечивающим его мобильность в процессе фармацевтической деятельности.

По общепринятой формулировке, которая принята за основу, определение компетенции звучит следующим образом: «Компетенция – это готовность человека к мобилизации знаний, умений, внешних и внутренних ресурсов для эффективной деятельности в конкретной жизненной ситуации» [3,4]. Из определения следует, что компетенция носит преимущественно инструментальный характер.



Рис. 1. Модель профессиональных компетенций фармацевтов по специальности «Фармация»

В свете этого определения, нами предлагается модель профессиональных компетенций фармацевтов по специальности «Фармация», которая представляет собой совокупность когнитивных знаний, психомоторных умений и навыков и профессионально-психологических качеств фармацевта (рис.1).

В целом, модель профессиональных компетенций фармацевта призвана обеспечить целостное формирование личности фармацевта, путем комплексного профессионального непрерывного образования, опирающего, при построении образовательной траектории, на профессиональные компетенции фармацевтов [5].

Также профессиональные компетенции фармацевтов необходимы для оптимального разделения функций и обязанностей фармацевта, на основе разделения которых составляются структура и содержание функционально – должностных инструкций фармацевтов.

Таким образом, профессиональная компетенция является необходимым условием для успешной реализации личности фармацевта, а также одной из главных составляющих функционально – должностных инструкций фармацевта-специалиста.

Выводы

В связи с вышесказанным, нами были разработаны и предложены профессиональные компетенции фармацевтов по специальности «Фармация», к примеру:

Компетенции «Фармацевта-информатора»

Когнитивная сфера (знания):

− знать цели, основные принципы и задачи государственной политики в сфере обращения лекарственных средств РК;

− знать структуру системы управления лекарственного обеспечения населения в РК;

− знать структуру государственной системы научно-технической информации (ГСНТИ) РК;

− знать систему научно-медицинской и фармацевтической информации;

− знать инструктивно-нормативные документы, регулирующие фармацевтическую деятельность и организацию проведения информационной деятельности в сфере обращения лекарственных средств.

Психомоторная сфера (умения и навыки):

− организовать профессиональную фармацевтическую деятельность по проведению информации о лекарственных средствах;

− определять потребности в информации о лекарственных средствах;

− формировать справочно-информационные фонды (СИФ) органов фармацевтической информации;

− создать информационно-поисковые системы (ИПС) и пользоваться аналитико-систематическими видами переработки документов;

− проводить поиск и отбор информации о лекарственных средствах и изделия медицинского назначения на основе изучения учебной, справочной и научной литературы, периодических медицинских и фармацевтических изданий, отчетов и каталогов;

− оказывать консультативную помощь по лекарственным средствам и изделиям медицинского назначения фармацевтическим, медицинским работникам и населению;

− организовывать и осуществлять рекламно-информационную деятельность, включая организацию выставок новых лекарственных средств, внедряемых в медицинскую практику;

− составлять текущие и перспективные планы информационной деятельности служб и органов фармацевтической информации, вести документацию и работу по учету, отчетности в сфере информации.

Профессионально-психологические качества

− организаторские способности;

− коммуникабельность;

− склонность к консультативной работе;

− ответственность;

− нервно-психологическая устойчивость;

− творческое мышление;

− склонность к информационному анализу;

− хорошая память.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимняя И.А. Общая культура и социально-профессиональная компетентность человека // Высшее образование сегодня. – 2005 г. –№11. С. 23-25.

2. Пиявский С.А. Реализация компетентностной парадигмы в вузе // Высшее образование в России. – 2010. – № 1. С. 54.

3. Хуторский А.В. Ключевые компетенции как компонент личностно-ориентированной парадигмы образования// Народное образование. – 2009. – №2. – С.55-61.

4. Комиссинская И.Г. Теоретические и методологические основы государственного управления фармацевтическим персоналом – Москва // Новая аптека – 2002. – № 10. – С. 39-46.

5. Шарахова Е.Ф. Теория и практика менеджмента аптечной организации // Учебное пособие. – Барнаул. Издательство АГМУ – 2005. – 208 с.

SUMMARY

THE MODEL OF PROFESSIONAL COMPETENCE OF PHARMACISTS

Omurzakova G. J., 2nd PhD student

Institute “Pharmacy” at the Kazakh National medical University named after S. D. Asfendiyarov, Kazakhstan, Almaty, Tole bi street 88, index 055990

The modern labor market dictates its approach to the training of qualified personnel, which includes not only mastering the basic knowledge of, but also the formation of the specialists-pharmacists a number of professional

and personal competencies. Form-ring professional competencies allow preparing highly qualified specialists; initiative, aimed at achieving high performance and the ability to adequately assess the situation. Modern specialist in the field of pharmacy – a person with a certain set of general and professional computer-fence [1,2].

***Keywords*:** professional competence, pharmacists, knowledge, skills, professional – psychological qualities, Pharmacy.

REFERENCES

1. Winter I.A. General culture and social and professional competence of the person // Higher education today. – 2005. – №11. p. 23-25.

2. Piyavskii S.A. Implementation competence paradigm in high school // Higher education in Russia. – 2010. – № 1. p. 54.

3. The farm A.V. Key competences as a component of personality-oriented education paradigm // Folk education. – 2009.-№2. – p. 55-61.

4. Komissinskii I.G. Theoretical and methodological bases gosh-pharmaceutical public administration staff – Moscow // New Pharmacy – 2002. – № 10. – p. 39-46.

5. E.F. Sharahova.Theory and practice of pharmacy management organization // Tutorial. – Barnaul. Publisher ASMU – 2005. – 208 p.

СЕКЦИЯ 9. «ФАРМ_КЛАСС!»

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ ИЗ МОРСКИХ ГИДРОБИОНТОВ

Белякова В.В., ученица 11 класса
Руководитель: **Селеннова Т.В.**, преподаватель кафедры медицинской биологии и медицинской генетики ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова
ГБОУ Лицей №214,
191025, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.8, Российская Федерация

E-mail: missBelyakova@yandex.ru

На основе анализа публикаций о применении цитостатиков, выделяемых из морских гидробионтов, в статье определены проблемы, связанные с получением данных веществ, а также предлагаются пути их решения.

Ключевые слова: *цитостатики, морские гидробионты, противоопухолевая активность.*

Цитостатики – вещества, представляющие особый интерес для науки, так как они способствуют эффективному решению проблем онкологии. Большая часть таких веществ приходится на морских гидробионтов (в частности на морских животных), которым накопление токсичных веществ необходимо для борьбы с потенциальными хищниками или борьбы за пространство [1]. Крайне ценны вторичные метаболиты морских беспозвоночных, интерес к которым стимулируется открытием большого количества новых соединений, в очень низких концентрациях ингибирующих пролиферацию опухолевых клеток [2]. Цитостатики обнаружены в разичных видах морских организмов и беспозвоночных животных, особенно в губках, асцидиях, голотуриях, моллюсках и др. Так, трабектидин – алкакалоид, выделенный из асцидии *Ecteinascida turbinate*, представляет собой первый препарат, получивший разрешение к применению при различных раковых заболеваниях [3].

Среди обладающих противоопухолевой активностью морских алкалоидов, прошедших клинические испытания в Европе и США, эктеинасцидин-743 (ЕТ-743) и асцидидемин (АД) [3].

АД впервые был выделен из средиземноморской асцидии Cystodytes dellechiajei, собранной в районе Балеарских островов (Средиземное море), а впоследствии из окинавских видов оболочников рода Didemnum. АД проявляет высокую эффективность в отношении человеческих линий клеток рака прямой кишки и груди, а также различных линий лейкозных клеток. Клиническое применение АД на людях показало, что этот морской алкалоид является достаточно безопасным препаратом. Активность АД определяется наличием плоских полициклических ароматических колец, благодаря которым возможна интеркаляция между парами оснований ДНК и ингибирование функции ферментов, участвующих в процессах синтеза ДНК и регуляции экспрессии генов. Механизм действия АД связан с индуцированием образования избыточного количества активных форм кислорода, которые вызывают нарушения в клеточном геноме, фрагментацию ДНК и гибель клеток по одному из путей апоптоза [3].

Алкалоид ЕТ-743 впервые выделен из оболочника Ecteinascidia turbinata, обитающего в Карибском море на корнях мангровых деревьев. ЕТ–743 наиболее эффективен против саркомы и рака груди. В настоящее время морской алкалоид ЕТ–743 проходит вторую стадию клинических испытаний в США и Европе [1]. ЕТ-743 – первый цитостатик морского генеза, специфически блокирующий промоторный участок ДНК и тем самым ингибирующий процессы транскрипции [3].

Синтетическое производное доластатина, tZt-1027 («Соблидотин»), так же как и доластатин (пептид из морского моллюска Dolabella auricularia), является мощным ингибитором полимеризации тубулина, останавливает деление опухолевых клеток в очень низких концентрациях и, кроме того, уменьшает кровоснабжение опухолей (ингибирует ангиогенез). В стадии клинических испытаний как средство для лечения рака молочной железы. Значительный интерес как противоопухолевое средство представляет кахалаид F, выделенный из моллюска Elysia rufescens [4].

В ТИБОХ ДВО РАН разработаны и запатентованы технологии получения пептидов коллагена из морских звезд, кукумарии, трепангов, плоских и игольчатых морских ежей. Установлено, что пептиды коллагена морской звезды и трепанга обладают противоопухолевой активностью и могут быть рекомендованы как потенциальные нетоксичные средства дополнительной терапии при онкопатологии [4].

Стоит обратить внимание на применение цитостатических веществ совместно с другими препаратами, обладающими противоопухолевой активностью, для усиления активности последних благодаря снижению побочных эффектов [3]. Так, например, активная субстанция «Трабектидин», вызывающая апоптоз, усиливает противоопухолевое действие ряда известных лекарств («Доксорубацина», «Паклитакселя» (таксола и др.). Перспективным средством для терапии лейкемии, рака молочной железы, яичников и легких является бриостатин, выделенный из мшанки *Begula neritina* [4]. Это вещество усиливает противоопухолевое действие ряда лекарств, но вызывает в качестве побочного эффекта миалгию. В настоящее время продолжаются клинические испытания этого препарата в комбинациях с «Паклитакселем», «Винкристином», «Ara-C» и другими препаратами.

Проанализировав работы учёных, посвященные данной теме, можно сделать вывод о том, что наряду с множеством достоинств цитостатиков, выделяемых из морских гидробионтов, имеется ряд проблем, связанных с их получением и применением:

1) Некоторые физиологически активные БАВ содержатся в гидробионтах в низких концентрациях (содержание бриостатина в мшанке составляет 0.00001 %, поэтому из 10 тыс. галлонов собранной мшанки удалось получить лишь 18 г бриостатина, необходимого для доклинических и клинических исследований), добыча ряда морских организмов по объективным причинам ограничена.

2) Большинство цитостатиков, выделенных из различных видов морских организмов, не могут быть использованы для лечения опухолевых заболеваний, поскольку токсичны, оказывают побочное действие на нормальные клетки и ткани организма и поэтому могут быть опасны для здоровья человека.

Решение данных проблем представляется возможным следующим образом:

1) Необходимо сконцентрировать внимание на воспроизводстве гидробионтов путем развития марикультуры, методах культивирования клеток или симбионтов. Также можно использовать методы генной инженерии, на данный момент позволяющие переносить генетическую информацию, ответственную за синтез необходимых биологически активных веществ, в подходящий организм [4].

2) На основе генетической информации вторичных метаболитов морских гидробионтов создать рекомбинантную ДНК, ответственную за структуру нетоксичных и не вызывающих побочных эффектов цитостатиков, прибегая к использованию генных векторов.

Выводы

Предложены пути решения актуальных проблем выделения и применения цитостатических веществ из морских гидробионтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уткина Н.К. Морские алкалоиды // Вестник ДВО РАН. 2004. №3.

2. Попов А.М. Противоопухолевая активность вторичных метаболитов морских беспозвоночных // Вестник ДВО РАН. 2006. №5 С. 81-90.

3. Кривошапко О.Н., Климович А.А., Штода Ю.П., Цыбульский А.В., Попов А.М. Экспериментальное исследование цитотоксической и противоопухолевой активности вторичных метаболитов из морских трав Zostera в сравнении с известными препаратами // Международный научный е-симпозиум «Химия, биология и технологии: проблемы и перспективы развития» Россия, г. Москва, 26-28 июня 2014 г. С. 33-45.

4. Беседнова Н.Н. Морские гидробионты – потенциальные источники лекарств // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №3(57). С. 4-10.

SUMMARY

THE USE OF CYTOTOXIC SUBSTANCES FROM MARINE HYDROBIONTS

Belyakova V.V., 11th form pupil

Lyceum №214;

8, Mayakovskogo St, 191025, Russian Federation

Based on the analysis of publications on the use of cytotoxic drugs, isolated from marine hydrobionts, the article identifies the problems associated with obtaining these substances, and offers ways of their solution.

Keywords: cytostatics, marine aquatic organisms, antitumor activity.

REFERENCES

1. Utkina N.K. Marine alkaloids // Bulletin of Feb RAS. 2004. No. 3

2. Popov A.M. Antitumor activity of secondary metabolites of marine invertebrates // Bulletin of Feb RAS. 2006. No. 5 81-90 S.

3. Krivoshapko O.N., Klimovich A.A., Shtoda Yu.P., Tsybulsky A.V., Popov A.M. Experimental study of the cytotoxic and antitumor activity of secondary metabolites from the sea grass Zostera in comparison with the known drugs // international scientific e-Symposium "Chemistry, biology and technology: problems and prospects", Russia, Moscow, June 26-28, 2014, 33-45 S.

4. Besednova N.N. Marine organisms are potential sources of drugs // Health. Medical ecology. Science. 2014. No. 3(57). 4-10 S.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ОРГАНИЗАЦИИ «ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ» НА ПРИМЕРЕ ПРЕДПРИЯТИЯ ИЗГОТОВИТЕЛЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Гринченко Н.А., ученица 11 класса "Б"
ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественнонаучного цикла (физика, химия, биология)
191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д. 29а
Руководитель: Демиденок Д.А., аспирант 2 года обучения кафедры
УЭФ ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России

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

Изучены процессы хранения и транспортировки термолабильных препаратов в режиме «холодовой цепи» на примере предприятия изготовителя отечественных иммунобиологических препаратов.

Ключевые слова: *Стандарт GDP, Санитарно-Эпидемиологические требования, режим «холодовой цепи».*

Биологические препараты являются одной из наиболее перспективных платформ в фармакологической индустрии. Проблема сохранности качества лечебных, диагностических, и иммунобиологических препаратов для медицинской практики весьма актуальна. Это связано с тем, что лекарственные средства и, в особенности иммунобиологические препараты, термолабильны, поэтому их эффективность и безопасность, существенным образом, зависит от условий, длительности хранения и транспортировки препаратов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признает, что около 25% вакцин доставляется до потребителя в испорченном виде из-за провалов температурного режима при хранении и транспортировке.

Зависимость качества лекарственных средств от условий внешней среды накладывается на изначальную сложность фармацевтической логистики и затрудняет работу всех, кто входит в цепь поставок, а это – предприятия изготовители, дистрибьюторы, компании, которые занимаются предоставлением транспортных и складских услуг, 3PL-провайдеры, первичные и вторичные оптовые компании, больницы, клиники.

В рамках проводимого исследования были изучены отечественные и международные требования к обеспечению «холодовой цепи» (Стандарт GDP (Good Distribution Practice (надлежащая дистрибьюторская практика)) и СП 3.3.2.2330-08 Санитарно-Эпидемиологические требования к условиям транспортирования, хранению и отпуску гражданам медицинских иммунобиологических препаратов, используемых для иммунопрофилактики, аптечными учреждениями и учреждениями здравоохранения) и проведена оценка предприятия изготовителя отечественных иммунобиологических препаратов на степень соответствия данным требованиям.

Экспериментальная часть

Практическое исследование проводилось на заключительном этапе исследовательской работы 1 февраля 2016 г. По результатам исследования была сформирована сводная таблица, включающая 47 основных требований, выделенных нами в ходе изучения существующих нормативных требований и регулирую-

щих документов по организации перевозок и хранения в режиме «холодовой цепи» в Российской Федерации и за рубежом (Стандарт GDP (Good Distribution Practice (надлежащая дистрибьюторская практика)), (СП 3.3.2.2330-08 Санитарно-Эпидемиологические требования к условиям транспортирования, хранению и отпуску гражданам медицинских иммунобиологических препаратов, используемых для иммунопрофилактики, аптечными учреждениями и учреждениями здравоохранения).

Результаты проверки предприятия на степень соответствия требованиям

г. Санкт-Петербург «01» февраля 2016 г.

№ пп	Наименование требований	Стандарт GDP	СП 3.3.2.2330-08	Результат проверки предприятия (соответствие + /несоответствие -)
1. Персонал				
1.1.	**Достаточное количество (укомплектованность)**	+	+	+
1.2	**Наличие должностных инструкций**	+	+	+
1.3	**Обучение и своевременная переподготовка**	+	+	+
1.4	**Гигиена**	+	+	+
1.4.1	Личная гигиена	+	+	+
1.4.2	Гигиена труда	+	+	+
1.4.3	Одежда (специальная или технологическая)	+	+	+
1.4.4	Выявление больных и недопущение к работе	+	+	+
2. Оборудование и помещения				
2.1	**Здания**	+	+	+
2.1.1	Расположение на выделенной территории вне жилых зон	+	+	+
2.1.2	Соблюдение конструктивных особенностей территории	+	+	+
2.1.3	Наличие достаточного количества специальных зданий	+	+	+
2.1.4	Наличие в зданиях достаточного количества помещений в соответствии с технологическими процессом	+	+	+
2.2.	**Помещения**	+	+	+
2.2.1	Соблюдение специального температурного режима	+	+	+
2.2.2	Нет специальной влажности	+	+	+
2.2.3	Защищенность от внешних физико-химических факторов (звук, солнце, ветер, влажность)	+	+	+
2.2.4	Поддержание санитарно-гигиенического режима производственных помещений	+	+	+
2.2.5	Соблюдение пожарной безопасности	+	+	+
2.2.6	Систематизированное хранение лекарственных средств в соответствии с физико-химическими свойствами	+	+	+
2.2.7	Разделение зон приема и отправки товара	+	+	+
2.3.	**Освещение**	+	+	+
2.3.1	Освещение производственных помещений	+	+	+

№ пп	Наименование требований	Стандарт GDP	СП 3.3.2.2330-08	Результат проверки предприятия (соответствие + /несоответствие -)
2.3.2	Освещение вспомогательных и помещений для персонала	+	+	+
2.4.	**Отопление, вентиляция, кондиционирование**	+	+	- (отсутствует вентиляция. требования микроклимата поддерживаются системой охлаждения)
2.5	**Водоснабжение, канализация, сточные воды**	+	+	+
2.5.1	Наличие водопровода (холодной и горячей воды)	+	+	+
2.5.2	Наличие канализации	+	+	+
2.6.	**Санитария**	+	+	+
2.6.1	Санитарно-гигиенический режим производственных помещений и помещений персонала	+	+	+
2.6.2	Защита и профилактика от грызунов и насекомых	+	+	-
2.7.	**Оборудование**	+	+	+
2.7.1	Соответствие конструкции технологическому процессу	+	+	+/- **не полностью** 1. При отгрузке ЛП нет защиты от условий окружающей среды 2. Не соблюдается принцип FEFO
2.7.2	Своевременная поверка оборудования (калибровка)	+	+	+
2.7.3	Плановое техническое обслуживание (ремонт)	+	+	+
2.7.4	Учет поверки (калибровки) и технического обслуживания (ремонта)	+	+	+
2.7.5	Применение и использование оборудования, позволяющего создавать специальные температурные режимы (-18 °С до 2-8 °С и др.)	+	+	+
2.7.6	Компьютеризация систем, обеспечивающих точность и максимальную доступность;- их постоянная активность	+	-	-
2.7.7	Хранение баз данных за отчетный период, их защита	+	+	+
3. Квалификация и валидация				
3.1.	Проверка квалификации/валидации оборудования/ключевых процессов (хранение, упаковка продукции, транспортировка)	+	+	+
3.2.	Проверка автономности систем	+	+	+
3.3	Проверка отчетов	+	+	+
4. Аутсорсинг				
4.1.	Договор деятельности, переданной на аутсорсинг четко устанавливает обязанности сторон (заказчика, поставщика) Н/р деятельность по транспортировке термолабильной продукции	+	-	+

№ пп	Наименование требований	Стандарт GDP	СП 3.3.2.2330-08	Результат проверки предприятия (соответствие + /несоответствие -)
4.2.	Исполнитель должен четко соответствовать требованиям заказчика	+	-	+
4.2.1	Наличие у исполнителя лицензии на вид деятельности	+	-	-
4.2.2	Наличие у исполнителя обученного персонала, производственных возможностей и др.	+	-	+
4.2.3	Наличие у исполнителя деловой репутации	+	-	+

Сравнение норм Европейского стандарта GDP и Российского СП 3.3.2.2330-08 и исследование на примере предприятия изготовителя отечественных иммунобиологических препаратов с целью выявления несоблюдения требований каждого из стандартов, показало что, из 47 основных требований по организации перевозок и хранения в режиме «холодовой цепи», предъявленных нами к предприятию изготовителю отечественных иммунобиологических препаратов, выявлено 6 несоответствий стандартам GDP, что составляет 12,8%; из 41 основного требования СП 3.3.2.2330-08 выявлено 3 несоответствия, что составляет 7,3%.

Выводы

Изучив процессы хранения и транспортировки термолабильных препаратов в режиме «холодовой цепи» на примере предприятия изготовителя отечественных иммунобиологических препаратов, мы выявили:

1. СП 3.3.2.2330-08 соответствуют стандартам GDP на 87,2%. Таким образом, можно сделать вывод о том, что отечественная нормативная база на примере СП 3.3.2.2330-08 не полностью соответствует международному стандарту (GDP), а именно таким требованиям, как:

- Компьютеризация систем, обеспечивающих точность и максимальную доступность; их постоянная активность.
- Аутсорсинг.
- Валидация/квалификация.

2. Анализируемое предприятие соответствует:

- международному стандарту GDP (Good Distribution Practice (надлежащая дистрибьюторская практика) на 89,4%;
- отечественным требованиям СП 3.3.2.2330-08 (Санитарно-Эпидемиологические требования к условиям транспортирования, хранению и отпуску гражданам медицинских иммунобиологических препаратов, используемых для иммунопрофилактики, аптечными учреждениями и учреждениями здравоохранения) на 92,7%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года: Постановление Правительства РФ от 24 апреля 2012 г. № 1853п-П8.

2. Стандарт GDP (Good Distribution Practice (надлежащая дистрибьюторская практика))

3. СП 3.3.2.2330-08 Санитарно-Эпидемиологические требования к условиям транспортирования, хранению и отпуску гражданам медицинских иммунобиологических препаратов, используемых для иммунопрофилактики, аптечными учреждениями и учреждениями здравоохранения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИКОПИНА В РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРОДУКТАХ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ

Виноградова В.А., ученица 11 класса
Руководитель: **Подкопаева И.Н.,** учитель химии
МАОУ «Гуманитарный лицей» города Пскова
180000, г. Псков, ул. Ленина, д. 10, Российская Федерация

E-mail: vlalvin@yandex.ru

Определены растительные продукты с высоким содержанием ликопина, установлена корреляционная зависимость между интенсивностью окраски, степенью спелости плодов и концентрацией ликопина, определена антиоксидантная активность растительных объектов.

Ключевые слова: *ликопин, антиоксидантная активность (АОА), спектрофотометрический метод, томаты, гексановые вытяжки.*

Рациональное питание – это важнейшее условие нормального существования организма человека на протяжении всей жизни. Необходимыми компонентами сбалансированного рациона являются антиоксиданты, нейтрализующие избыток свободных радикалов, повреждающих клетки и ткани. Основным источником антиоксидантов являются сырые фрукты и овощи.

Цель работы – определить растительные продукты с высоким содержанием ликопина, исследовать влияние температурного фактора на его концентрацию, а также определить антиоксидантные свойства ликопина.

Гипотеза: продукты растительного происхождения, имеющие красно-оранжевую окраску, отличаются высоким содержанием ликопина. Концентрация ликопина зависит от интенсивности окраски плодов и способов их обработки.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1) провести спектрофотометрические исследования выбранных объектов;

2) установить, зависит ли концентрация ликопина от интенсивности окраски, спелости плодов (на примере томатов);

3) выявить факторы, влияющие на изменение концентрации ликопина;

4) определить содержание ликопина в консервированных продуктах;

5) исследовать антиоксидантную активность (АОА) ликопина с использованием индикаторной системы Fe(III)/Fe(II) – дипиридил.

Объекты исследований: свежевыжатые соки моркови, сладкого перца, томатов, калины, грейпфрута, томатные соки «Добрый», «Фруктовый сад», томатная паста «Santell».

Методы исследований: спектрофотометрический.

Оборудование: спектрофотометр ПЭ-5400УФ.

Ликопин ($C_{40}H_{56}$) впервые был выделен в 1910 году, является нециклическим изомером β-каротина, представляет собой тетратерпен. Наличие 11 сопряженных двойных связей обусловливает его способность к легкому окислению. Ликопин является мощным антиоксидантом, но не обладает А-витаминной активностью, содержится в красно-оранжевых частях растений, защищает их от окислительного стресса [1].

Ликопин нерастворим в воде, растворим только в органических растворителях и маслах, не синтезируется в человеческом организме, нетоксичен. Основным диетарным источником ликопина являются томаты.

Потребление ликопина, а также ликопинсодержащих продуктов приводит к достоверному уменьшению маркеров окислительного стресса у человека. Ликопин зарегистрирован в качестве разрешенной пищевой добавки Е160d (относится к красителям) [2].

Экспериментальная часть

1. Определение концентрации ликопина.

Для определения ликопина в выбранных объектах использовали спектрофотометрический метод, разработанный Anthon G.E., Barrett D.M. [3].

Для анализа отбирали соки объемом 1 мл, добавляли 70 мл смеси этанол: гексан, 4:3 (V/V). Перемешивали смесь в течение 1 часа, (пока слой гексана не окрашивался максимально, а нижний слой максимально обес-

цвечивался). Добавляли 1 мл воды, образцам давали отстояться 10мин, до фазового разделения. Окрашенный гексановый слой отделяли и подвергали спекторофотометрическому анализу. В качестве раствора сравнения использовался чистый гексан. Результаты исследования вычислялись в мг ликопина на 100 г сока по формуле:

$$C_{ликопина} = (A503 \cdot 537 \cdot 27 \cdot 100) / (1 \cdot 172 \cdot 1000) = A503\ 8{,}43, (1)$$

где 537 г/моль – молярная масса ликопина; 27 мл объем гексанового слоя; 1 мл объем образца сока; 172 моль/л·см – коэффициент экстинкции для ликопина в гексане [3].

Измерения осуществлялись при λ = 503 нм, поскольку при данной длине волны поглощение других каротиноидов, содержащихся в растительных продуктах, является наименьшим, что обеспечивает высокую точность результатов.

Сравнительный анализ результатов исследования показал, что концентрация ликопина коррелирует с интенсивностью окраски плодов (рис 1).

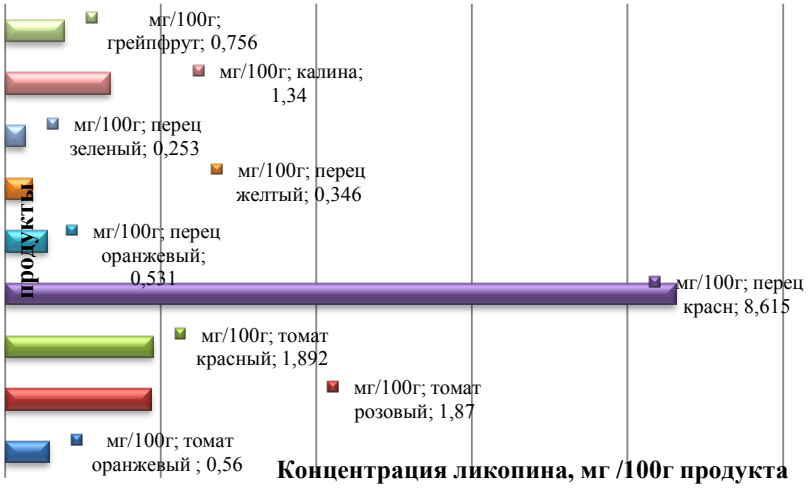


Рис 1. Содержание ликопина в гексановых вытяжках соков

2. Исследование зависимости концентрации ликопина от степени спелости плодов томатов. Результаты представлены на рис 2.



Рис. 2. Зависимость концентрации ликопина от степени спелости плодов томатов

3. Исследование влияния термической обработки на концентрацию ликопина в томатах.

В течение 5, 15 и 25 минут томатную массу подвергали тепловой обработке, не доводя до кипения, получали гексановые вытяжки. А также готовили гексановые вытяжки из томатных соков и пасты промышленного производства, проводили спектрофотометрические исследования. Результаты показали (рис. 3), что продукты, полученные в результате термической обработки томатов, имеют повышенную концентрацию ликопина, что согласуется с литературными данными [2].

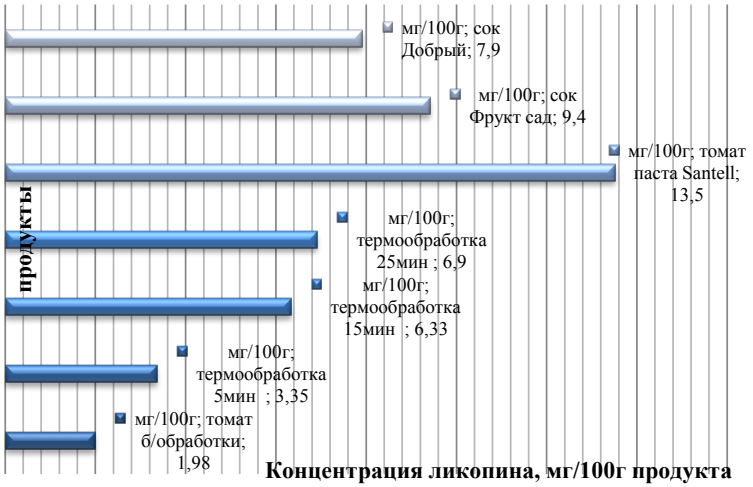


Рис. 3. Концентрация ликопина в плодах томатов, подвергнутых термической обработке и промышленных продуктах

4. Исследование антиоксидантной активности (АОА) ликопина проводили с использованием индикаторной системы Fe(III)/Fe(II) – дипиридил. Определение АОА растительных продуктов основано на воздействии восстановителей органической природы, присутствующих в анализируемом объекте, на индикаторную систему Fe (III)/Fe (II) – органический реагент. При этом Fe (III) восстанавливается до Fe (II), которое образует с гетероциклическим диамином 2,2′-дипиридилом окрашенные комплексы с максимумами поглощения при $\lambda = 490$ нм [4].

$$Fe^{3+} + 1\bar{e} \rightarrow Fe^{2+}, \quad (2)$$

Для анализа в мерную колбу 100 мл вносили по 1 мл раствора Fe (III) (0,5 мг/мл) и 2 % спиртового раствора 2,2′-дипиридила, 1 мл гексановой вытяжки исследуемого объекта и доводили объем до метки дистиллированной водой. Реакционную смесь выдерживали в течение 60 мин, добавляли 2 мл 0,5М раствора NaF. Через 60 мин после введения “стоп-реагента” определяли аналитический сигнал пробы. Избыток Fe (III) связывается с фторид-ионами в бесцветный комплекс, что приводит к остановке реакции [4].

Аналогично исследовали восстановительную способность соков.

Результаты исследования показали, что концентрация Fe(II) повышается от 0 до 0,005 – 0,183 мг/л, максимальную АОА проявляют гексановая вытяжка и сок красного перца (рис. 4).

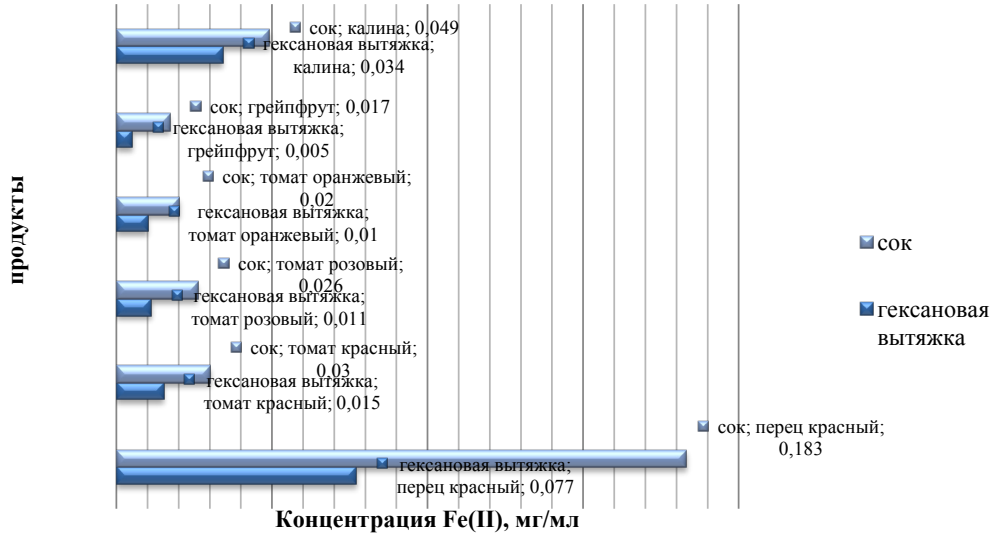


Рис. 4. Концентрация железа (II) в гексановых вытяжках и соках

Выводы

1.Выявлен продукт с высоким содержанием ликопина – красный перец (8,6мг/100г).

2.Установлено существование зависимости между интенсивностью окраски продукта и концентрацией ликопина на примере томатов и перца. 3.Установлено, что концентрация ликопина в томатах повышается в процессе созревания в среднем в 2,2 раза

4.Установлено, что содержание ликопина в томатах, подвергнутых термической

обработке, увеличивается в среднем в 2,5 раза. Консервированный продукт наиболее богатый ликопином – томатная паста (13,5мг/100г).

5.Исследована антиоксидантная активность (АОА) гексановых вытяжек ликопина и соков тестируемых объектов. Установлено, что все гексановые вытяжки ликопина проявляют высокую АОА, о чем свидетельствует концентрация восстановленного Fe(II). Эти показатели коррелируют с содержанием ликопина в исследованных продуктах. АОА исследованных соков выше из-за синергетического действия всех биологически активных веществ исследуемых объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биофайл. Научно-информационный журнал// http://biofile.ru/search/?searchid=1994235&l10n=ru&req enc=&text=ликопин

2. Ликопин. Свойства ликопина // Электронный ресурс: http://www.ayzdorov.ru/ttermini_likopin.php

3. Anthon G.E., Barrett D.M. Lycopene content of California-grown tomato varieties. ActaHorticulturae, vol. 542, 2001. P. 165–173.

4. Темердашев А., Храпко Н.В., Цюпко Т.Г., Воронова О.Б., Балаба А.Н. Определение антиоксидантной активности пищевых продуктов с использованием индикаторной системы Fe(III)/Fe(II) – органический реагент // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – Т.72, №11, 2006. – С.15-19.

ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕДИ В АНТИСЕПТИКЕ ДЛЯ ДРЕВЕСИНЫ «NEOMID»

Гнутов П.А., ученик 11 «А» кл.

Руководитель: **Григорьев А.Г.**, учитель химии

ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов естественнонаучного цикла Центрального района Санкт-Петербурга, 91123, Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д. 29а, Российская Федерация

E-mail: gnutov988@mail.ru

Резюме. Методом спектрофотометрии определено количетсвенное содержание ионов двухвалентной меди в антисептике для древесины «NEOMID» и вычислена абсолютная погрешность измерения.

Ключевые слова: *спектрофотометрия, метод градуировочного графика, линейный метод наименьших квадратов, антисептик «NEOMID», определение содержания меди (II).*

Древесина зачастую плесневеет в ходе эксплуатации или же при хранении, поэтому целесообразно обработать её антисептиком, который позволит избежать поражения древесины микроорганизмами. Из-за этого проблема подбора антисептика и определения его состава является актуальной в наше время. Решение этой задачи можно обеспечить путём применения инструментальных методов анализа, как например спектрофотометрии.

Цель данного исследования состоит в определении количественного содержания ионов меди в антисептике для древесины «NEOMID».

Объектом исследования является антисептик «NEOMID».

Основными методами исследования служат спектрофотометрия в видимой области и методы математической статистики.

Фотометрическое определение меди выполнялось аммиачным методом [1], который основан на образовании ионом меди с аммиаком комплекса, окрашенного в синий цвет:

$$Cu^{2+} + 4NH_3 \rightarrow [Cu(NH_3)_4]^{2+}.$$

Были сняты спектры поглощения серии стандартных растворов с определённой концентрацией ионов меди. Для построения градуировочного графика зависимости оптической плотности раствора от концентрации ионов меди (рис. 1) использовался линейный метод наименьших квадратов [2].

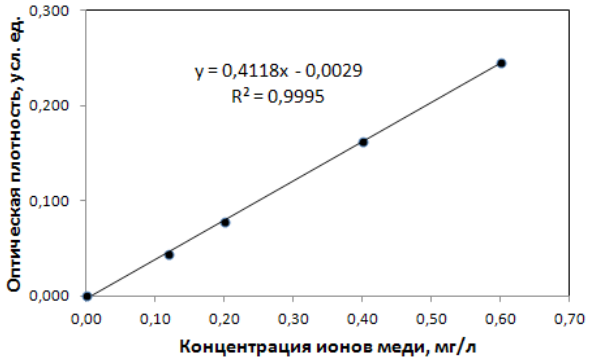


Рис. 1. Градуировочный график

После отбора пробы и соответствующей пробоподготовки было измерено поглощение раствора, содержащего исследуемый образец; оно составило 0,100. Концентрация ионов меди в образце определена по градуировочному графику и составляет 125 мг/л в пересчёте на исходный образец, который для опыта был разбавлен в 500 раз.

Стандартное отклонение для концентрации, получаемой по градуировочной прямой, было вычислено с использованием статистических функций электронных таблиц Excel [3] и в пересчёте на исходный образец равно 3 мг/л.

Таким образом, с помощью спектрофотометрии и последующей статистической обработки данных было определено содержание ионов меди в антисептике для древесины «NEOMID», которое составляет 125 ± 3 мг/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цитович И. К. Курс аналитической химии. – 10-е изд., стер. – СПб.: Лань, 2009. – 496 с.

2. Кристиан Г. Аналитическая химия: в 2 т. / Г. Кристиан; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – Т. 1. – 2015. – 623 с.

3. Кристиан Г. Аналитическая химия: в 2 т. / Г. Кристиан; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – Т. 2. – 2015. – 504 с.

ЭМИССИОННОЕ СПЕКТРАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОБРАЗЦАХ ТВОРОГА РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Морозова П.В., ученица 11 класса

Руководитель: **Савинов С.С.**, к.х.н., ассистент Кафедры аналитической химии Института химии СПбГУ

Санкт-Петербургский государственный университет

Академическая гимназия имени Д. К. Фаддеева СПбГУ

198905, Старый Петергоф, пр. Собственный, д. 1, Российская Федерация

***E-mail**:* pole4ka1998@bk.ru

Выявлено качественное и количественное содержание эссенциальных и токсичных элементов в твороге в зависимости от региона его производства методом атомно-эмиссионной спектроскопии.

Ключевые слова: *микроэлементы творога, атомно-эмиссионный спектральный анализ.*

Молочные продукты – важная часть рациона здорового питания человека. В настоящее время творог является одним из наиболее широко потребляемых молочных продуктов, он значится практически во многих меню, предписываемых врачами. Творог признается как богатый источник белка животного происхождения и элементов, включая эссенциальные и токсичные. Среди минеральных веществ особую важность представляют соединения Ca и P, составляющие основу костной ткани и зубов. По этой причине творог незаменим, например, при туберкулезе, переломах костей, заболеваниях кроветворного аппарата. Среди микроэлементов творог наиболее богат Fe и Zn, дефицит которых в организме может способствовать развитию гипотермии, психическому расстройству, поражению иммунной системы [1]. Однако пищевые продукты могут содержать и опасные для человеческого организма элементы. Так, избыток ряда тяжёлых металлов приводит к серьезным заболеваниям сердечно-сосудистой и нервной систем, почечной недостаточности, раку. Из вышесказанного следует, что определение содержания макро- и микроэлементов в твороге является актуальной задачей в контроле качества продуктов питания и определении их питательной ценности.

Целью данной работы является определение эссенциальных и токсичных элементов в ряде образцов творога различных производителей. Для выявления элементного состава проб использовался дуговой атомно-эмиссионный цифровой спектрографический анализ по способу сухого остатка с предварительной кислотной минерализацией проб. В работе приводятся экспериментально полученные результаты качественного и количественного элементного анализа образцов творога различных торговых марок, широко представленных на рынке продуктов питания. Проведена статистическая обработка данных с целью выявления влияния региона производства на содержание элементов в пробах.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили следующие торговые марки творога: «Простоквашино», «Брест-Литовск» и «Большая кружка».

Так как метод атомно-эмиссионной спектроскопии предполагает работу с жидкими пробами, необходимо было провести пробоподготовку образцов. Для этого 3 г (взвешенных на аналитических весах) каждого образца помещалось в кварцевый тигель. Далее они подверглись кислотной минерализации [2]: при умеренном нагревании в тигли было добавлено 15 мл концентрированной азотной кислоты ОСЧ (Вектон) и 3 мл пероксида водорода ОСЧ (НеваРеактив). После разложения творога растворы разбавлялись 15 мл деионизированной водой, полученной с использованием деионизатора Аквилон (оборудование ресурсного центра Научного парка СПбГУ «Ресурсный Образовательный Центр по направлению химия»). Затем они подвергались выпариванию для уменьшения объема примерно до 3 мл. Пробы переносились в мерные колбы объемом 5 мл, доводились до метки деионизированной водой и подвергались интенсивному перемешиванию.

Полученные прозрачно-жёлтые жидкости последовательно наносились микрошприцом на нижние электроды по 10 капель (10 мкл каждая), после наносился спектральный буфер. Далее электроды подвергались окончательному высушиванию под инфракрасной лампой и устанавливались в штативе камеры дугового разряда в паре с верхними (конусовидными) электродами.

Вывод

Определено качественное и количественное содержание микроэлементов в образцах творога различных производителей методом атомно-эмиссионной спектроскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еремин С.А., Калетин Г.И., Калетина Н.И. и др. Токсикологическая химия, М.: ГЭОТАР-Медиа 2010, 752 с.

2. Z. Vincevice-Gaile, M. Klavins, L. Zilgalve, Trace and Major Element Concentration in Cottage Cheese from Latvia, Department of Environmental Science University of Latvia

МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ГИДРОКСИАПАТИТА И МЕДИ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Поминова Л.В.
Академическая гимназия имени Д. К. Фаддеева СПбГУ, 11 кл.
Руководитель: **Осмоловская О.М.** к.х.н., доцент
Институт химии СПбГУ
Санкт-Петербург

E-mail: larika.pominova1998@mail.ru

Синтезированные нами материалы на основе наночастиц гидроксиапатита и меди проявляют антибактериальную активность против E-coli, что делает их перспективными для использования в качестве покрытий различных поверхностей.

Ключевые слова: *антибактериальные покрытия, наночастицы меди*

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно 2 млн. человек страдают от инфекционных заболеваний, поэтому уменьшение распространения вредоносных микроорганизмов является важной задачей для защиты здоровья населения. В основном, перенос инфекций происходит через поверхности касания. Таким образом, необходима их тщательная очистка, однако, существующие решения этой проблемы довольно дороги и недостаточно эффективны. Сейчас становятся все более популярными антибактериальные покрытия, в которых в качестве действующего компонента используются наночастицы серебра. Однако, учитывая его высокую стоимость, в последнее время в качестве альтернативы было предложено использовать наночастицы меди.

Одной из важных проблем все еще остается повышение эффективности антибактериального эффекта наночастиц меди, для чего могут быть применены поддерживающие среды на основе биосовместимых компонентов покрытий. Однако, пока окончательно не решена проблема получения таких материалов из-за их сложной структуры и ограниченности синтетических подходов.

В связи с этим, целью данной работы являлось получение наночастиц гидроксиапатита методом осаждения, использование их как поддерживающей среды для роста наночастиц меди в полиольном процессе и изучение антибактериальной активности полученных материалов.

Экспериментальная часть

Были синтезированы образцы, содержащие 2,5, 5, 10 и 20 мол% меди. Фазовый состав, размер и форму наночастиц изучали методами рентгенофазового анализа, просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии, удельная поверхность образцов определялась методом БЭТ. Обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Origin 9.0 и Adobe Acrobat. Антибактериальные свойства материалов изучали против E-coli на жидких и твердых средах.

Вывод

Из полученных данных следует, что синтезированные нами материалы на основе наночастиц гидроксиапатита и меди проявляют антибактериальную активность против E-coli, что делает их перспективными для использования в качестве покрытий различных поверхностей.

Авторы выражают благодарность Научному парку СПбГУ: ресурсным центрам «Рентгенодифракционные методы исследования», «Геомодель», «Культивирование микроорганизмов», «Методы анализа состава вещества».

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В АНАЛИЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК

Тернинко Т.М., ученица 11-Б класса
Руководитель: **Пахомова Н.В.,** канд. пед. н., учитель биологии
ГБОУ СОШ №197 с углубленным изучением предметов
естественнонаучного цикла Центрального района Санкт-Петербурга,
91123, Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д. 29а, Российская Федерация

E-mail: loc180314@yandex.ru

Проведен анализ спроса на биологически активные добавки в отдельно взятой аптечной сети методом анкетирования и изучения объема реализации. Показана возможность использования метода тонкослойной хроматографи для контроля качества биологически активних добавок.

Ключевые слова*: биологически активные добавки, тонкослойная хроматография, флавоноиды, антраценпроизводные, гидроксикоричные кислоты.*

Введение. Проблема рационального питания остается сейчас особенно актуальной в связи с широкой распространенностью состояний, связанных с алиментарным фактором, которые часто имеют хронический характер на фоне инфекционных процессов, аутоиммунных заболеваний, стрессов и отличаются высоким уровнем заболеваемости и потери трудоспособности [1]. Широкое распространение заболеваний, связанных с недостаточностью поступления необходимых веществ, подталкивает ученых и клиницистов к поиску новых препаратов для коррекции этих состояний. Все большую популярность наряду с традиционными препаратами, витаминно-минеральными комплексами приобретают биологически активные добавки (БАДы). По данным литературы [2] БАД – это композиции натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ (БАВ), предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона.

Для производства БАД используют пищевые и лекарственные растения, которые содержат богатый комплекс БАВ, что позволяет создавать добавки с широкими возможностями коррекции различных нарушений в организме.

Основной проблемой БАД на сегодняшний день является вопрос обеспечения их надлежащего качества. С 15.02.10 в соответствии с п. 3 ст. 46 ФЗ № 184 «О техническом регулировании» вступило в силу Постановление Правительства РФ от 01.12.09 № 982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии» [3]. Согласно этим директивам, БАД подлежат обязательному подтверждению соответствия в форме декларирования.

Как правило, указанные в нормативных документах (НД) методики, по которым проводят стандартизацию, не подходят для испытаний БАД, так как в них не отработаны методы пробоподготовки, не учтено влияние на испытания других компонентов, что приводит не только к существенным ошибкам, но и к невозможности воспроизведения методик и, следовательно, получения достоверного результата. Вполне очевидно, что для каждого вида продукции нужны отработанные в лабораторных условиях методики количественного и качественного определения БАВ.

Целью исследования было изучить спрос на БАД и рассмотреть возможность применения метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) для контроля качества БАД.

Экспериментальная часть

Для выбора объектов исследования, в первую очередь, необходимо было изучить спрос населения на БАД различных фармакотерапевтических групп путем проведения анкетирования и исследования объема реализации. Изучение спроса проводили в условиях торговой сети «Аптека 36,6», (г. Луганск) путем исследования объема реализации за 1 квартал 2014 года. Для «чистоты» эксперимента мы исследовали объемы реализации препаратов различных фармакотерапевтических групп одного производителя (фирма «Эвалар», Россия), которые наиболее представлены на фармацевтическом рынке.

Результаты исследования свидетельствуют, что наибольшей популярностью среди населения пользуются БАДы для снижения веса («Турбослим-ночь» – 13,58% и «Турбослим дренаж» – 4,5%), желудочно-кишечного действия («Фитолакс» – 10,94%) и средства для профилактики остроты зрения («Черника форте» – 9,06%).

Для изучения спроса на БАД мы также провели анкетирование посетителей аптеки, приобретавших БАД, по разработанной нами анкете.

Анализ результатов анкетирования показал, что БАДы приобретают преимущественно женщины среднего возраста (30-40 лет). Причем большинство респондентов или редко покупает БАДы, или делали это впервые при анкетировании. Но, несмотря на то, что большинство покупателей получают информацию о БАД из СМИ (31%), врачи все же рекомендуют использовать БАДы в большинстве случаев (58%).

Удовлетворены эффектом от приема БАДов 46% респондентов, почти столько же, сколько недовольны полученным результатом от применения (40%). При применении БАДов 56% покупателей следуют рекомендациям по применению. Но большинство респондентов отказались бы от применения БАДов, если бы знали о том, что данные средства не подлежат обязательной стандартизации.

В качестве объектов исследования для проведения хроматографического анализа нами были выбраны БАД, которые по данным наших исследований пользуются наибольшим спросом: «Турбослим-ночь» капсулы №30, «Фитолакс» таблетки №40 и «Черника форте» таблетки №50. Учитывая состав основных растительных компонентов выбранных БАД («Турбослим-ночь» содержит экстракт гарцинии, экстракт сенны, экстракт мелиссы, экстракт фенхеля, хитозан; «Фитолакс» – экстракт сенны, плоды абрикоса, лист подорожника, плоды укропа; «Черника форте» – экстракт черники, витамины и цинк) были определены основные группы БАВ, идентифицировать которые предложено в дальнейшем при стандартизации. Так, в капсулах «Турбослим-ночь» проводили определение флавоноидов и антраценпроизводных, в таблетках «Фитолакс» – гидроксикоричных кислот и антраценпроизводных, в таблетках «Черника форте» – антоцианов.

При проведении анализа использовали методические подходы к контролю качества растительных субстанций, рекомендованные Европейской и Российской фармакопеями [4, 5]. Для идентификации БАВ рекомендуют использовать ТСХ, как наиболее экспрессный, достоверный и доступный метод хроматографического анализы.

С учетом рекомендаций литературы [6] нами были выбраны следующие условия хроматографирования: флавоноиды (в т.ч. антоцианы) – система: н-бутонол-уксусная кислота ледяная-вода (4:1:5), проявитель 1% спиртовый раствор *алюминия хлорида Р*; гидроксикоричные кислоты – система: 15% уксусная кислота, проявитель УФ-свет до и после обработки парами *аммиака Р*; антраценпроизводные – система: этилацетат – метанол – вода (100:17:13), проявитель 5% спиртовый раствор *калия гидроксида Р.* В качестве референс-образцов использовали стандарты (РСО) кверцетина, рутина, гиперозида, хлорогеновой и кофейной кислот, мальвидина и франгуло-эмодина.

При ТСХ-анализе флавоноидов в капсулах «Турбослим-ночь» на пластинке было обнаружено 3 пятна желто-зеленого цвета, 2 из которых были идентифицированы как гиперозид (R_f= 0,58) и кверцетин (R_f=0,86). Фенолкарбоновые кислоты в таблетках «Фитолакс» проявлялись на пластинке в виде пятен с голубой флуоресценцией, которая усиливалась после обработки парами аммиака. Было обнаружено 4 пятна, 2 из которых находились на уровне референс-образцов и имели значения R_f=0,64 и 0,81, что позволило идентифицировать их как хлорогеновую и кофейную кислоты соответственно. Обнаружение антоцианов в таблетках «Черника форте» дало возможность установить наличие пятен 2 веществ (R_f=0,48 и 0,59), одно из которых (R_f=0,48) было нами идентифицировано как мальвидин. В таблетках «Фитолакс» методом ТСХ идентифицировано 5 пятен антраценпроизводных, а в капсулах «Турбослим-ночь» – 3 пятна соответственно. Причем в обеих образцах идентифицированы пятна, которые имели R_f=0,93, равное франгуло-эмодину.

Выводы

Изучен спрос населения на БАД методом анкетирования и анализа объема реализации. Проведено изучение качественного состава отдельных групп БАВ в БАД – объектах исследования. Для идентификации использовали общепринятый и известный метод – тонкослойную хроматографию – пригодный для целей фитохимического анализа. Полученные данные дают возможность рекомендовать ввести в НД определение соответствующей группы БАВ методом ТСХ в БАД в качестве параметра стандартизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апанасенко, Г. А. Книга о здоровье / Г. А. Апанасенко. – К.: Медкнига, 2007. – 131 с.

2. Пилат, Т. Л. Биологические добавки к пище / Т. Л. Пилат, А. А. Иванов. – М.: Новая книга, 2002. – 710 с.

Постановление Правительства РФ от 01.12.2009 № 982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии». – Режим доступа : http:// www. base. garant.ru

European pharmacopoeia. –7rd ed.– Strasbourg: Council of Europe, 2009. – P. 1777.

Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIII изд., Т. 3. – М., 2015. – 1294 с. – Режим доступа : http: // 193.232.7.120 / feml / clinical_ref / pharmacopoeia_3.

Георгиевский, В. П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В. П. Георгиевский, Н. Ф. Комиссаренко, С. Е. Дмитрук. – Новосибирск : Наука, 1990. – 333 с.

SUMMARY

USING THE THIN LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE ASSAY OF DIETARY SUPPLEMENTS

Ternynko T.M., a pupil of class 11-B

Secondary school №197 with profound study of natural science cycle of the Central District of St. Petersburg; 29a, Furshtatskaya St., St. Petersburg, 91123, Russian Federation

The analysis of the demand for dietary supplements in separately taken pharmacy network using questionnaires and studying sales was carried out. Shown the possibility of using thin layer chromatography for the quality control of dietary supplements.

Keywords: dietary supplements, thin layer hromatorafiya, flavonoids, anthracene derivatives, hydroxycinnamic acid.

REFERENCES

1. Apanasenko, G.A. Book of Health, Kiev: Medkniga, 2007. 131 p.

2. Pilate, T.L. Dietary supplements, Moscow: A new book, 2002. 710 p.

3. Government Decree of 01.12.2009 № 982 “On approval of a single list of products subject to mandatory certification, and a single list of products, conformity assessment which takes the form of acceptance of the declaration of conformity.” – Mode of access: http: // www. base.garant.ru

4. European pharmacopoeia, 7rd ed., Strasbourg: Council of Europe, 2009. P. 1777.

5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – XIII ed., T. 3. – Moscow, 2015. – 1294 p. – Mode of access: http: // 193.232.7.120 / feml / clinical_ref / pharmacopoeia_3.

6. Georgievskiy, V.P. Biologically active substances of medicinal plants, Novosibirsk: Nauka, 1990. 333 p.

АННУЛИРОВАНИЕ ПАТЕНТОВ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ – НОВЫЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ?

Лалаев Б.Ю., магистрант 1-го года обучения
Руководитель – Саченко А.Л., к.ю.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный педагогический университет
им. А.И. Герцена, юридический факультет
191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки д. 48

E-mail: lalaevb80@mail.ru

Ключевые слова: *абакавир, сульфат, гемисульфат, дезлоратадина гемисульфат, клопедогрела гидросульфат.*

Проведен детальный анализ статьи Физико-химические, терминологические и этические аспекты патентования субстанции и лекарственных форм абакавира сульфата / М. С. Гойзман, Т. Э. Балаянц, А. А. Камалова // Химико-фармацевтический журнал: Ежемес. науч.-техн. и произв. журн. – 2015. – т. 49, № 1. – С. 48-55. [1], написанной в поддержку возражений, поданных на рассмотрение в Палату по патентным спорам для приостановления действия Евразийского патента ЕА 001809 [2] на территории Российской Федерации.

Одной из важнейших задач «Стратегии развития Российской фармацевтической промышленности на период до 2020 года» («Фарма-2020») является развитие производства отечественных субстанций и лекарственных препаратов, в том числе, препаратов, имеющих патентную защиту.

В Евразийском патенте 001809 «Гемисульфат карбоциклического нуклеозида и его применение при лечении вирусных инфекций» от 17.05.1997. подробным образом расписаны методы получения субстанции гемисульфата абакавира и показаны его приемлемые для производства таблеток технологические свойства, такие как сыпучесть, прессуемость, отсутствие к агломерации и другие, позволяющие получать лекарственную форму таблетки методом прямого прессования.

Однако, несмотря на действие указанного патента на территории Российской Федерации в течении более чем 15 лет, после выхода в свет стратегии «Фарма-2020», его потребовалось аннулировать.

10 Февраля 2015 года Федеральное агентство по интеллектуальной собственности (Роспатент) вынес решение о приостановке действия патента на территории Российской Федерации. Данное решение Роспатент вынес по результатам рассмотрения возражения ОАО «Фармаситнтез» от 27.12.2013 против действия на территории Российской Федерации Евразийского патента на изобретение ЕА 001809.

В январе 2015 года в Химико-Фармацевтическом журнале выходит статья «Физико-химические, терминологические и этические аспекты патентования субстанции и лекарственных форм абакавира сульфат». Авторами данной статьи являются 12 уважаемых ученых: М.С. Гойзман, Т.Э. Балаянц, А.А. Камалова, А.О. Попова, А.А. Корлюков, К.Ю. Супоницкий, А.С. Трифиленков, С.Х. Папикян, Н.Л. Шимановский, С.А. Зайцев, А.С. Берлянд, Е.В. Дегтерев, представляющие 8 научно-исследовательских и образовательных организаций: ООО «Технология лекарств», УРАН «Институт элементорганической химии», ЗАО «Исследовательский институт химического разнообразия», ГБОУ СПО Медицинский колледж №1 Департамента здравоохранения Москвы, ГБОУ СПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ЗАО «Инфарма», Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, ООО «Фолиум».

Основной посыл статьи, обозначенный авторами в ее заключении, то, что патент ЕА 001809, является действующим (на дату выхода статьи, январь 2015 г.), хотя не известны лекарственные формы, в состав которых в качестве АФС входил бы, пусть формально, именно гемисульфат абакавира и то, что патент препятствует производству дженериковых препаратов и надеются на его аннулирование.

Авторы статьи утверждают, что в Евразийском патенте ЕА 001809 проведена замена верного химического названия патентуемого вещества на ошибочное синонимическое название, при этом в формулу изобретения, наряду с лишенной новизны информацией о свойствах патентуемого вещества, были введены противоречивые и не вполне достоверные сведения, не имеющие отношения к объекту патентования. При этом, авторы считают, что такой подход к продлению срока правовой охраны вещества, применяемого как активная фармацевтическая субстанция (АФС), не допустима не только с научной, но и с этической точки зрения.

А теперь попробуем по порядку проанализировать статью и вопрос о приостановке действия патента ЕА 001809 на территории РФ.

Вновь обратимся к стратегии «Фарма 2020». На странице 49 [3] представлена таблица 7.1 «Перечень МНН лекарственных средств, не производящихся на территории Российской Федерации». Строчку номер 1 занимает препарат для лечения ВИЧ – абакавир. Таким образом, можно утверждать, что уже в 2009 году государством поставлена задача – наладить производства абакавира в Российской Федерации, однако на то время препарат был защищен патентом на изобретение ЕА 001809. В таком случае возможны два варианта. Первый – в соответствии со статьей 1360 ГК РФ «Правительство Российской Федерации имеет право в интересах обороны и безопасностиразрешить использование изобретерния, полезной модели или промышленного образца без согласия патентообладателяс уведомлением его об этом в кротчайший срок и с выплатой ему соразмерной компенсации» и второй вариант – аннулировать патент, доказав отсутствие его патентоспособности.

Как мы уже знаем из истории вопроса, выбран был более доступный с точки зрения материальных затрат второй вариант. При этом незадолго до рассмотрения возражения в Палате по патентным спорам, в свет выходит статья, основной задачей которой – указать на «явные» недостатки патента.

Каковы же эти недостатки, по мнению авторов.

Авторы статьи утверждают, что термин гемисульфат, используемый в патенте ЕА 001809 некорректен и, вероятно, описывает моноэфиры серной кислоты. Так же приводятся другие примеры использования частицы *геми-*, например, для обозначения моноэфиров дикарбоновых кислот.

Обратившись к литературным данным, можно обнаружить, что частица *геми-*, в случае с неорганическими кислотами, например, серной, однозначно обозначают соли, образованные органическими основаниями и серной кислотой в соотношении 2:1 и являются, как правило, синонимом термина сульфат, имеющего более частое использование и рекомендованное международным союзом чистой и прикладной химии (IUPAC). Хотя в случае с абакавиром, имеющим несколько основных центров название (1S,4R)-цис-4-(2-амино(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил)-2-циклопентен-1-метанола сульфат также не является корректным, т.к. теоретически возможны и реакции, затрагивающие два основных центра, а следовательно более точно описывает структуру название бис[(1S,4R)-цис-4-(2-амино(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил)-2-цикло-пентен-1-метанола] сульфат. Несмотря на эти рекомендации, термин гемисульфат вполне часто используется, особенно в названиях лекарственных препаратов, например в названии, широко применяемого в медицинской практике лекарственного препарата – блокатора Н1-гистаминовых рецепторов – дезлоратадина гемисульфата. Еще одним примером является стрихнина гемисульфат (CAS 60-41-3). Причем, следует отметить, что указанные соли образованы основаниями дезлоратадина и стрихнина, не имеющие гидроксильных групп и не способные образовывать моноэфиры.

Однозначно строение гемисульфата абакавира доказывано в статье «Кристаллическая структура гемисульфата абакавира: нуклеозидный аналог ингибитора обратной транскриптазы» (Джерри П. Ясински, Рей Дж. Бутчер, Х.С. Ятираян, Л. Маллеша К.Н. Мохана, Б. Нараяна) [4]. Хотелось бы подчеркнуть, что авторы называют вещество именно гемисульфатом и методом рентгеноструктурного анализа доказывают однозначно описывают гемисульфата абакавира ионной формой $[C_{14}H_{19}N_6O+]_2SO_4^{2-}$, что полностью опровергает предположения о возможной структуре в виде моноэфиров серной кислоты.

2. В рассматриваемой статье говорится о том, что возможность применения гемисульфата (сульфата) абакавира в качестве АФС раскрыта в европейской заявке ЕР 434450 [5], авторы которой указывают в качестве фармацевтически приемлемых солей, например, соли, образованные абакавиром с серной кислотой. Проведя подробный анализ заявки ЕР 434450, которую авторы статьи противопоставляют патенту ЕА 001809, можно сделать вывод, что в ней полностью отсутствуют данные по методам получения солей абакавира с серной кислотой, в том числе абакавира сульфата (гемисульфата), абакавира гидросульфата (моносульфата) и отсутствуют данные о возможном применении солей с серной кислотой в качестве АФС, и лишь говорится о возможном образовании солей с серной кислотой. При этом, авторы, рассматриваемой статьи ошибочно считаю все фармацевтически приемлемые соли за АФС, подходящие для производства готовой лекарственной формы, например, таблеток. Из литературы известно, что фармацевтически приемлемыми солями являются соли, обладающие аналогичной фармакологической (биологической) активностью, что и основание (в нашем случае абакавир) из которого они образованы, т.е. в которых противоион не изменяет фармакологическую активность. Таким образом, термин «фармацевтически приемлемая соль», никак не описывает и не учитывает технологические свойства субстанции, т.к. введение разных противоионов способно оказывать существенное влияние на технологические свойства субстанции (прессуемость, сыпучесть, гигроскопичность и др.).

Вот какое определение дают авторы патента 2194696 «Производные 1.2,3,4-тетрагидронафталина, способы их получения, фармацевтическая композиция на их основе и способ лечения». «Фармацевтически приемлемые соли или комплексы" относится к солям или комплексам, которые сохраняют заданную биологическую активность вышеприведенных соединений и проявляют минимальный нежелательный токсикологический эффект или совсем его не проявляют. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются этим, соли присоединения неорганических кислот (например, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты и т.п.) и соли, образованные с органическими кислотами, такими как фумаровая кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота. (http://www.findpatent.ru/patent/224/2241707.html).

Таким образом, из заявки ЕР 0434450 не следует возможность применения абакавира гемисульфата (сульфата) в качестве субстанции с приемлемыми для производства готовой лекарственной формы (таблетки) технологическими свойствами. Это стало известно только из патента ЕА 001809.

3. В рассматриваемой статье безосновательно указывают на то, что единственный вариант фармацевтически приемлемой соли абакавира является именно средняя соль, т.е. сульфат (гемисульфат), т.к. кислая соль – гидросульфат (моносульфат) абакавира использоваться в качестве АФС не может, в виду того, что анион HSO_4^- является сильной кислотой, что делает данное соединение фармацевтически неприемлемым. Известны АФС, использующиеся для производства лекарственного препарата и являющейся кислыми солями – гидросульфатами, например, широко использующийся в медицинской практике антиагрегант – клопедогрела гидросульфат (CAS 135046-48-9).

В заключение, хотелось бы привести слова Б. Робинсона [6] «установление системы патентной защиты приводит к положительным последствиям для общества в целом, награждая изобретателя за его мастерство и труд, такая система способствует развитию знаний и технологий»

Выводы

Таким образом, вопросы приостановления действия патентов на лекарственные средства, безусловно, актуальны и востребованы, в связи с низким уровнем отечественной фармацевтической промышленности и научно-исследовательской деятельности, однако поспешные и необдуманные действия, направленные на аннулирования действующих патентов, вряд ли в итоге приведут к развитию отечественной фармацевтической промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Физико-химические, терминологические и этические аспекты патентования субстанции и лекарственных форм абакавира сульфата / М. С. Гойзман, Т. Э. Балаянц, А. А. Камалова // Химико-фармацевтический журнал: Ежемес. науч.-техн. и произв. журн. – 2015. – т. 49, № 1. – С. 48-55

2. А. К. Броуди, М. Ф. Джоунз, Д. Ф. Сигер, К. Д. Уоллис, Евразийский патент ЕА 001809

3. Приказ Минпромторга РФ от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года»

4. J.P. Jasinski, R.J. Butcher, H.S. Yathirajan, et al., J. Chem. Crystallogr., 39 (12), 864-869. 2009.

5. S. M. Daluge, European Patent 434450

6. B. Robinson. J. Science as Intellectual Property. New York, 1984. P. 15

SUMMARY

CANCELLATION OF PATENTS FOR PHARMACEUTICALS – A NEW WAY OF DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL INDUSTRY?

Lalaev B.Yu. – undergraduate student of the 1st year of study

Saint-Petersburg State Pedagogical University. A. I. Herzen, faculty of law

191186, Saint-Petersburg, Moika river, 48

Detailed analysis of article Physical-chemical, terminology and ethical considerations in the patenting of substances and dosage forms of abacavir sulfate / M. S. Housman, T. E. Blanc, Kamalova A. A. // Chemical-

Pharmaceutial journal: Monthly. scientific.-tech. and prod. Phys. – 2015. – vol. 49, No. 1. – P. 48-55., written in support of objection, filed with the Chamber of patent disputes for suspension of validity of the Eurasian patent EA 001809 on the territory of the Russian Federation.

Keywords: abacavir sulfate, hemisulfate, the desloratadine of hemisulfate, clopidogrel the hydrosulfate

REFERENCES

1. Physical-chemical, terminology and ethical considerations in the patenting of substances and dosage forms of abacavir sulfate / M. S. Housman, T. E. Blanc, Kamalova A. A. // Chemical-Pharmaceutial journal: Monthly. scientific.-tech. and prod. Phys. – 2015. – vol. 49, No. 1. – P. 48-55

2. A. K. Brody, M. F. Jones, F. D. Seeger, K. D. Wallace, the Eurasian patent EA 001809

3. Order of the Ministry of industry and trade of the Russian Federation from 23.10.2009 №965 «On approval of the Strategy of development of pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period till 2020»

4. J.P. Jasinski, R.J. Butcher, H.S. Yathirajan, et al., J. Chem. Crystallogr., 39 (12), 864-869. 2009.

5. S. M. Daluge, European Patent 434450

6. B. Robinson. J. Science as Intellectual Property. New York, 1984. P. 15

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Агаева А.А. 375
Агбади Коджо Раймонд 377
Азизова Л.М. 555
Акамова А.В. 766
Александрина Н.А. 934
Александрова Н.В. 379
Алексеев К.В. 186
Алешникова К.Ю. 769
Алиева Э.С. 382
Алимова У.С. 384
Аманкельдина А.А. 482
Ананян А.Ю. 221
Андреева Е.А. 188
Андреенко А.А. 191
Андриянова А.Ю. 331
Апенкина Т.В. 555
Артеменко М.Р. 193
Астахова А.С. 922
Афанасьев А.А. 619
Афонина Д.А. 771
Афтеньева О.А. 196, 305
Ахмедова Д.Т. 551
Аянов А.А. 386

Б

Бабич А.Г. 333
Багаев И.А. 509
Багнюкова А.В. 335
Баймухаметов Е.Р. 386
Балашова Н.Н. 558, 683
Баранова А.А. 199
Барановский А.Е. 202
Барахтенко И.В. 585
Баринова И.Ш. 204
Баринов Д.В. 125
Башкирова А.А. 172
Безверхняя Е.А. 388
Бейфус Е.С. 391
Бекежан М. 626
Бекежан М.Ж. 738
Бекешева К.Б. 125
Беликова Н.С. 393
Белых М.А. 560
Белякова В.В. 947
Бергалиев А.М. 563
Бердиев Б.М. 467
Бердюкова О.Д. 565
Беркенов А.К. 394
Блатов Р.М. 774, 858
Бобрецова А.В. 90
Боков Д.О. 567
Болатов А.К. 570
Большакова М.В. 776
Бочарова К.А. 572
Бразовская Е.Ю. 207
Братишко К.А. 572
Бригадирова А.А. 120
Бригас Е.Р. 398
Бузина В.А. 172
Бузмакова Н.А. 126
Булутбаева Г.А. 401
Бурлуцкая А.А. 593

В

Ваапова С.Р. 199
Варанкина О.Н. 210
Васенина О.Н. 624
Василова Р.А. 917
Васильева А.А. 749
Васильев В.А. 922
Вдовиченко И.В. 521
Вершинин А.А. 337
Виноградова В.А. 953
Витвинова А.В. 128
Вовк Д.А. 922
Волчкова М.В. 340
Воронина Т.А. 343
Воронкова Е.А. 153
Ворфоломеева В.В. 92
Выборнова Ю.А. 619
Высоцкая А.А. 609
Вьюгина И.М. 779

Г

Гайдукова К.А. 575
Галашева С.Н. 162
Галеева Ж.В. 579
Ганеева Я.Р. 404
Гендугов Т.А. 95
Генералова Ю.Э. 581
Глебовская Е.А. 919
Гнутов П.А. 956
Голигузова Е.Н. 614

Головачева Т. В. 406
Голубева А.Ю. 408
Горошко А.М. 926
Гредягина Л.С. 131
Григорьева Т.А. 97
Гринченко Н.А. 949
Гришина А.В. 584
Губарева Т.Б. 781
Губова А.В. 783
Гуляев Д.К. 729
Гунченко В.И. 215
Гуреев М.А. 97
Гурова В.В. 585, 665
Гусев К.А. 922

Д
Давыденко А.А. 100
Данилов Л.Г. 922
Дашкевич П.Д. 459
Дворцова В.Ю. 345, 411
Демиденок Д.А. 786
Джамалова Г. 788
Должко Д.В. 134
Драчук В.М. 926
Дроздов М.А. 202
Дружининская О.В. 414

Е
Егоров Д.М. 136
Елекен Г.К. 417
Елистратова Е.С. 103
Ергина Ю.Л. 218
Есенов Е.С. 929
Ефремова К.Г. 791

Ж
Жалилов Ф.С. 587
Жанедилов А.О. 418
Желудков Е.В. 585
Жиляева В.В. 379
Жолдасова С.С. 421

З
Забоева А.Н. 590, 729
Загорулько Е.Ю. 423
Зайцев С.А. 425
Заливская А.В. 427
Зашихина Н.Н. 221
Зенкова Е.А. 593
Зефиров Н.А. 106
Золотухин А.С. 794

И
Иванова А.В. 932
Иванов А.С. 797
Иванов К.Я. 224
Иванов Н.А. 430
Ивашко В.В. 596
Икрамова М.Ш. 598
Илхамова Н.Б. 433
Ильичев Е.А. 601
Ильющиц В.В. 226
Исламова Г.Н. 436

К
Кавас А.С. 942
Калина С.А. 172
Калинина Д.С. 229
Калыкова А.С. 125
Караваева Т.В. 696
Каримова А.А. 799
Карякин В.Б. 232
Кассу Е.М. 439
Касымбаев А.А. 570
Качалов А.К. 442
Качкина М.А. 604
Квасова А.О. 607
Кедало В.А. 444
Кергенцев А.А. 609
Киекбаева Л.Н. 612
Кирилюк А.А. 802
Кичаева Н.А. 901
Клочков В.Г. 235
Клочко Е.А. 348
Клюкин А.С. 139
Ковалева А.И. 92
Ковач А.С. 807
Кожемяко Е.С. 614
Козыкеева Р.А. 617, 646
Колесникова А.В. 237
Кондратьева С.А. 809
Конорев В.В. 619
Константинова Е.К. 239
Кораблина Д.Д. 142
Королева А.А. 242
Королёва А.А. 244
Короткова Л.В. 445
Котик А.В. 812
Кошевенко А.С. 146
Крамаренко П.С. 448
Краснова А.П. 934
Краснова М.В. 622
Красовицкая И.А. 351

Кривощеков С.В. 631
Криштопина А.С. 450
Кропанева Е.К. 624
Крысько М.В. 704
Крюков К.А. 247
Кудайберген М. 570, 626
Кудайбергенова М.К. 612
Кудинов М.А. 651
Кузнецова И.В. 106
Куклина А.К. 624
Кукушкина Е.А. 149
Куликова О.А. 937
Кумарова А.К. 500
Курашова А.И. 452
Курбанова А.А. 628
Курдюков Е.Е. 555
Курманов А.Д. 572
Кутлушина А.У. 377
Кутькина Д.Н. 150
Куц А.Г. 631
Кучерова А.А. 249

Л

Лаврикова Е.Д. 382
Лаевская Н.И. 634
Лазарева Л.В. 601
Лалаев Б.Ю. 963
Лебедькова А.А. 636
Леонова К.Д. 814
Лесонен А.С. 817
Литвинова Д.А. 455
Лубчук М.В. 353
Луканов М.М. 457
Лунева Н.М. 253
Лякишев Е.Ю. 459
Лялина Т.А. 256

М

Макарова А.С. 109
Максименкова К.И. 638
Мальцева Я.А. 641
Малявина П.А. 464
Маматова (Холмурзаева) С.Г. 643
Мамекова А.А. 617, 646
Марголин В.В. 934
Мартюшева И.А. 820
Мастихина Ю.А. 607
Махатова Б.Г. 649
Махсудов К.С. 467
Меликсетян А.А. 940
Мельник А.Р. 470
Мельникова Я.В. 259
Мендикулова А.С. 473
Мизюлина Т.Э. 474
Минеева Д.Д. 651
Мироньчева Н.В. 476
Миррахимова Т.А. 653
Молчанова Ю.Н. 656
Монич Е.В. 320
Морковина Я.В. 659, 696
Морозова П.В. 957
Морозова Ю.В. 661
Мустафа Эль-Тейб М.М. 663
Мухина Н.В. 865
Мухтаров Т.А. 665
Мырзагелдиева Р.Б. 646

Н

Найденова А.С. 262
Накарякова Н.И. 478
Нгуен Тхи Нган 666
Нгуен Тхи Хай Иен 669
Нетеса О.А. 382
Нечаева Г.А. 672
Новикова Д.В. 266
Новикова Е.К. 480
Новикова Я.А. 675
Нуратдинова Ф.Н. 738
Нургалиев Ж. 570
Нуридуллаева К.Н. 678
Нускабаева А.Б. 482

О

Оборотистова М.А. 824
Овсянникова Л.Н. 153
Окоряк Ю.О. 904
Омельянова А.П. 268
Омирбаева А.Е. 646
Орехова А.Д. 907
Орлов Е.С. 913
Орлов И.Е. 273
Осама Абузаид Мохамед Нур Ахмед 826
Осипенко А.А. 485

П

Пантелеева А.А. 276
Пац К.М. 681, 751
Пелюшкевич А.В. 488
Петрова В.А. 279
Петручок Т.И. 103
Пивоварова Н.С. 491
Пикулина Ю.А. 106
Пилипчук Ю.П. 283

Пирогова С.А. 172
Пластун В.О. 686
Полянских Л.С. 558, 683
Поминова Л.В. 959
Порохня Е.А. 494
Порфирьева Н.Н. 156
Приходько В.В. 686
Протасевич М.А. 498

Р

Радько С.В. 688
Раик С.В. 159
Рак Е.С. 286
Раснер Е.М. 831
Рахманов А.У. 500
Регеза И.А. 690
Решеткина Д.А. 503
Ровкина К.И. 452
Рогозовец Е.А. 942
Румянцева М.С. 833
Рыбников А.О. 505
Рыкова А.В. 288
Рябова О.Ю. 508

С

Савицкий Н.И. 357
Савичева М.Д. 509
Сазанова К.Н. 910
Саидалимов М.М. 500
Саидкаримова Н.Б. 691
Саламатин А.А. 109
Салихов Д.А. 696
Самарина А.В. 494
Сангинова Н.С. 693
Сафаров Э.Ф. 932
Сахабеев Р.Г. 511
Свиридова О.Я. 292
Седёлкина Т.М. 165
Селютина Ю.С. 362
Семенова Ю.В. 696
Сенина А.С. 167
Сибирева А.Д. 937
Сигарева Л. П. 972
Сигарева Л.П. 365, 367
Сидорова М.В. 165
Сидоров К.О. 836
Силаева Д.С. 170
Синяпко Е.В. 370
Сипкина Н.Ю. 699
Сиротенко В.С. 575
Скибенко Д.И. 922
Склянкина А.А. 701
Скрыпова А.А. 514
Слезко И.П. 572
Слустовская Ю.В. 704
Смагул К.Н. 401
Сметова Г. 858
Смирнова Т.Э. 244
Снитко П.Ф. 295
Соболева Н.Г. 839
Содиков Б.Р. 297
Соловьева А.В. 300
Соломенникова М.Ю. 516
Софьина В.В. 303
Стапель Е.Р. 843
Стебунов Ю.В. 196, 305
Степанова Е.С. 707
Стрелкова А.Н. 308
Стрелков С.В. 845
Суина И.О. 710
Султанбеков А.А. 847, 853
Суханова А.С. 310
Сыдыков С.Б. 858
Сысоев Ю.И. 712

Т

Тарадейко Т.И. 162, 165, 175
Тарасова Ю.В. 672
Терентьева О.А. 518
Терехов Р.П. 112
Терещенко С.В. 717
Тернинко Т.М. 960
Теслев А.А. 548
Тимофеева Т.А. 862
Титова А.В. 314
Титович И.А. 720
Толстова А.П. 656
Топоров А.А. 865
Трашкова Т.М. 317
Трегубова А.С. 372
Трошина В.А. 199
Трут С.Н. 722
Тукова А.Б. 150
Тултаева Б.С. 626
Турманидзе Г.Н. 922
Турсунбекова Ж.Т. 651
Тютенов Т. 870, 873

У

Убайдуллаева Х.А. 116
Умарова Г.К. 726

Умурзахова Г.Ж. 944
Урсу И.Ф. 521

Ф
Фарыгина Е.А. 525
Филиппова Н.И. 175, 528
Филиппова П.В. 179
Фитисова А.И. 875

Х
Хакимова Э.И. 878
Халилова С.В. 118
Халимова А.А. 881
Хамедова Ф.С. 884
Хафизова Г.Ф. 590, 729
Ходжаева И.А. 731
Ходжиакбарова Ш.Т. 530
Хренова П.П. 922
Худойкина С.В. 734

Ц
Цветкова З.Е. 533

Ч
Чачин Д. 480
Чернов Н.М. 139, 179
Чернышкова А.А. 887
Чернявская Е.Ф. 320
Черняков Д.Д. 323
Чистякова Е.Ю. 736
Чувина Н.А. 604

Ш
Шадрин А.А. 448, 535
Шаекенова А. 626
Шаекенова А.Б. 738
Шарипова И.Ш. 539
Шарипов А.Т. 740
Шевцова С.Г. 743
Шевчук С.В. 746
Шелихова Е.А. 545
Шипунов Г.А. 106
Широхвостов А.Н. 548
Шитикова В.О. 749
Шодиева Н.Б. 551

Щ
Щукина А.В. 516

Э
Эрдни-Гаряев С.Э. 751

Ю
Юнусходжаева Х.Г. 754
Юраков А.М. 182
Юсова А.С. 585
Юсупов Р.Д. 751
Юшина А.Д. 751
Юшкова А.А. 756

Я
Яналиева Л.Р. 120
Янушевская А.В. 890
Ясинская Л.Е. 892, 895
Яштубаева А.Д. 326

B
Bahlol M.M. 897
Benmoussa H. 760

M
Maksudova F.Kh. 461
Moiseyenko T.M. 760

N
Nevmerzhitskiy V.V. 760

S
Sarnai Sukhbaatar 762

Оглавление

СЕКЦИЯ 1. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 90

РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ «ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В ПРОДУКТАХ»
Бобрецова А.В., студ. 3 курса 90

КОНСЕНСУСНЫЙ ПОИСК IN SILICO ИНГИБИТОРОВ РЕАКЦИИ МАЙЯРА
Ворфоломеева В.В., соискатель, Ковалева А.И., интерн 92

ПОИСК ВЕЩЕСТВ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ
Гендугов Т.А., асп. 1 курса обучения 95

СТРУКТУРНАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ЗАМЕЩЕННОГО ИЗОИНДОЛИНОНА С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Григорьева Т.А., асп. 4 года обучения, Гуреев М.А., асп. 4 года обучения 97

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОТЕРАПИИ
Давыденко А.А., асп. 3 года обучения 100

КОМПЬЮТЕРНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ
Елистратова Е.С., Петручок Т.И., студ. 1 курса 103

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ СООТНОШЕНИЙ «СТРУКТУРА – ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ» ДЛЯ АНАЛОГОВ ТУБУЛОКЛАСТИНА МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
Кузнецова И.В., студ. 5 курса, Шипунов Г.А., студ. 4 курса, Пикулина Ю.А., студ. 3 курса, Зефиров Н.А., мл. науч. сотр. 106

ЭКСТРАКЦИЯ ИЗ ПОЛИДИСПЕРСНОГО СЫРЬЯ: МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССА
Саламатин А.А., асп. 3 года обучения; Макарова А.С., асп. 4 года обучения 109

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ПУТЬ РАЗРАБОТКИ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА БАЗЕ ФЛАВОНОИДОВ
Терехов Р.П., студ. 4 курса. 112

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ НАСТОЙКИ ИЗ СМЕСИ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО
Убайдуллаева Х.А., ассистент-соискатель. 116

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЖИДКОСТНОЙ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ В ПРОГРАММЕ БИОЭВРИКА
Халилова С.В., студ. 4 курса 118

ФАРМАКОФОРНЫЙ ПОИСК РАЗРЫВАТЕЛЕЙ СШИВОК ГЛИКИРОВАННЫХ БЕЛКОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА
Яналиева Л.Р., студ. 6 курса; Бригадирова А.А., асп. 2 года обучения 120

СЕКЦИЯ 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ 125

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ АДДУКТОВ ИОДА
Бекешева К.Б., PhD докторант 2-года обучения, Калыкова А.С., Баринов Д.В. 125

СИНТЕЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ 13-(N-АРИЛАМИНОКАРБОНИЛ)-9-МЕТИЛ-11-ТИОКСО-8-ОКСА-10,12-ДИАЗАТРИЦИКЛО[7.3.1.$0^{2,7}$]ТРИДЕКА-2,4,6-ТРИЕНОВ
Бузмакова Н.А., асп. 3 года обучения. 126

СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4-(3Н)-ОНОВ
Витвинова А.В., студ. 4 курса. 128

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2 ТИОЛОВ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Гредягина Л.С., студ.5 курса. 131

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЗА СЧЕТ ВКЛЮЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА
Должко Д.В., студ. 2 курса 134

НОВАЯ МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ТИОАЗОЛЬНЫХ СТРУКТУР
Егоров Д.М., асп. 2 года обучения 136

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 3-[2-(4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН-3-ИЛ)ВИНИЛ] АКРИЛОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ
Клюкин А.С., студ. 3 курса; Чернов Н.М., асп. 3 года обучения. 139

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИНА: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ
Кораблина Д.Д., асп. 1 года обучения 142

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАДИАЗОЛА, ИЗУЧЕНИЕ ИХ СТРОЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
Кошевенко А.С., асп. 2 года обучения 146

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4-(3Н)-ОНОВ
Кукушкина Е.А., студ. 4 курса 149

N-АЦИЛИРОВАНИЕ БЕНЗИЛАМИНА ЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
Кутькина Д.Н., асп. 1 года обучения; Тукова А.Б., студ. 4 курса. 150

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 1,3-ОКСАЗИН-6-ОНОВ С ГУАНИДИН ГИДРОХЛОРИДОМ
Овсянникова Л.Н., асп. 4 года обучения, Воронкова Е.А., студ.4 курса. 153

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИКОМПЛЕКСНОГО НОСИТЕЛЯ НА ОСНОВЕ EUDRAGIT RL/L100
Порфирьева Н.Н., студ. 5 курса 156

СИНТЕЗ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАТИОННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА
Раик С.В., студ. 3 курса 159

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА КАТАЛИЗАТОРА НА РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИИ АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АКРИЛАМИДОМ В ДИОКСАНЕ
Тарадейко Т.И., асп. 2 года обучения; Галашева С.Н., студ. 4 курса. 162

ОСОБЕННОСТИ КАТАЛИЗА РЕАКЦИИ АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АКРИЛАМИДОМ В ВОДЕ
Тарадейко Т.И., асп. 2 года обучения; Седёлкина Т.М., магистр, 1 год обучения;
Сидорова М.В., студ. 4 курса 165

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДРАЗОНОВ
Сенина А.С., аспирантка 2 года обучения 167

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ОКСАЗИНОВ
Силаева Д.С., асп. 1 года обучения 170

СИНТЕЗ НОВЫХ N-(ФЕНИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ – ПОЕТНЦИАЛЬНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ
Соколов А.А., асп. 4 года обучения, Бузина В.А., магистрант 1 года, Калина С.А., магистрант 1 года,
Пирогова С.А., магистрант 1 года, Башкирова А.А., магистрант 1 года 172

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМЕРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТКАХ
Филиппова Н.И., аспирант 2 года обучения; Тарадейко Т.И., аспирант 2 года обучения. 175

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛ-2-(2-ОКСО-2Н-ХРОМЕН-3-ИЛ)-6Н-1,3-ОКСАЗИН-6-ОНА
Филиппова П.В., студ. 3 курса ФПТЛ; Чернов Н.М., асп. 3 года обучения 179

РЕАКЦИИ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИ-4-ОКСОПИРИМИДИН-5-КАРБАЛЬДЕГИДОВ С НЕКОТОРЫМИ N-НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ
Юраков А.М., студент 4 курса 182

СЕКЦИЯ 3. ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В БИОТЕХНОЛОГИИ 186

РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ГРИБА-ПРОДУЦЕНТА A. NIGER С ЦЕЛЬЮ УВЕЛИЧЕНИЯ СИНТЕЗА ЦЕЛЕВОГО ПРОДУКТА ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ
Алексеев К.В., аспирант 4-го года обучения 186

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ДЕФЕНСИНА КРЫСЫ RNP-1 ИЗ ЛЕЙКОЦИТОВ КРЫСЫ, ПОЛУЧЕНИЕ К НИМ ПОЛУКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ
Андреева Е.А., студ. 4 года обучения. 188

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА НА БИОСИНТЕЗ ИМБРИЦИНА
Андреенко А.А., студ. 4 курса ФПТЛ 191

МИКРОФЛЮИДНЫЕ СИСТЕМЫ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДУКЦИИ И ИНГИБИРОВАНИЯ АНГИОГЕНЕЗА
Артеменко М.Р., студ. 6 курса 193

ИССЛЕДОВАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛИГАНДОВ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ПОВЕРХНОСТНОГО ПЛАЗМОННОГО РЕЗОНАНСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОКСИДА ГРАФЕНА
Афтеньева О.А., студентка 4 курса, Стебунов Ю.В., асп. 3 года обучения 196

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СКРИНИНГ НОВЫХ ПРОДУЦЕНТОВ ПРИРОДНЫХ АНТИМИКОТИКОВ СРЕДИ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ГРИБОВ ПОРЯДКА HYPOCREALES
Баранова А.А., асп. 1 года обучения, Ваапова С.Р., студ. 4 курса, Трошина В.А., студ. 4 курса 199

ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТА ДЛЯ МАСШТАБИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ФЕРМЕНТАЦИИ STREPTOMYCES LAVENDULAE
Барановский А.Е., студ. 4 курса; Дроздов М.А., студ. 4 курса 202

ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ, КАРИОТИПИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ, ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ
Баринова И.Ш., студ. 3 курса 204

РАЗРАБОТКА НОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЦЕОЛИТА ВЕТА РАЗЛИЧНОЙ ПОРИСТОСТИ
Бразовская Е.Ю., м.н.с. 207

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО НЕЙРОПЕПТИДА ГАЛАНИНА ЧЕЛОВЕКА
Варанкина О.Н., студ. 4 курса. 210

ВЛИЯНИЕ АЗОТНОГО ПИТАНИЯ И СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ НА БИОСИНТЕЗ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ГРИБОМ ASPERGILLUS ORYZAE
Володина Е.В., студ. 4 курса 212

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОТПЕЧАТКОВ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ТОКСИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ
Гунченко В.И., студ. 3 курса 215

ИССЛЕДОВАНИЕ СИНАПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПЕРЕЖИВАЮЩЕМ СРЕЗЕ
Ергина Ю.Л., маг. 1 курса 218

ПОЛИМЕРОСОМЫ НА ОСНОВЕ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ ПОЛИАМИНОКИСЛОТ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Зашихина Н.Н., асп. 2 года обучения; Ананян А.Ю., асп. 3 года обучения 221

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПЦР В ФАРМАЦИИ
Иванов К.Я., студент 5 курса 224

ВЫДЕЛЕНИЕ, ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ РАЗЛИЧНЫМИ СПОСОБАМИ
Ильющиц В.В., студ. 4 курса 226

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ НА КРЫСАХ ЛИНИИ WISTAR
Калинина Д.С., асп. 3 год обучения 229

УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА ПАРВАЛЬБУМИН-ПОЗИТИВНЫХ ИНТЕРНЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА КРЫС ПРИ ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ
Карякин В.Б., студ. 4 курса 232

АНАЛИЗ ЛИТОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
Клочков В.Г., студент 3 курса 235

ИНФОРМАЦИОННО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
Колесникова А.В., студ. 3 курса 237

УЧАСТИЕ СИСТЕМЫ ОРЕКСИН-СОДЕРЖАЩИХ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА В РЕГУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
Константинова Е.К., студ. 5 курса 239

ИЗУЧЕНИЕ ХЛЕБОПЕКАРНЫХ ДРОЖЖЕЙ КАК ИСТОЧНИКА ОРГАНИЧЕСКОГО АЗОТА В СОСТАВЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ
Королева А.А., студ. 4 курса 242

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ШТАММОВ СТАФИЛОКОККА, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА К СПЕЦИФИЧЕСКИМ БАКТЕРИОФАГАМ
Королёва А.А., студ. 2 курса, Смирнова Т.Э., студ. 2 курса. 244

НАРУШЕНИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ
Крюков К.А., студ. 5 курса 247

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ЛИЗОЦИМА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
Кучерова А.А., студ. 4 курса ФПТЛ 249

БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ НАТИВНОГО РАСТВОРА ЧАЙНОГО ГРИБА (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU)
Лунева Н.М., студ. 4 курса ФПТЛ 253

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЛАКОГЛОБИНА С МЕТИЛТРАНСФЕРАЗОЙ SET7/9 В ОНКОГЕНЕЗЕ
Лялина Т.А., студ. 3 курса 256

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ ГИАЛУРОНИДАЗЫ
Мельникова Я.В., асп. 1 года обучения 259

РЕГУЛИРУЕМАЯ ФЕРМЕНТАЦИЯ ПРОДУЦЕНТА ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ
Найденова А.С., студ. 4 курса. 262

ВЫДЕЛЕНИЕ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ ИЗ БИОМАССЫ ПРОДУЦЕНТА
Новикова Д.В., студ. 4 курса 266

СОЗДАНИЕ ОБРАТИМО-ДИССОЦИИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСОВ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ
Омельянова А.П., аспирант 2 года обучения. 268

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ГРИБЕ ASPERGILLUS NIGER ПОСРЕДСТВОМ МИКРО-РНК
Орлов И.Е., студент 4-го курса 273

КАРИОТИПИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ И ЭКСПРЕССИЯ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ
Пантелеева А.А., студ. 3 курса 276

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ ГРЫЗУНАМ НА ОЦЕНКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИЕЛОГРАММЫ КОСТНОГО МОЗГА
Петрова В.А., студ. 2 курса 279

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОРБЦИИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ
Пилипчук Ю.П., студ. 4 курса. 283

ВЛИЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ПИТАНИЯ НА БИОСИНТЕЗ КИСЛОЙ ПРОТЕАЗЫ ГРИБОМ ASPERGILLUS ORIZAE
Рак Е.С., студ. 4 курса 286

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОРИТМОВ СПОРТСМЕНОВ ЭЛЕКТРОПУНКТУРНОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ПО МЕТОДУ Р.ФОЛЛЯ
Рыкова А.В., студ. 5 курса 288

ВЫДЕЛЕНИЕ КИСЛОЙ ПРОТЕАЗЫ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ASPERGILLUS ORYZAEA СОРБЦИОННЫМ МЕТОДОМ
Свиридова О.Я., студ. 4 курса. 292

ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ КОРОТКИХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА А ЧЕЛОВЕКА
Снитко П.Ф., студ. 4 курса 295

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХЕЙЛО- И УРАНОПЛАСТИКЕ У ДЕТЕЙ С ПОРОКАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ
Содиков Б.Р., студ. 5 курса 297

ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ РАЗРАБОТАННОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО НАПИТКА
Соловьева А.В., студ. 5 курса 300

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И МЕХАНИЗМОВ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ И ПОЛИПЛЕКСНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ КОРОТКИХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК
Софьина В.В., студ. 4 курса 303

АНАЛИЗ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПТИЧЕСКИХ БИОСЕНСОРОВ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ГРАФЕНА
Стебунов Ю.В., асп. 3 года обучения, Афтеньева О.А., студентка 4 курса 305

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОДУЦЕНТА N-КОНЦЕВОГО ВНЕКЛЕТОЧНОГО ДОМЕНА NR1 СУБЪЕДИНИЦЫ NMDA-РЕЦЕПТОРА ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ МЕТИЛОТРОФНЫХ ДРОЖЖЕЙ P. PASTORIS
Стрелкова А.Н., студ. 2 курса 308

ЭКТОПИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА
Суханова А.С., студ. 4 курса 310

СИНТЕЗ НАНОКОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ ХИМОТРИПСИНА И НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И ИХ СТАБИЛЬНОСТЬ В ШИРОКОМ ДИАПАЗОНЕ pH
Титова А.В., асп. 1 года обучения 314

ВЛИЯНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИЙ НОРМОБИОТЫ
Трашкова Т.М., студ. 4 курса. 317

КАРОТИНОИДСИНТЕЗИРУЮЩИЕ ГОМОБИОТИЧЕСКИЕ ДЛЯ КУР ПРОБИОТИЧЕСКИЕ БАКТЕРИИ
Чернявская Е.Ф., м.н.с., Монич Е.В., студ. 5-го курса 320

АДГЕЗИЯ И ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК НА КОМПОЗИТНЫХ ПЛЕНКАХ ХИТОЗАНА, ДОПИРОВАННЫХ НАНОВОЛОКНАМИ ХИТИНА
Черняков Д.Д., асп. 3 года обучения 323

СОРБЦИОННАЯ ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СОРБЕНТАХ И МЕМБРАННЫХ МОДУЛЯХ
Яштубаева А.Д., студ. 4 курса. 326

СЕКЦИЯ 4. СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ МАГИСТРАНТОВ В ОБЛАСТИ БИО- И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ 331

ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ДВУХФАЗНЫХ ЭКСТРАКТОВ ГИНГКО БИЛОБА, РОМАШКИ И КАЛЕНДУЛЫ
Андриянова А.Ю., магистрант 1 года обучения 331

КОМПОНОВОЧНЫЕ РЕШЕНИЯ ПРИ МНОГОНОМЕНКЛАТУРНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Бабич А.Г., магистрант 1 года обучения 333

РОЛЬ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ГРИБОВ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО КСЕНОБИОТИКАМИ
Багнюкова А.В., магистрант 1года обучения 335

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ПЕРВОГО УРОВНЯ «ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ» НА ПРОИЗВОДСТВЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Вершинин А.А., магистрант 1 курса 337

ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ
Волчкова М.В., маг. 1 года обучения 340

ИЗУЧЕНИЕ КОРНЕВИЩ БАДАНА ТОЛСТОЛИСТНОГО КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО ИСТОЧНИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Воронина Т.А., магистрант 1 года обучения 343

ПОИСК И РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ИНОЗИТФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ
Дворцова В.Ю., магистрант 1-го года обучения 345

РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГЕРПЕСНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДНК-АЗЫ
Клочко Е.А., магистрант 1 года обучения 348

ИММОБИЛИЗАЦИЯ АМИЛОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ НА КАРБОКСИЛЬНЫХ КАТИОНИТАХ
Красовицкая И.А., маг. 1 курса 351

ПРЕДНАПОЛНЕННЫЕ ШПРИЦЫ – СОВРЕМЕННЫЙ ВИД ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ
Лубчук М.В., магистрант 1 года обучения. 353

ТОВАРОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ КОРНЕЙ ИМБИРЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
Савицкий Н.И., маг. 1 года обучения 357

ВЫБОР ЭКСТРАГЕНТА И РАЗМЕРА ЧАСТИЦ ПОРОШКА PUNICA GRANATUM L., ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Саидов М.И. магистрант 1-го года обучения 359

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ
Селютина Ю.С., магистр, 1 курс 362

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА БАКТЕРИИ-КОНТАМИНАНТЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Сигарева Л.П., студ. 1 курса магистратуры 365

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ГРИБЫ-КОНТАМИНАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
Сигарева Л.П., студ. 1 курса магистратуры 367

ПОЛУЧЕНИЕ ЧИСТОЙ КУЛЬТУРЫ ДРОЖЖЕЙ SACCHAROMYCES CEREVISIAE
Синяпко Е.В., магистрант 1 года обучения 370

СОСТАВЫ И ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРОТИВОПЕРХОТНЫХ СРЕДСТВ
Трегубова А.С., магистрант 1-го года обучения 372

СЕКЦИЯ 5. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 375

РАЗРАБОТКА МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ
Агаева А.А., студ. 4 курса 375

МОРИНДА ЦИТРУСОЛИСТНАЯ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СЫРЬЕ В ТЕХНОЛОГИИ ФИТОПРЕПАРАТОВ
Агбади Коджо Раймонд, асп. 2 года обучения, Кутлушина А.У., студ. 4 курса 377

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ С ИЗВЛЕЧЕНИЯМИ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ
Александрова Н.В., студ. 5 курса, Жиляева В.В., студ. 5 курса 379

ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ МАТЕРИАЛОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Алиева Э.С., студ. 3 курса, Лаврикова Е.Д., студ. 3 курса, Нетеса О.А., студ. 3 курса 382

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ КАРОТИНОИДОВ В CO_2-ЭКСТРАКТЕ ИЗ ЛИСТЬЕВ ПОДОРОЖНИКА БОЛЬШОГО
Алимова У.С. PhD 3курса 384

ВЛИЯНИЕ КАРБОКСИД-, АМИД- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ НА ВЯЗКОСТЬ СИСТЕМ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ МЕЛКИМИ ЧАСТИЦАМИ ДИСПЕРСНОЙ ФАЗЫ
Аянов А.А., Баймухаметов Е.Р., студ. 2 курса 386

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННННЫХ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СВОЙСТВ ПЕРЕВЯЗОЧНОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ СФАГНУМА
Безверхняя Е.А., студ. 4 курса 388

РАЗРАБОТКА ТЕХНИЧЕСКОГО ЗАДАНИЯ НА СИСТЕМУ ХРАНЕНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ НА ПРИМЕРЕ ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОГО УЧАСТКА
Бейфус Е.С., студ. 4 курса 391

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТОНИЗИРУЮЩЕГО НАПИТКА НА ОСНОВЕ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО
Беликова Н.С., студ. 4 курса 393

ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ 2-ДЕЗОКСИЭКДИЗОНА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
Беркенов А.К., докторант 2 курса 394

СРАВНТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВАЛСАРТАНА
Бригас Е.Р., студ. 5 курса 398

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ САФЛОРА КРАСИЛЬНОГО (CARTHAMUS TINCTORIUS L.) СОРТА «АК МАЙ» В ФАРМАЦИИ И КОСМЕТОЛОГИИ
Булутбаева Г.А., студ. 5 курс; Смагул К.Н., студ. 5 курс 401

К ИССЛЕДОВАНИЮ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ «ВЗРЫВНОГО КИПЕНИЯ»
Ганеева Я.Р., магистрант 1 курса 404

ОСОБЕННОСТИ ПРОЕКТИРОВАНИЯ СИСТЕМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ И ВЕНТИЛЯЦИИ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
Головачева Т. В., студ. 4 курса 406

АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ КОМПЛЕКСА ФЛАВОНОИДОВ В ШИШКОЯГОДАХ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА
Голубева А.Ю., студ. 5 курса. 408

ПОИСК И РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ИНОЗИТФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ
Дворцова В.Ю., магистрант 1 года обучения 411

ПРИМЕНЕНИЕ IN VITRO – IN VIVO КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ И КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Дружининская О.В., асп. 2 года обучения 414

МИНИТАБЛЕТКИ С ЛОРАТАДИНОМ – НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА В ПЕДИАТРИИ
Елекен Г.К., PhD – докторант 2 года обучения 417

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ СУММЫ ГЛИКОЗИДНЫХ АЛКАЛОИДОВ И СОЛАНИДИНА ИЗ РОСТКОВ КЛУБНЕЙ КАРТОФЕЛЬНОГО РАСТЕНИЯ
Жанедилов А.О., магистрант 2 года обучения 418

ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА С ТИАМАЗОЛОМ, ОБЛАДАЮЩАЯ АНТИТИРЕОИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
Жолдасова С.С., студ. 5 курса 421

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЕННОЙ ОБРАБОТКИ НА ВЛАЖНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
Загорулько Е.Ю., асп. 2 года обучения 423

АЛГОРИТМ АНАЛИЗА РИСКОВ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРТОВ НА ЭТАПЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ТРАНСФЕРА
Зайцев С.А., соискатель 2 года обучения 425

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ
Заливская А.В., студ. 4 курса 427

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА КОМБИНИРОВАННОГО ПОРОШКОВОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРЕПАРАТА САЛМЕТЕРОЛ + ФЛУТИКАЗОН, ДОЗИРОВКА 50 + 250 МКГ/ДОЗА
Иванов Н.А., асп. 3 года обучения 430

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ИБУПРОФЕНА
Илхамова Н.Б., ассист. 433

ПОЛУЧЕНИЕ НАСТОЙКИ ПСОРАЛЕНА ИНТЕНСИФИЦИРОВАННЫМ МЕТОДОМ ЭКСТРАКЦИИ
Исламова Г.Н., студ. 5 курса факультета фармации 436

СОРБЦИОННАЯ ОЧИСТКА МЕДИЦИНСКИХ ГАЗОВ С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИТ
Кассу Е.М., асп. 1 года обучения 439

ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГРАНУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ
Качалов А.К., студ. 3 курса 442

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ НАСТОЙКИ ИМБИРЯ
Кедало В.А., студ. 5 курса 444

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» В ОЦЕНКЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Короткова Л.В., студ. 5 курса 445

ВЫБОР СОСТАВА ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЭФИРА КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
Крамаренко П.С., магистрант 1 года обучения, Шадрин А.А., асп. 2 года обучения 448

ВЛИЯНИЕ pH НА СТАБИЛЬНОСТЬ ПИГМЕНТОВ ИЗ ПАНЦИРЯ ЗЕЛЕНЫХ МОРСКИХ ЕЖЕЙ
Криштопина А.С., мл. науч. сотр. 450

ВЫДЕЛЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА ЛЮЦЕРНЫ ПОСЕВНОЙ (MEDICAGO SATIVA L.)
Курашова А.И., студ. 3 курса, Ровкина К.И., асп. 1 года обучения 452

ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЦЕТРАРИИ ИСЛАНДСКОЙ (CETRARIA ISLANDICA)
Литвинова Д.А., магистрант 2 года обучения 455

КАРОТИН И АНТОНЦИАНЫ В РОЛИ КОРРИГЕНТОВ ДЛЯ ТВЁРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
Луканов М.М., студ. 2 курса 457

МЕМБРАННЫЕ ПРОЦЕССЫ РАЗДЕЛЕНИЯ
Лякишев Е.Ю., студ. 3 курса, Дашкевич П.Д., студ. 3 курса 459

IN VITRO EQUIVALENCE EVALUATION OF DICLOFENAC SODIUM GENERIC MEDICINAL PREPARATION
Maksudova F.Kh., assistant 461

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В УЧЕБНО-ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ
Малявина П.А., студ. 2 курса 464

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ ГЕЛЕЙ КАРБОМЕРА
Махсудов К.С., студ. 3 курса; Бердиев Б.М., студ. 3 курса 467

ПРОВЕДЕНИЕ DQ СИСТЕМЫ HVAC ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОГО УЧАСТКА
Мельник А.Р., студ. 4 курса 470

ФИТОКОМПОЗИЦИЯ В ВИДЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ШИН В ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА
Мендикулова А.С., студ. 5 курса 473

ТЕХНОЛОГИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКА
Мизюлина Т.Э., студ. 3 курса 474

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ
Мироньчева Н.В., асп. 4 года обучения 476

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ С НАСТОЙКОЙ ПИОНА САДОВОГО
Накарякова Н.И., асп. 3 года обучения. 478

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ФИТОПРЕПАРАТА, ОБЛАДАЮЩЕГО ГИПОАЗОТЕМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ
Новикова Е.К., асп. 1 года обучения, Чачин Д., маг. 1 года обучения. 480

ДОСТИЖЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ – ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ В ПОЛОСТИ РТА
Нускабаева А.Б., магистрант 1 года обучения; Аманкельдина А.А., студент 4 курса 482

СОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА БЛОЧНЫХ И ГРАНУЛЬНЫХ СОРБЕНТОВ, МОЛЕКУЛЯРНО ИМПРИНТИРОВАННЫХ ХОЛЕСТЕРИНОМ
Осипенко А.А., студ. 5 курса 485

ПРИМЕНЕНИЕ СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Пелюшкевич А.В., асп. 1 года обучения 488

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ДЕНТАЛЬНЫХ ПЛЁНОК НА ОСНОВЕ БИОМАССЫ ПОЛИСЦИАСА
Пивоварова Н.С., соискатель, кафедра ПТЛП. 491

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЗУБНОЙ ПАСТЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ СГУЩЕННЫЙ СОК ВИНОГРАДА
Порохня Е.А., студ. 5 курса, Самарина А.В., студ. 5 курса 494

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ЖИДКОМ ЭКСТРАКТЕ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ
Протасевич М.А., студ. 5 курса 498

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ШИШЕК ХМЕЛЯ, ВЕРБЛЮЖЬЕЙ КОЛЮЧКИ И МАРЕНЫ КРАСИЛЬНОЙ
Рахманов А.У., студ. 3 курса; Кумарова А.К., студ. 4 курса; Саидалимов М.М., студ. 3 курса 500

ОСОБЕННОСТИ ПРОЕКТИРОВАНИЯ СИСТЕМ ВЕНТИЛЯЦИИ И КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ВОЗДУХА ПОЖАРО- И ВЗРЫВООПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ
Решеткина Д.А., студ. 4 курса 503

ИССЛЕДОВАНИЕ СПАРЖИ БУРЯТСКОЙ (ASPARAGUS BURJATICUS), КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО РАСТЕНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ
Рыбников А.О., студ. 4 курса 505

ИЗУЧЕНИЕ РАПОНТИКУМА ОДНОЦВЕТКОВОГО ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА
Рябова О.Ю., студ. 4 курса 508

ОБЗОР ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗРАБОТКИ И КОНСТРУКЦИИ СУХИХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ
Савичева М.Д., Багаев И.А., студ. 3 курса обучения 509

СОЗДАНИЕ КОНЪЮГАТА НАНОЧАСТИЦ С ЗЕЛЕНЫМ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМ БЕЛКОМ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЖИВОТНЫХ
Сахабеев Р.Г., студ. 6 курса 511

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ УФ-ФИЛЬТРОВ В СОСТАВЕ ФОТОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ
Скрыпова А.А., студ. 5 курса,. 514

МИКРОРЕАКТОРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
Соломенникова М.Ю., студ. 3 курса, Щукина А.В., студ. 3 курса 516

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕТСКОГО КАРИЕСА
Терентьева О.А., магистрант 2 года обучения 518

РАСЧЕТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКЦИИ ЦВЕТКОВ СИРЕНИ
Урсу И.Ф., студ. 3 курса, Вдовиченко И.В., студ. 3 курса 521

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ ЛОТКА-ВОЛЬТЕРРА НА ПЕРИОД КОЛЕБАНИЙ ЧИСЛЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИЙ
Фарыгина Е.А., студ. 3 курса 525

УСТОЙЧИВОСТЬ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИИ К ВОЗДЕЙСТВИЮ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
Филиппова Н.И., асп. 2 года обучения. 528

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОГО РАСТВОРА С СОКОМ АЛОЭ
Ходжиакбарова Ш.Т., соискатель 1 года обучения 530

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГРАНУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ
Цветкова З.Е., аспирант 1 года обучения. 533

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ, НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ – КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЭФИРА КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ. ИССЛЕДОВАНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ СУБСТАНЦИЙ
Шадрин А.А., асп. 2 года обучения 535

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА – ДРАЖЕ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ГЕРАНИ ХОЛМОВОЙ И «МУМИЁ»
Шарипова И.Ш., с.н.с. – соискатель 539

КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ИЗ ПОРИСТОЙ СТРУКТУРЫ КАЛЬЦИЙФОСФАТНОГО ПОКРЫТИЯ
Шелихова Е.А., студ. 5 курса 545

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И АНТИФУНГАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ IN VITRO
Широхвостов А.Н., студ. 4 курса, Теслев А.А., соискатель. 548

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ДЕТСКОГО НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК
Шодиева Н.Б., аспирант 1 года обучения, Ахмедова Д.Т., магистрант 2 курса 551

СЕКЦИЯ 6. МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ, ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 555

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЫРЬЯ ДЕРЕЗЫ КИТАЙСКОЙ LYCIUM CHINENSE MILL
Апенкина Т.В., студ. 2 курса; Азизова Л.М., студ. 2 курса; Курдюков Е.Е., асп. 1 года обучения 555

РАЗНЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ ЭНДОМЕТРИОЗА У КРЫС
Балашова Н.Н., лаб.-иссл., магистр; Полянских Л.С., науч. сотр. 558

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА ПОВЕДЕНИЕ СТРЕССИРОВАННЫХ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ
Белых М.А., студ. 5 курса 560

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА ПОВЕДЕНИЕ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ
Бергалиев А.М., студ. 3 курса 563

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ
Бердюкова О.Д., студ. 3 курса 565

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ГИДРОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И НАСТОЕК ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ МАТРИЧНЫХ ПОДСНЕЖНИКА ВОРОНОВА (GALANTHUS WORONOWII LOSINSK.) И БЕЛОСНЕЖНОГО (GALANTHUS NIVALIS L.)
Боков Д.О., асп. 2 года обучения 567

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ТИМЬЯНА МУГОДЖАРСКОГО
Болатов А.К., студ. 2 курса; Касымбаев А.А., интерн;
Кудайберген М., студ. 5 курса; Нургалиев Ж., студ. 2 курса 570

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ ТОРФОВ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА
Братишко К.А., студ. 3 курса; Бочарова К.А., студ. 2 курса;
Слезко И.П., студ. 2 курса; Курманов А.Д., студ. 4 курса 572

АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ, ИМЕЮЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ ЭКРАНИРОВАННЫЙ ФЕНОЛ
Гайдукова К.А., интерн, Сиротенко В.С., асп. 1 года обучения 575

ДИССОЦИАЦИЯ БИЛИРУБИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ
Галеева Ж.В., студ. 3 курса 579

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОТЫ АСКОРБИНОВОЙ В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВКАХ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЗОННОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
Генералова Ю.Э., студ. 5 курса 581

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ ДВУОКИСИ МАРГАНЦА ПО ОТНОШЕНИЮ К СУЛЬФАНИЛАМИДАМ И ГИДРОКСИЛ ИОНАМ
Гришина А.В., асп. 3 года обучения 584

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА ИЗУЧЕНИЯ NHE-1-ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ IN VITRO
Барахтенко И.В., студ. 3 курса; Юсова А.С., студ. 3 курса;
Гурова В.В., врач-ординатор; Желудков Е.В., врач-интерн 585

СПОСОБЫ ОБНАРУЖЕНИЯ ФЛУОКСЕТИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ
Жалилов Ф.С., асп. 2 года обучения 587

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИ-4-ПИВАЛОИЛ-2,5-ДИГИДРО-2-ПИРРОЛОНОВ НА МОДЕЛЯХ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ И ГЕМИЧЕКОЙ ГИПОКСИИ
Забоева А.Н., студ. 4 курса; Хафизова Г.Ф., студ. 4 курса 590

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО НЕНАРКОТИЧЕСКОГО АНАЛЬГЕТИКА (Г-104), ПРОИЗВОДНОГО ИЗОХИНОЛИНА И АМИНОГЕКСАНОВОЙ КИСЛОТЫ
Зенкова Е.А., асп. 2 года обучения; Бурлуцкая А.А., мл. науч. сотрудник 593

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ В ПИЩЕ: ИСТОЧНИКИ И ОПАСНОСТИ
Ивашко В.В., студ. 1 курса 596

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА СУХОГО ЭКСТРАКТА «ДИАКАР»
Икрамова М.Ш., ассистент 598

ВОЗМОЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОГЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ПРИРОДНЫХ ОБЪЕКТАХ СОВРЕМЕННЫМИ МЕТОДАМИ
Ильичев Е.А., студ. 3 курса, Лазарева Л.В., студ. 5 курса 601

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОБЪЕКТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДОГХАНТЕРАМИ ДЛЯ ОТРАВЛЕНИЯ СОБАК
Качкина М.А., студ. 5 курса, Чувина Н.А. 604

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОМАКОРА В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ МИОКАРДА
Квасова А.О., студ. 4 курса; Мастихина Ю.А., студ. 4 курса 607

АДСОРБЦИЯ H^+ И OH^- ИОНОВ НА FE_2O_3 В РАСТВОРАХ АМИНОКИСЛОТ → ПЕПТИДОВ → БЕЛКОВ
Кергенцев А.А., аспирант 3 года обучения; Высоцкая А.А., студ. 3 курса 609

МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЕЙ РАСТЕНИЙ МОРДОВНИКА (ECHINOPS ALBICAULIS)
Киекбаева Л.Н., phd докторант 2 года обучения; Кудайбергенова М.К., магистрант 2 курса 612

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ИЗУЧЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ
Кожемяко Е.С., студ. 4 курса; Голигузова Е.Н., студ. 4 курса 614

ОПРЕДЕЛЕНИЕ САПОНИНОВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РЕПЕШКА АЗИАТСКОГО
Козыкеева Р.А., магистрант 1 года обучения;
Мамекова А.А., научный сотрудник лаборатории лекарственных растений 617

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ 3-ОКСИПИРИДИНА АДИПИНАТА ПРИ ОККЛЮЗИОННОМ И ОККЛЮЗИОННО-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Конорев В.В., асп. 1 года обучения; Выборнова Ю.А., студ. 5 курса;
Афанасьев А.А., студ. 5 курса; Скоркина М.А., студ. 5 курса; Петров В.В., студ. 5 курса 619

ПРИМЕНЕНИЕ АДЕМЕТИОНИНА В КАЧЕСТВЕ АДЪЮВАНТНОГО СРЕДСТВА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АКТОПРОТЕКТОРОВ
Краснова М.В., студ. 3 курса. 622

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ТКАНИ ПАРОДОНТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
Кропанева Е.К., Куклина А.К., Васенина О.Н., студ. 3 курса 624

АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
Кудайберген М., студ. 5 курса; Тултаева Б.С., глав. специалист;
Шаекенова А., студ. 3 курса; Бекежан М., студ. 3 курса 626

ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ МАРЕНЫ КРАСИЛЬНОЙ (RUBIA TINCTORUM (L))
Курбанова А.А., студ. 5 курса 628

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГАЛАКТУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ
Куц А.Г., студ. 4 курса, Кривощеков С.В., асп. 3 года обучения 631

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ
Лаевская Н.И., нач. производства культур растительных тканей 634

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА И СУБСТРАТОВ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ПЕРЕНОСИМОСТЬ АНАЭРОБНОЙ НАГРУЗКИ
Лебедькова А.А. , студ. 3 курса. 636

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООЖОГОВОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ С АНТИГИПОКСАНТОМ
Максименкова К.И., соискатель кафедры фармацевтической технологии. 638

ВЛИЯНИЕ КАРБОНАТНОГО САПРОПЕЛЯ И ЕГО СМЕСИ С НАВОЗОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ УРОЖАЙНОСТИ И КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА ОФИЦИНАЛЬНОГО СЫРЬЯ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
Мальцева Я.А., старший лаборант кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии 641

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ПЛОДОВ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА ЗЕРАВШАНСКОГО
Маматова (Холмурзаева) С.Г., маг. 2 года обучения 643

ВЫДЕЛЕНИЕ И УСТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУР ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ИЗ АСТРАГАЛА ТУРЧАНИНОВА
Мамекова А.А., научный сотрудник лаборатории лекарственных растений;
Козыкеева Р.А., магистрант 1 года обучения; Мырзагелдиева Р.Б., магистрант 2 года обучения;
Омирбаева А.Е., PhD докторант 3 года 646

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СЫРЬЯ VERBASCUM SONGARICUM
Махатова Б.Г., докторант 3 курса 649

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТА МАКМИРОР В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ФОНЕ ЛЯМБЛИОЗА
Минеева Д.Д., Кудинов М.А., Турсунбекова Ж.Т., студ. 6 курса. 651

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ КАПСУЛ «ЦИНАРОН БИО» НА ОСНОВЕ CYNARA SCOLYMUS L.
Миррахимова Т.А., ассистент кафедры фармацевтической химии. 653

КАЧЕСТВЕННОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В ГЕЛЕМЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
Молчанова Ю.Н., асп. 3 года обучения, Толстова А.П., интерн 656

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИСЕРОТОНИНОВЫХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ СОЛЕВЫХ ФОРМ N^9, C^2-ЗАМЕЩЕННОГО ИМИДАЗОБЕНЗИМИДАЗОЛА
Морковина Я.В., аспирант 1 года обучения 659

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ
Морозова Ю.В., студ. 3 курса 661

ТОВАРОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ПУПАВКИ КРАСИЛЬНОЙ
Мустафа Эль-Тейб М.М., студ. 5 курса 663

РОЛЬ ИЗОПРОТЕРЕНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
Мухтаров Т.А., студ. 5 курса, Гурова В.В., врач-ординатор 665

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕЙ ПОЛИСЦИАСА КУСТАРНИКОВОГО
Нгуен Тхи Нган, студ. 5 курса. 666

К ВОПРОСУ О ГАРМОНИЗАЦИИ КРИТЕРИЕВ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
Нгуен Тхи Хай Иен, аспирант 1-го года обучения 669

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕКТРОСКОПИИ БЛИЖНЕГО ИНФРАКРАСНОГО СПЕКТРА В КОЛИЧЕСТВЕННОМ АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Нечаева Г.А., соискатель; Тарасова Ю.В., студ. 4 курса. 672

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИИ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ НА ПОРОШКЕ ДЕРНОВИНЫ СФАГНУМА БУРОГО
Новикова Я.А., студ. 4 курса 675

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА КУЗИНИИ ТЕНЕВОЙ
Нуридуллаева К.Н., ассистент 678

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА И РЕАКТИВА ЭЛЛМАНА
Пац К.М., студ. 3 курса 681

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСТРОГО ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
Полянских Л.С., науч. сотр., Балашова Н.Н., лаборант-иссл., магистр 683

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА И СОКА ОЧИТКА БОЛЬШОГО SEDUM MAXIMUM (L.) HOFFM
Пластун В.О., аспирант 4-го года обучения; Приходько В.В., студ. 5 курса 686

СУБСТРАТНЫЕ АНТИГИПОКСАНТЫ В ПОВЫШЕНИИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ
Радько С.В., аспирант 2-го года обучения 688

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО СУБСТРАТОВ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И АМИНОЭТАНОЛА НА СКОРОСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
Регеза И.А., студ. 3 курса 690

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
Саидкаримова Н.Б., магистрант 1 курса 691

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В СТАЦИОНАРАХ Г. ДУШАНБЕ
Сангинова Н.С., ассистент 693

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-НТ2А-АНТАГОНИСТА, СОЕДИНЕНИЯ РУ-31 С АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ, ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМАМИ ЦНС IN VIVO
Семенова Ю.В., студ. 4 курса, Салихов Д.А., студ. 3 курса,
Караваева Т.В., студ. 3 курса, Морковина Я.В., аспирант 1 года обучения 696

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЕНОЛЬНЫХ И КОРИЧНЫХ КИСЛОТ В РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТАХ МЕТОДОМ ВЭЖХ МС
Сипкина Н.Ю., асп. 3 года обучения 699

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ БИЯДЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (II) С ТЕТРАЗОЛАМИ
Склянкина А.А., студ. 5 курса 701

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОЛОСАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ КИСЛОТНОГО И ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА
Слустовская Ю.В., асп. 2 года обучения; Крысько М.В., студ. 5 курса 704

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ АВТОМАТИЧЕСКОЙ ОН-ЛАЙН ТФЭ В СОЧЕТАНИИ С ВЭЖХ-МС/МС ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ
Степанова Е.С., соискатель 707

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЫТОВОГО ГАЗА
Суина И.О., студ. 5 курса 710

ВЛИЯНИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ЦНС
Сысоев Ю.И., асп. 1 года обучения 712

ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ
Терещенко С.В., асп. 1 года обучения 717

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО АМИНОЭТАНОЛА
Титович И.А., асп. 2 года обучения 720

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ДЕРИВАТИВНОЙ ТСХ-ОЧИСТКИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОКСИЛАМИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ
Трут С.Н., соискатель 722

МОНОМЕТИЛИНОЗИТ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ЯКОРЦОВ СТЕЛЮЩИХСЯ
Умарова Г.К., ассистент 726

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИСАХАРИДНЫХ ФРАКЦИЙ ЕЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ – PICEAE ABIETIS
Хафизова Г.Ф., студ. 4 курса, Забоева А.Н., студ. 4 курса, Гуляев Д.К., асп. 3 года обучения 729

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИРОПА «ФЕРРАТ-С», СТИМУЛИРУЮЩЕГО ЭРИТРОПОЭЗ
Ходжаева И.А., аспирант 2 курса 731

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ПРИЕМА СТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ
Худойкина С.В., асп. 2-го обучения 734

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМБИНИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ
Чистякова Е.Ю., асп. 1 года обучения 736

ИССЛЕДОВАНИЕ IN VITRO АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЕТАЦИДА
Бекежан М.Ж., студ. 3 курса; Шаекенова А.Б., студ. 3 курса; Нуратдинова Ф.Н., студ. 1 курса 738

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ЛЕТУЧИХ СЕРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ФЕРМЕНТИРОВАННОГО ЛУКА МЕТОДОМ ГХ/МС
Шарипов А.Т., ассистент 740

АНТИДЕПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСНОГО СУКЦИНАТ-СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ
Шевцова С.Г., асп. 2 года обучения 743

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ CHAMAENERION ANGUSTIFOLIUM (L.) SCOP. (EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM L.)
Шевчук С.В., студ. 5 курса 746

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ РАСТВОРОВ БЕЛКОВ
Шитикова В.О., аспирант 3 года обучения; Васильева А.А., студентка 2 курса 749

ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ОЧИСТКИ ПРОМЫШЛЕННЫХ СТОЧНЫХ ВОД
Эрдни-Гаряев С.Э., аспирант 1 года обучения, Юсупов Р.Д., Пац К.М., Юшина А.Д., студенты 3 курса 751

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННЫХ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭНТЕСОРБЕНТА «ЗЕРОТОКС»
Юнусходжаева Х.Г., асисстент 754

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИХТОВОГО МАСЛА РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
Юшкова А.А., студ. 2 курса 756

STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME MEDICATIONS FOR TOPICAL TREATMENT OF ACNE
Benmoussa H.[1] stud. 2nd year, Moiseyenko T.M.[2] post grad.stud. 1sd year,
Nevmerzhitskiy V.V.[2] post grad.stud. 3rd year 760

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF SILYMARIN WITH ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT
Sarnai Sukhbaatar (2nd grade of PhD student) 762

СЕКЦИЯ 7. РЕГИОНАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА 766

ТЕНДЕНЦИИ И ВЕКТОРЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ ЗА 2014-2015 ГОДЫ
Акамова А.В., асп. 1 года обучения 766

ИЗУЧЕНИЕ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПРИ ВЫБОРЕ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Алешникова К.Ю., студ. 5 курса. 769

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДХОДОВ К ОПТИМИЗАЦИИ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЛЕЙКОЗОВ В ПЕДИАТРИИ
Афонина Д.А., студ. 5 курса 771

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ CRM-ТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЯХ
Блатов Р.М., PhD-докторант 3го курса. 774

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФРАНЧАЙЗИНГА ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ЭКСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИЙСКИМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ КОМПАНИЯМИ
Большакова М.В., магистрант 1 года обучения. 776

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗНАЧИМОСТИ ДЛЯ РАБОТОДАТЕЛЕЙ КОМПЕТЕНЦИЙ ВЫПУСКНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
Вьюгина И.М., студ. 5 курса 779

ПРОБЛЕМЫ РЕГИСТРАЦИИ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В РОССИИ
Губарева Т.Б., асп.3 года обучения 781

МНОГОВЕКТОРНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕДИАТРИИ
Губова А.В., студентка 5 курса 783

СЕРИАЛИЗАЦИЯ КАК СПОСОБ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫМ И КОНТРАФАКТНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ
Демиденок Д.А., асп. 2 года обучения 786

ДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РК И АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В КАЗАХСТАНЕ
Джамалова Г., студ. 3 курса. 788

ТЕНДЕНЦИИ В ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В СУБЪЕКТАХ РФ (НА ПРИМЕРЕ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ)
Ефремова К.Г., асп. 1 года обучения 791

ОБОСНОВАНИЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ КАРТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В МАЛОНАСЕЛЕННЫХ И УДАЛЕННЫХ МЕСТАХ СЕЛЬСКИХ ПОСЕЛЕНИЙ
Золотухин А.С., провизор-интерн 794

РАЗВИТИЕ ПРОЦЕССОВ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
Иванов А.С., асп. 3 года обучения 797

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА АССОРТИМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ ЖНВЛП В РАМКАХ КЛАСТЕРИЗАЦИИ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ СОБСТВЕННОСТИ
Каримова А.А., асп. 3 года обучения 799

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТОИМОСТИ СХЕМ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ/СПИД В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Кирилюк А.А., студ. 4 курса 802

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ, ПУТИ РЕШЕНИЯ
Ковач А.С., асп. 1 года обучения 807

ТРУДОУСТРОЙСТВО И УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ТРУДОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПЕРСОНАЛА АПТЕК ГОРОДА САРАТОВА
Кондратьева С.А., студ. 5 курса 809

КОНКУРЕНТНЫЙ АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРЫ ЖНВЛП С ПОЗИЦИЙ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ И ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ
Котик А.В., студ. 5 курса 812

АНАЛИЗ СЕГМЕНТА ЛЕКАРСТВЕНЕНЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
Леонова К.Д., преподаватель кафедры управления и экономики фармации 814

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОСТУПНОСТИ ИНФОРМАЦИИ О ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ НА УРОВНЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ
Лесонен А.С., асп. 3 года обучения 817

ОСОБЕННОСТИ БИЗНЕС-ПЛАНИРОВАНИЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВ
Мартюшева И.А., магистр 1 года обучения. 820

СКИДКИ, ПРЕДЛАГАЕМЫЕ СУБЪЕКТАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
Оборотистова М.А., студ. 5 курса. 824

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМ И ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА СУДАНА
Осама Абузаид Мохамед Нур Ахмед, асп. 3 года обучения. 826

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН
Равшанова С.Э., соискатель 828

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ
Раснер Е.М., студ. 5 курс 831

СИСТЕМА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ ЭКСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Румянцева М.С., аспирант 3 года обучения. 833

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ЛОКАЛИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Сидоров К.О., аспирант 1 года обучения. 836

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ФОРМЕ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ НА РЫНКАХ СТРАН ЕАЭС
Соболева Н.Г., асп. 2 года обучения 839

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ
Стапель Е.Р., асп. 1 года обучения 843

РАЗРАБОТКА ДОКУМЕНТОВ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА, ЛЕЖАЩИХ В ОСНОВЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
Стрелков С.В., асп. 1 года обучения. 845

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗЕРВА ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ В УСЛОВИЯХ ЧС В РК
Султанбеков А.А., PhD докторант 2 года обучения. 853

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМНЫЕ аСПЕКТЫ В РАЗВИТИИ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН
Сыдыков С.Б., докторант 1 курса; Блатов Р.М., докторант 3 курса; Сметова Г., магистрант 1 курса 858

АНАЛИЗ ГОСПИТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ
Тимофеева Т.А., студ. 5 курса. 862

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ В КЛИНИКАХ ПСПБГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА ЗА 2014 ГОД
Топоров А.А., 6 курс, Мухина Н.В., асс. кафедры 865

ПОЛИТИКА ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КАЗАХСТАНА
Тютенов Т., студ. 3 курса. 870

АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ, ВЫПУСК КОТОРЫХ ВОЗМОЖЕН НА ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРЕДПРИЯТИЯХ РК
Тютенов Т., студ. 3 курса 873

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ РЕГУЛЯТОРНОЙ ПОЛИТИКИ ЕВРОПЕЙСКОГО И РОССИЙСКОГО РЫНКОВ В СЕГМЕНТЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
Фитисова А.И., асп. 1 года обучения 875

ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТНОГО ПОРТФЕЛЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
Хакимова Э.И., интерн 878

ПЕРСПЕКТИВЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТОВ В СФЕРЕ ПРОИЗВОДСТВА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ И ОЦЕНКА НЕОБХОДИМЫХ ОБЪЁМОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ
Халимова А.А., асп. 1 года обучения. 881

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Хамедова Ф.С., свободный соискатель 3-года обучения 884

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОНЯТИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Чернышкова А.А., магистр 887

АНАЛИЗ ОШИБОК, ДОПУСКАЕМЫХ ПРИ ОФОРМЛЕНИИ РЕЦЕПТОВ ВРАЧА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ
Янушевская А.В., студ. 5 курса 890

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ РИСКИ ИНВЕСТИРОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ПРОМЫШЛЕНОСТЬ РФ
Ясинская Л.Е., асп. 1 года обучения. 892

ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ЭКСПОРТА ОТЕЧЕСТВЕНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ
Ясинская Л.Е., асп. 1 года обучения. 895

PHARMACEUTICAL COMPANIES' FINANCIAL PERFORMANCE AND ATTRACTIVENESS OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY TO INVESTMENT IN EGYPT
Bahlol M.M., PhD candidate (3rd year), MBA, Assistant lecturer 897

АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ
Кичаева Н.А., студ. 5 курса 901

МОНИТОРИНГ СИТУАЦИИ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Окоряк Ю.О., студ. 5 курса 904

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, НАЗНАЧАЕМЫХ ФЕДЕРАЛЬНЫМ ЛЬГОТОПОЛУЧАТЕЛЯМ
Орехова А.Д., студ. 3 курса 907

ИССЛЕДОВАНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ НООТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ
Сазанова К.Н., асп. 1 года обучения. 910

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ И НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ: СООТНОШЕНИЕ ПОНЯТИЙ
Орлов Е.С., магистрант 1 года обучения 913

СЕКЦИЯ 8. ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ 917

НОМЕНКЛАТУРА БОТАНИКИ В НАЗВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕДАЧИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
Василова Р.А., студ. 2 курса 917

ИДЕАЛЬНЫЙ И РЕАЛЬНЫЙ СТУДЕНТ-ФАРМАЦЕВТ В ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ СУБЪЕКТОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА
Глебовская Е.А., студ. 2 курса. 919

ТРЁХМЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ИЗГОТОВЛЕНИЕ НАГЛЯДНЫХ ПОСОБИЙ ДЛЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ 922
Гусев К.А., студ. 2 курса, Данилов Л.Г., студ. 2 курса, Скибенко Д.И., студ. 2 курса, Хренова П.П., студ. 2 курса, Васильев В.А., студ. 2 курса, Астахова А.С., студ. 2 курса, Турманидзе Г.Н., студ. 2 курса, Вовк Д.А., студ. 2 курса 922

ТЕСТИРОВАНИЕ, КАК КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА УЧЕБНОЙ РАБОТЫ
Драчук В.М., ассистент; Горошко А.М., доцент 926

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН
Есенов Е.С., студ. 3 курса 929

ОТНОШЕНИЕ ЛЮДЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Иванова А.В., студ. 2 курса; Сафаров Э.Ф., студ. 2 курса 932

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СТУДЕНТОВ О БУДУЩЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ПРИМЕРЕ СТУДЕНТОВ СПХФА
Краснова А.П., студ. 2 курса, Александрина Н.А., студ. 2 курса, Марголин В.В., студ. 2 курса 934

ЗНАЧЕНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ» В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКЕ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
Куликова О.А., ст. преподаватель; Сибирева А.Д., студ. 5 курса 937

МОДЕРНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ (СПХФА)
Меликсетян А.А., аспирант 3 года обучения. 940

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГУМАНИТАРНЫХ ДИСЦИПЛИН НА ФОРМИРОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ НАВЫКОВ У ВЫПУСНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВУЗОВ
Кавас А.С., студ. 2 курса, Рогозовец Е.А., студ. 2 курса 942

МОДЕЛЬ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ ФАРМАЦЕВТОВ
Умурзахова Г.Ж., докторант 2 года обучения 944

СЕКЦИЯ 9. «ФАРМ_КЛАСС!» 947

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ ИЗ МОРСКИХ ГИДРОБИОНТОВ
Белякова В.В., ученица 11 класса 947

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ОРГАНИЗАЦИИ «ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ» НА ПРИМЕРЕ ПРЕДПРИЯТИЯ ИЗГОТОВИТЕЛЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Гринченко Н.А., ученица 11 класса “Б” 949

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИКОПИНА В РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРОДУКТАХ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ
Виноградова В.А., ученица 11 класса 953

ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕДИ В АНТИСЕПТИКЕ ДЛЯ ДРЕВЕСИНЫ «NEOMID»
Гнутов П.А., ученик 11 «А» кл. 956

ЭМИССИОННОЕ СПЕКТРАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОБРАЗЦАХ ТВОРОГА РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
Морозова П.В., ученица 11 класса 957

МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ГИДРОКСИАПАТИТА И МЕДИ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Поминова Л.В. 959

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В АНАЛИЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК
Тернинко Т.М., ученица 11-Б класса 960

АННУЛИРОВАНИЕ ПАТЕНТОВ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ – НОВЫЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ?
Лалаев Б.Ю., магистрант 1-го года обучения 963

ДЛЯ ЗАМЕТОК

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

25-26 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА

Зав. издательством ***О. Л. Олейник***

Подписано к печати 18.04.16.
Гарнитура «Таймс». Печ. л. 125.

Санкт-Петербург, пр. Попова, 14

www.ypharm.spcpa.ru

e-mail: ***conference@pharminnotech.com***