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

NHI
VII ALL–RUSSIAN SCIENTIFIC–PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «NATIONAL HEALTHCARE INNOVATIONS»

07-08 НОЯБРЯ 2019 ГОДА



СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ
PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE

Санкт-Петербургский Государственный Химико-фармацевтический Университет

Северная Звезда Информационное агентство

Life Sciences Invest

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД КУЛЬТУРЫ И ОБРАЗОВАНИЯ

УДК 615.15+661.12
С11

С11 **Сборник материалов** VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 07-08 ноября. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – 589 с.

Сборник содержит материалы докладов представителей образовательных и научно-исследовательских организаций (профессорско-преподавательский состав, научные сотрудники, молодые ученые, аспиранты, магистранты, интерны), представленные на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 07-08 ноября.

УДК 615.15+661.12

© Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет, 2019

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ 4

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ** 4

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИИ В ФАРМАЦИИ** 81

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ** 456

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 566

ПОЛНОЕ СОДЕРЖАНИЕ 571

СЕКЦИЯ: ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Баймашев А.Ш., Агишева Э.Р., Симонова А.Е.
Мордовский государственный университет им Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

Был проведен обзор литературы, затрагивающий последние сведения о раке мочевого пузыря. Проанализированы статистические данные и современные методы лечения.

Ключевые слова: *рак мочевого пузыря, РМП.*

Рак мочевого пузыря (РМП) – это тяжелое заболевание, характеризующийся высокой смертностью и распространенностью, и имеющее склонность к рецидивированию и прогрессированию. РМП занимает 9-е место среди всех видов рака и ежегодно в мире диагностируется 430 000 случаев, в России в 2010 году 10 731 случай. Наблюдается строгое преобладание рака мочевого пузыря в странах с высоким уровнем жизни (9,5 на 100 000 населения), нежели в странах с более низким уровнем (3,3 на 100 000 населения). Превалирующее большинство пациенов составляют мужчины и составляет 3/4 всех случаев [1].

Основной причиной развития рака мочевого пузыря является курение. РМП у курящего человека развивается в течение 20-30 лет, что подтверждается различными исследованиями. Например, в 1980 году в Италии и Испании стандартизированные по возрасту показатели курения составили 44,4% и 44,3% соответственно. Уже в 2003 году распространенность РМП в этих странах составляла 36,7 на 100 000 населения, а в 2007 году 33,2 на 100 000 населения и с тех пор продолжает уменьшаться, в связи со снижением числа курящего населения [2].

Помимо курения, немаловажными факторами риска остаются: инфекции мочеполовых путей, работа в химической и текстильной промышленности; диета с малым количеством, потребляемых фруктов и овощей; избыточное потребление алкоголя; потребление загрязненной воды и продуктов питания (например, в Аргентине, Чили и Бангладеш рак мочевого пузыря часто связан с мышьяковыми загрязнениями); метаболический синдром; генетика.

Наиболее распространенной формой рака мочевого пузыря является уротелиальная карцинома. У впервые выявленных пациентов в 75% слу-

чаев встречается неинвазивный РМП, а у 25% инвазивный (15%) и/или метастатический (10%). Необходимо отметить, что летальность неинвазивных форм данного вида рака составляет 15%, тогда как инвазивных 85%. Возможность перехода неинвазивного рака в инвазивный составляет 15-25%, а инвазивного неметастатического в метастатический 20-45%. Морфологически наблюдаются папиллярный, солидный и смешанный типы РМП, причем папиллярный наиболее распространен, особенно при неинвазивном раке. Также отмечается, что 5-летняя выживаемость при раке in situ – 96,4%, при локализованной – 70,2%, при вовлечении регионарных лимфоузлов – 33%, при отдаленных метастазах – 5,4%.

Одним из наиболее ранних проявлений РМП является гематурия. Кровь в полости мочевого пузыря сворачивается и может привести к острой задержке мочи. Также нередко встречается частое и болезненное мочеиспускание. Возможно развитие пиелонефрита или ХПН, в результате сдавления устья мочеточников опухолью. Необходимо отметить, что наиболее часто при раке мочевого пузыря метастазы отходят в легкие, кости и печень, что проявляется соответствующими симптомами [3].

Существует 4 основных направления в лечении рака мочевого пузыря: хирургический метод, химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия.

Хирургическое лечение может быть представлено одним из следующих видов оперативного вмешательства: трансуретральной резекцией, частичной и радикальной цистэктомией. После удаления опухоли пациенты наблюдаются у хирурга и им может быть назначена химиотерапия для снижения вероятности рецидива. Химиотерапия при раке мочевого пузыря может быть системной, регионарной и комбинированной.

Лучевая терапия в зависимости от характеристик опухоли может иметь различные цели: радикальные, послеоперационные и паллиативные курсы. Наилучшие результаты применения лучевой терапии наблюдаются, если использовать данный метод после трансуретральной резекции мочевого пузыря и 2-3 курсов химиотерапии.

Основными тактиками, применяемыми в иммунотерапии рака мочевого пузыря, являются БЦЖ-терапия и ингибиторы PD-1 рецепторов. БЦЖ терапия применятся внутрипузырно и активирует неспецифический иммунный ответ. Тогда как, ингибиторы PD-1 рецепторов реактивируют опухольспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет, это препараты пембролизумаб, атезолизумаб, ниволумаб, авелумаб и др. [4].

Заключение. Рак мочевого пузыря опасное и распространенное заболевание, которое может быть вызвано рядом факторов. Обнаружение РМП на ранних стадиях отличается в большинстве случаев благоприят-

ным прогнозом, о чем свидетельствует 5-летняя выживаемость. Лечение данного вида рака зависит от стадии, гистологических и иммуногистохимических характеристик новообразования, в связи с чем применяются различные направления в лечении опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kamat A.M., Hahn N.M., Efstathiou J.A., Lerner S.P. Bladder cancer // The Lancet. – 2016; 388: 2796–2810

2. Клиническая онкология. Учебное пособие. – Москва: Высшая школа. – 2012. – 466 с.

3. Siegel R.L., Miller K.D. // Cancer statistics. – 2016; 66: 7–30.

4. Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Abnet C.C. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women // JAMA. – 2011; 306: 737–745.

ИННОВАЦИИ В УПРАВЛЕНИИ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Киселев В.М., Киселева Ю.В.
Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского,
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского,
Симферополь, Российская Федерация

Рассмотрены актуальные проблемы эффективности управления современных медицинских организаций Российской Федерации и предложены пути их решения путем внедрения инновационных технологий и методов управления.

Ключевые слова: *инновации в управлении, электронное здравоохранение, телемедицина, государственно-частное партнерство, медицина 4 «П».*

В современный период развития в Российской Федерации (РФ) особую значимость приобретает повышение качества управления в здравоохранении, возрастает роль инновационной деятельности. Связано это в том числе и с переходом к экономике инновационного типа. За последнее время научно-технический прогресс в мире привел к колоссальным нововведениям в отрасли здравоохранения в виде создания новых технологий, лечебных методик, нового медицинского оборудования, новых фармакологических препаратов. Таким образом, традиционно считаемая консервативной социальная сфера, в которую входит здравоохранение, на данный момент направлена в сторону инновационных изменений. Это

дает возможность улучшить качество оказания медицинской помощи, стимулирует поиск и внедрение новых современных методов управления системой здравоохранения, формирует новую кадровую политику в отношении подготовки управленцев отрасли здравоохранения.

Перед здравоохранением РФ стоят задачи модернизации системы здравоохранения и преобразования классических методов управления. Возникает тенденция к развитию «эффективного здравоохранения» [1]. К тому же отрасль здравоохранения постоянно претерпевает реформирования, вместе с ней совершенствования требует, и система управления современными организациями здравоохранения. Это вызывает бурную дискуссию и формирует площадку для новых идей, внедрения новых технологий и методологических подходов управления, формирует переход от классических консервативных принципов в сторону инновационных изменений, стимулирует подготовку кадрового резерва управленцев для эффективной работы системы здравоохранения и оказания качественной медицинской помощи.

Среди главных задач по реформированию системы здравоохранения РФ стоит улучшение медико-социальной и экономической эффективности [2]. Отсутствие адекватного финансирования муниципальных и государственных медицинских организаций в среде с рыночными условиями привело к формированию и ускоренному развитию различных частных медицинских организаций, центров, клиник, кабинетов.

Имеющиеся особенности медицины в качестве отрасли экономики усложняют приток к ней больших финансовых капиталов с целью формирования новейших медицинских компаний и предприятий. Связано это, в первую очередь, со значительной капиталоемкостью производства, с высокой стоимостью медицинского оборудования, с недостаточным уровнем отраслевой рентабельности оказываемых услуг, с отсутствием возможностей у потребителя в полной мере оплачивать оказываемую медицинскую помощь.

Учитывая вышеперечисленное, главными факторами по реформированию системы здравоохранения остаются: уменьшение ресурсозатратных методов и технологий в работе лечебных учреждений независимо от подчинения и формы собственности, образование капиталоспособного спроса на услуги медицинских организаций, улучшение финансовой и управленческой прозрачности бизнеса, непрерывное обучение и переподготовка работающих врачей и администраторов управления в сфере новейшего медицинского маркетинга и менеджмента [3]. Все это дает повод проанализировать проблемы современной системы здравоохранения РФ для того, чтобы найти выход из сложившейся ситуации, одним из которых может стать, например, использование и внедрение инноваци-

онных подходов и методов в управлении современными медицинскими организациями.

В литературе выделяют три основные модели управления медицинскими организациями: организационную, координационную и оперативную. Основными принципами управления являются: принцип развития, принцип повышения имиджа, авторитета, представительства организации и другие. Среди методов управления медицинскими организациями выделяют: распорядительно-организационные методы управления; экономические методы; социально-психологические методы управления; метод управления медицинской помощью с помощью интегрированных систем; метод системного анализа деятельности медицинских учреждений; методы экспертных оценок; методы имитационного моделирования. Существуют три сектора управления здравоохранением: государственное здравоохранение, частные медицинские организации и третья модель управления, образуемая некоммерческими организациями. Важную роль в управления здравоохранением занимает Общественная палата. Она обеспечивает урегулирование общественно значимых вопросов граждан РФ, общественных объединений, органов местного самоуправления, органов государственной власти для их решения, в том числе затрагивающих вопросы охраны здоровья населения. Инновационным методом управления здравоохранением, в данном случае, следует считать интеграцию классических методов управления. Это улучшит координацию и взаимодействие секторов и будет способствовать быстрому применению инновационных технологий, а также приведет к обмену опытом работы как в частных клиниках, так и в государственных медицинских организациях.

За последнее время все большую популярность в управлении здравоохранением приобретает менеджмент, а востребованность в менеджерах здравоохранения неуклонно растет. Менеджмент в здравоохранении выступает в роли технологии, позволяющей рационально использовать ресурсы и преодолевать вместе возникшие трудности и проблемы. Такая система в литературе получила название менеджериализм.

В зарубежных странах выделяют три методологических подхода к управлению системой здравоохранения: децентрализация управления; централизованное управление с доминирующим государственным органом и смешанная система, получившей название в некоторых странах технология управляемой медицинской помощью. В РФ здравоохранение управляется на трех уровнях: федеральном, региональном и местного управления.

С позиции внедрения новых технологий управления учреждением можно выделить такие виды инноваций в системе здравоохранения: эко-

номические; технологические; организационные; информационно-аналитические; медико-технологические и фармакологические инновации. Сравнительно новым методом управления медицинской организацией является системный подход, в котором здравоохранение выступает как сложная, целостная система. Сравнительно недавно концепция управляемой медицинской помощи нашла свое применение в РФ в рамках метода управления интегрированными системами в здравоохранении. Одним из самых новых подходов к управлению учреждением здравоохранения на региональном уровне является кластерный подход. В системе здравоохранения организация такого кластера может обеспечить взаимодействие общества, бизнеса и власти; усовершенствование региональной инфраструктуры; доступ к инновациям и новым технологиям в здравоохранении [4].

Одной из основных проблем эффективности управления современными учреждениями здравоохранения является правильная организация структуры подчинения и взаимосвязи различных составляющих медицинской организации. Информационные управленческие и аналитические технологии – это способ решение данного вопроса. Поэтому инновацией в управлении в данном случае следует считать создание единой государственной информационной системы в РФ, которая улучшит качество управления в системе здравоохранения. В условиях обязательного медицинского страхования открытие личного кабинета и электронной медицинской карты пациента повысит качество оказания медицинской помощи. Внедрение системы электронной записи к врачу снизит очереди в медицинских организациях. Электронная регистратура позволит учитывать в информационной системе всех пациентов, мероприятий, происходящих с ними и их конечных итогов.

Сравнительно новым методологическим подходом управления медицинскими организациями является процессный подход управления путем построения системы процессов. Его основа – это организация, планирование, мотивирование и своевременный контроль. Инновационным методом управления также является метод бережливого производства – это концепция управления учреждением, основанная на исключительном стремлении избежать всех видов потерь. Бережливое производство подразумевает два ключевых элемента – время, которое пациент тратит на получение необходимой медицинской помощи, и создание безошибочных процедур, чтобы ни при каких условиях не могли возникать врачебные и лечебные ошибки.

Одной из составляющих эффективного управления медицинской организации, конечно же, являются кадры, причем как управленцы меди-

цинскими организациями, так и их работники. В связи с этим подготовка и переподготовка организаторов здравоохранения, врачей, младшего медицинского персонала является неотъемлемой частью инновационной политики любой медицинской организации.

Основными направлениями практической реализации новых методов и форм эффективного управления современными организациями здравоохранения РФ является переход к доверительному управлению медицинской организацией, государственно-частное партнерство в качестве инструмента эффективного развития здравоохранения РФ, управление автономным учреждением как новой организационно-правовой формой здравоохранения РФ, а так же принципиальный пересмотр парадигмы медицинских организаций в пользу медицины 4 «П»: предиктивной, предупредительной, партисипаторной и персонализированной, которая является инновационным способом повышения эффективности оказания медицинской помощи населению, повышения продолжительности жизни и качества жизни в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев, В.М. Инновации в управлении современными организациями здравоохранения Российской Федерации: Магистерская диссертация: (38.04.04 «Государственное и муниципальное управление») / ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Каф. гос. упр.; Науч. рук.: В.И. Колесник, д.э.н., проф. – Симферополь. – 2018. – 156 с.

2. Лебедев, А.А. Инновации в управлении медицинскими организациями / М.В. Гончарова, О.Ю. Серебрянский, Н.А. Лебедев // Под ред. академика РАМН, д.м.н., профессора Ю.П. Лисицина. – М.: Литерра. – 2010. – 172 с.

3. Колесник В.И., Киселев В.М. Управление медицинскими учреждениями: методологические подходы и новые технологии // Экономика и современный менеджмент: теория и практика: Матер. междунар. науч.-пр. конф., 13 апреля 2017 г., в 2-х ч., под общ. ред. проф. В.Н. Узунова. – Симферополь: Изд-во «УЭУ». – 2017. Часть 2. – С. 219-226.

4. Колесник В.И., Киселев В.М. Инновации в управлении современными учреждениями здравоохранения Российской Федерации // Государственная политика в сфере охраны здоровья в Российской Федерации: Сборник трудов междунар. науч.-практич. конф., 25 мая 2017 г. – Симферополь: Изд-во «КУБ», 2017. – С. 128-133.

5. Улумбекова, Г.Э. Здравоохранение России. Итоги 2012–2016 гг. Неотложные меры в 2017–2018 гг. Приоритеты развития до 2025 г. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – 42 с.

ЗАВИСИМОСТЬ СУИЦИДАЛЬНОГО РИСКА ОТ МЕЖПОЛУШАРНОЙ СИММЕТРИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И УРОВНЕЙ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У ПОДРОСТКОВ

Конончук В.В., Жданова А.А.,
Сидорова И.С., Платонова И.А., Арсениев Н.А.
Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Выявлены зависимости наличия суицидального риска от уровней психической адаптации и межполушарной асимметрии у подростков 14, 17 и 18 лет. Разработана модель выявления и превенции суицидального риска.

Ключевые слова: *суицидальны риск, межполушарная асимметрия головного мозга, латерализация головного мозга, уровни психической адаптации.*

Одним из факторов, определяющих процесс адаптации к изменениям окружающей среды, склонность к психосоматическим заболеваниям, соотношение объективных и субъективных показателей здоровья является межполушарная асимметрия [4].

Известно, что функциональная асимметрия включает в себя три вида: моторная, сенсорная и психическая [1, 3, 5].

В данной работе акцент сделан на психической асимметрии головного мозга.

Материалы нашего исследования включают результаты обследования 932 военнослужащих по призыву из числа молодого пополнения в пунктах приема личного состава в возрасте 14, 17, 18 лет. По определению ВОЗ подростками считаются молодые люди в возрасте от 10 до 19 лет с учетом национальных, культурных, юридических и других особенностей, и этот статус определяется не только возрастом [2]. Суицидальный риск (СР) определялся по соответствующей шкале методики МЛО «Адаптивность 200 плюс». Межполушарная асимметрия (МПА) и уровни психической адаптации (УрПА) определялись с помощью многоосевой диагностической экспресс-методики нейровизуализации с биологической обратной связью «Видикор-М» у лиц в возрасте 14, 17 и 18 лет.

По МПА подростки были разделены на лиц с левосторонней латерализацией головного мозга (ЛЛ), количество которых составило 508 человек и лиц с правосторонней латерализацией головного мозга (ПЛ), количество которых составило 424 человека. По УрПА подростки были разделены на 5 групп: «высокоадаптивные» (ВА), «адаптивные» (А), «эмоционально-лабильные» (ЭЛ), «группа риска» (ГР) и «дезадаптив-

ные» (ДА). Средний возраст у подростков основной группы составил 14, 17 и 18,5±0,4 лет.

Проводилось определение показателей уровней СР и УрПА по латерализации головного мозга, а также их сопряженность.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы математического обеспечения Statistica-8,0 for Windows. Описательная статистика выполнялась методом вычисления. Для оценки наличия статистической связи двух непараметрических эмпирических признаков (наличие СР и групп УрПА) использовался Хи-квадрат Пирсона. Для оценки силы направления и статистической значимости связи между показателями, которые являются ранговыми (оценка наличия СР и оценка групп УрПА), использовался непараметрический корреляционный анализ с расчетом рангового коэффициента корреляции Kendall Tau Correlation (τ(к)).

Было выявлено, что у «высокоадаптивных» юношей с ПЛ и ЛЛ показатели СР отсутствовали. У юношей с ПЛ суицидальный риск выявлялся в 3 раза чаще, чем у подростков с ЛЛ.

Исследование показало, что лиц с ПЛ со средним СР значительно больше во всех исследованных возрастных группах подростков, чем с низким и высоким СР. Вместе с тем, наибольшее их количество приходилось на группу «дезадаптивных» лиц 17-летнего возраста. Так, именно на 17-летний возраст приходится наибольшее количество лиц с СР в группе ДА. Определено, что у подростков с ЛЛ со средним СР значительно больше во всех исследованных возрастных группах подростков, чем с низким и высоким СР. Но, наибольшее их количество приходится на ГР 14 и 17-летнего возрастов, а также на «дезадаптивную» группу 18-летнего возраста.

Было выявлено, что с понижением УрПА значительно увеличивается количество лиц с СР, особенно в группе лиц с ПЛ, которые оказались более суицидоопасными по сравнению с подростками ЛЛ. С понижением УрПА прямо пропорционально увеличивается абсолютное количество лиц с СР, и их доля в группах психической адаптации. У подростков с ПЛ, именно на 14-летний и 17-летний возрасты обследованных приходится наибольшее количество лиц ДА группы и составило в 14 лет 84 человека, из них 79 человек или 94 % из данной группы с показателями СР, а в 17 лет из 129 человек группы ДА показатели СР имелись у 124 человек, что составило 98 % от этой группы УрПА.

Статистическая оценка наличия связи с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона показала наличие значимой связи между оценками групп СР и групп УрПА у лиц основной группы с ПЛ по данным шкал МЛО-Адаптивность 200 плюс и методики «Видикор-М». Так, для подростков 14 лет Хи-квадрат составил 150,6 при df=9 и $p<0,001$. Для этих

лиц в возрасте 17 лет Хи-квадрат составил 279 при df=9 и p<0,001, а для этих же подростков в 18 лет Хи-квадрат составил 174,9 при df=9; p<0,001.

Статистическая оценка показала наличие прямой умеренной значимой корреляционной связи (τ(к)=0,49 при p<0,001) у подростков с ПЛ в возрасте 14 лет; прямой сильной значимой корреляционной связи (τ(к)=0,7 при p<0,001) в возрасте 17 лет и прямой средней значимой корреляционной связи (τ(к)=0,54 при p<0,001) у этих же лиц в 18-летнем возрасте.

При последующем изучении динамики показателей у каждого подростка были установлены пределы изменения УрПА у лиц с ПЛ и выявлена закономерная зависимость наличия показателей СР от динамических изменений УрПА. Эта зависимость состоит в том, что у подростков правосторонней латерализации показатели СР имелись только у тех лиц, которые либо изначально были в группе ДА, либо у тех, которые в последующем дезадаптировались до ДА группы, даже при условии, что эта дезадаптация была промежуточной с последующим повышением УрПА до более высоких уровней.

Вместе с тем, у подростков правосторонней латерализации с исходным УрПА А, ЭЛ, ГР, которые в последующем не дезадаптировались до ДА группы, показатели СР отсутствовали.

У подростков с ЛЛ зависимость наличия СР от динамического изменения УрПА, как у подростков с ПЛ, отсутствует, а показатели СР имелись независимо от изменения или стабильности УрПА в динамике.

Динамика лиц с наличием СР в группах УрПА с ЛЛ в 14 лет, в 17 лет и в 18 лет показывает, что с понижением УрПА прямо пропорционально увеличивается абсолютное количество лиц с СР, и их доля в группах психической адаптации от А группы до ГР и уменьшением их в группе ДА. У подростков с ЛЛ в 14-летнем и 17-летнем возрастах представительство подростков по группам УрПА и количество лиц с наличием СР, примерно одинаковое.

Вместе с тем, к 18 годам отмечалось выраженное увеличение количества подростков группы А и группы ДА с резким уменьшением количества лиц в ГР при относительной стабильности ЭЛ группы.

Статистическая оценка наличия связи между оценками групп СР и групп УрПА у лиц основной группы с ЛЛ по данным шкал МЛО-А 200 плюс и методики «Видикор-М» с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона не показала наличие значимой связи. Так, для подростков 14 лет Хи-квадрат составил 13,1 при df=9 и p<0,05. Для этих лиц в возрасте 17 лет Хи-квадрат составил 32,7 при df=9 и p<0,21, а для этих же подростков в 18 лет Хи-квадрат составил 13,4 при df=9; p<0,04.

Статистическая оценка не показала наличие корреляционной связи у подростков с ЛЛ в возрасте 14 лет (τ(к)=0,14 при $p<0,05$); в возрасте 17 лет – (τ(к)=0,09 при $p<0,21$) и в 18-летнем возрасте у этих же лиц (τ(к)=0,15 при $p<0,04$), что расценивалось как очень слабая корреляционная связь с тенденцией достоверной связи в 14 и 18 лет и незначительной корреляцией не достигающей уровня статистической значимости в 17 лет.

Определение латерализации полушарий головного мозга достоверно улучшает прогноз суицидального риска у юношей и может использоваться для его раннего выявления. Раннее выявление суицидального риска у юношей может использоваться для совершенствования профессионально-психологического отбора.

Таким образом, для прогнозирования СР следует ориентироваться на показатели УрПА по МПА, отслеживая изменения УрПА в динамике с использованием многоосевой диагностической экспресс-методики нейровизуализации с БОС «Видикор-М».

Это позволило разработать комплексную диагностическую модель объективной оценки риска самоубийств у подростков, предусматривающая прогнозирование СР, проведение индивидуальных адресных психокоррекционных мероприятий по превенции СР в учебных заведениях среднего, среднего специального и высшего образования. Основные положения этой модели состоят в следующем. При первичном осмотре определяются исходный УрПА и эмоционально значимые «точки приложения», вовлечение которых может нанести психическую травму, провоцирующую СР и с которыми необходимо работать родителям (опекунам), психологу, классному руководителю, куратору группы по переформированию личностного отношения подростка к переживаниям, а нередко – и по дезактуализации личностной проблемы. Результаты первичной диагностики, последующего контроля УрПА, перечень проведенных и планируемых мероприятий с указанием даты, результатов психокоррекции и другую необходимую информацию следует заносить в специально выделенный журнал.

Определение исходного уровня УрПА и его мониторинг у обучающихся проводится психологом образовательного учреждения с помощью методики «Видикор-М». Первыми осматриваются подростки дезадаптивной группы и группы риска.

Психопрофилактические и психокорреционные мероприятия проводятся между контрольными осмотрами. Для групповых занятий следует формировать группы обучающихся, примерно одного возраста. По результатам повторной динамической диагностики психологом может приниматься решение по дальнейшему психологическому сопровождению

обучающегося; о продолжении или временном прекращении психокоррекционных мероприятий; о необходимости его осмотра психиатром или принятия срочных мер по предотвращению суицида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брагина Н.Н., Доброхотова Т. А. Функциональные асимметрии человека. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина. – 1988. – 240 с. ил.

2. ВОЗ. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.) / ВОЗ. Женева. – 2015. – 104 с.

3. Лурия, А.Р. Основы нейропсихологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М.: Издательский центр «Академия». – 2003. – 384 с.

4. Реброва Н.П., Чернышева М.П. Функциональная межполушарная асимметрия мозга человека и психические процессы. – СПб.: Речь. – 2004. – 96 с.

5. Шарабарина, Х.А. Влияние межполушарной асимметрии головного мозга на склонность к суицидальному поведению у подростков // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2016. – Т. 11. – С. 766 – 770. [URL: https://e-koncept.ru/2016/86166.htm]

ЗАВИСИМОСТЬ ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ ОТ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И УРОВНЕЙ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У ЮНОШЕЙ

Конончук В.В., Платонова И.А.,
Арсениев Н.А., Давыдов А.Т., Тюкавин А.И.
Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье показано соотношение уровневой оценки (классификации) психического здоровья к группам психической адаптации и зависимость девиантного поведения от уровней психической адаптации и межполушарной асимметрии у юношей 18-20 лет.

Ключевые слова: *межполушарная асимметрия головного мозга, латерализация головного мозга, уровни психической адаптации, девиантное поведение.*

Глобальные изменения, происходящие в современном мире – переход к информационному обществу, стремительное развитие технологий, изменения социокультурных условий жизни людей являются

мощными стрессогенными факторами и самым серьезным образом сказываются на процессе развития детей, подростков, молодежи. Это привело к тому, что в последние годы в России и других развитых странах отмечается резкое увеличение числа лиц с девиантным поведением среди лиц юношеского возраста. При этом у них наблюдаются различные формы отклоняющегося поведения: делинквентное поведение (проявляется в виде хулиганства, краж, грабежей, вандализма, физического насилия, торговли наркотиками), асоциальное поведение (уходы из дома, бродяжничество, школьные прогулы, отказ от обучения, ложь, агрессивное поведение, промискуитет, граффити, субкультуральные девиации), аутодеструктивное поведение (в виде различного рода зависимостей, суицидального поведения).Увеличивается число молодежи, употребляющих алкоголь, прослеживается снижение возраста начала употребления [1].

В современной литературе описано более 800 стрессов личной жизни [4]. По характеру воздействия выделяют нервно-психический, температурный, радиационный, световой, голодовой, лишение сна и другие. Устойчивость человека к нервно-психическим стрессам зависит от его индивидуальных генетически обусловленных и приобретенных особенностей и определяется индивидуальным уровнем психической адаптации.

Одним из видов деятельности человека, на которого действуют высокие стрессовые факторы, является военная служба по призыву, где девиантным поведением является самовольное оставление воинской части.

Нами проведена диагностика уровней психической адаптации 36 военнослужащих по призыву 18-20 лет («вчерашних школьников»), самовольно оставивших воинские части.

Диагностика проводилось с помощью компьютерной многоосевой диагностической экспресс-методики нейровизуализации с биологической обратной связью «Видикор-М» в основе которой лежит анализ межполушарной функциональной асимметрии головного мозга (МПА) и уровня психической адаптации (УрПА), а результаты диагностики не зависят от субъективного мнения, обследуемого о своем состоянии, что исключает возможность изложения неверных и установочно-неверных данных [2].

По МПА юноши были разделены на лиц с левосторонней латерализацией головного мозга (ЛЛ), лиц с правосторонней латерализацией головного мозга (ПЛ), лиц, у которых оба полушария функционируют согласовано – когерентные (К). По УрПА они были разделены на 5 групп: «высокоадаптивные» (ВА), «адаптивные» (А), «эмоционально-лабильные» (ЭЛ), «группа риска» (ГР) и «дезадаптивные» (ДА).

Наше деление на группы адаптации сравнивалось с уровневыми оценками (классификациями) психического здоровья по Б.С. Фролову (1982 г.) и С.Б. Семичову (1986 г.) [3]:

− ВА – здоровые (Фролов Б.С.); идеальная (абсолютная) норма (Семичов С.Б.);

− А – практически здоровые с благоприятными прогностическими признаками (Фролов С.Б.); типологическая норма: – конституциональная норма, – акцентуации (характера или личности) (Семичов Б.С.);

− ЭЛ – практически здоровые с неблагоприятными прогностическими признаками (препатология); потенциальный уровень риска (Семичов Б.С.);

− ГР – легкая патология (Фролов С.Б.); психическая дезадаптация: – непатологическая дезадаптпция, – патологическая дезадаптация (предболезнь), вероятно болезненное состояние (Семичов Б.С.);

− ДА – выраженная патология (Фролов С.Б.); верифицированная болезнь (Семичов Б.С.).

Распределяемость военнослужащих по призыву, самовольно оставивших воинские части по уровню психической адаптации и латерализации головного мозга в абсолютных числах и в процентах представлена в таблице.

Показатель	ПЛ		К		ЛЛ		**Всего**	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	**абс.**	**%**
ВА	0	0	0	0	0	0	**0**	**0**
А	0	0	0	0	0	0	**0**	**0**
ЭЛ	3	8,3	0	0	0	0	**3**	**8,3**
ГР	3	8,3	0	0	5	13,9	**8**	**22,2**
ДА	9	25	6	16,7	10	27,8	**25**	**69,5**
Всего	**15**	**41,7**	**6**	**16,6**	**15**	**41,7**	**36**	**100**

Всем обследованным рекомендовано в стационарных условиях лечение и проведение военно-врачебной экспертизы (ВВЭ) на предмет годности к военной службе. По результатам ВВЭ 26 человек уволены по психиатрическим статьям; 2 военнослужащих по призыву признаны годными к военной службе; 8 человек на госпитализацию в психиатрическое отделение военного госпиталя не поступали (военнослужащие из других военных округов и военных ведомств). В анамнезе у 3 военнослужащих по призыву до госпитализации были суицидальные действия – у двоих из группы риска ПЛ и у одного из дезадаптивной группы ПЛ. У 3 человек диагностирована шизофрения, у 4 – невротическое расстройство, у 27 человек – расстройство адаптации и расстройство личности.

Выводы:

1. Около 70% юношей с девиантным поведением находится в группе дезадаптивных лиц, несколько больше с левополушарной латерализацией головного мозга по сравнению с лицами правополушарной латерализации.

2. Расстройства психики различных регистров начинается в группе эмоционально-лабильных и достигает максимума в дезадаптивной группе.

3. Юноши правополушарной и левополушарной латерализаций головного мозга со сниженными адаптационными возможностями в равной степени подвержены расстройствам психики.

4. Суицидальным действиям подвержены лица со сниженной адаптацией правополушарной латерализации головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникудимова, Е.А. Современные формы проявления девиантного поведения подростков в аспекте социально-педагогической деятельности / Е.А. Аникудимова // Симбирский научный вестник. – 2015. – № 4. – С. 14–19.

2. Журавлев А.К., Михальчик С.В. «Анализ и коррекция психических состояний», Российский государственный медицинский университет, – М.: Учебное пособие, 2007.

3. Рустанович А. В., Шамрей В. К. «Клиническая психиатрия в схемах, таблицах и рисунках», Санкт-Петербург. – 2001. – С. 84.

4. Wasserman, D.A stress-vulnerability model and the development of the suicidal process // Suicide. An Unnecessary death, London: Martin Dunitz. – 2001. – P. 13-27.

ПЕСТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ НЕМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Короткова О.И., Бойкова И.В., Колодязная В.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Всероссийский НИИ защиты растений,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведены биологические испытания антибиотиков немедицинского назначения в отношении фитопатогенных грибов и бактерий – возбудителей опасных заболеваний сельскохозяйственных растений, вредных членистоногих, а также бактерий, условно патогенных для человека, с целью

поиска эффективных и безопасных средств защиты растений от болезней и вредителей, а также стимуляторов роста.

Ключевые слова: *антибиотики немедицинского назначения, антагонистическая активность, инсектицидная активность, защита растений, биопрепараты, фиторегуляторные свойства.*

Обеспечение населения экологически безопасными продуктами питания является одним из важнейших экологических приоритетов в здравоохранении Российской Федерации [1]. Последнее время в России все большее внимание уделяют органическому сельскому хозяйству, которое направлено на обеспечение благоприятного состояния окружающей среды и укрепления здоровья человека [2]. В рамках органического растениеводства запрещено использовать химические синтетические средства защиты растений от болезней и вредных членистоногих. Биопрепараты на основе микроорганизмов и их метаболитов используют как альтернативу химическим синтетическим пестицидам. Биопрепараты, в отличие от химических пестицидов, обладают большей специфичностью, низкой токсичностью и способностью деградировать в окружающей среде [3]. Таким образом, поиск новых эффективных и экологически безопасных средств защиты является актуальным.

Биопрепараты, используемые в сельском хозяйстве, должны удовлетворять следующим требованиям: низкая токсичность для теплокровных животных и человека; высокая биологическая активность и специфичность в отношении целевых объектов; способность легко проникать в ткани растений; стабильность на поверхности и внутри растения; способность легко разлагаться в почве; безопасность для окружающей среды [4].

Важное требование к антибиотикам, применяемым для защиты растений, заключается в том, что их запрещено использовать в медицинской практике во избежание формирования устойчивости к ним фитопатогенов и вредителей [4].

Цель настоящей работы – изучение антагонистической активности антибиотиков немедицинского назначения (АНН) против возбудителей опасных заболеваний растений и человека, инсектицидной активности против вредных членистоногих, исследование их фиторегуляторных свойств в отношении овощных культур.

На первом этапе исследования провели оценку антагонистической активности антибиотиков люцензомицина (LMN), тетрамицина А (TMA), тетрамицина В (TMB), ауреофунгина А (AFA), ауреофунгина В (AFB) и антимицина А (AMA) в отношении ряда фитопатогенных микроорганизмов, а также бактерий, вызывающих опасные заболевания человека. Опыт проводили методом лунок, диаметр лунки составлял 10 мм. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Результаты определения антагонистической активности образцов АНН в отношении фитопатогенов и *Staphylococcus aureus*

№	Средние значения зон лизиса, мм								
	Антибиотик	*Alternaria alternata (Fr.) Keissl.*	*Alternaria solani Sorauer*	*Fusarium graminearum* Schwabe	*Fusarium sambucinum* Fuckel	*Fusarium solani* (Mart.) Sacc	*Rhizoctonia solani* Kuhn	*Sphaeropsis malorum* Peck.	*Staphylococcus aureus ATCC 25922*
1	AMA	27,5	13,8	-	19,5	-	18,8	-	18,8
2	AFA	-	26,3	-	15	-	-	-	17
3	AFB	25	27,5	-	-	-	-	-	17,5
4	LMN	40	42,5	20,3	27,5	20	25	30	15
5	TMA	40	42,5	34,5	22,5	15	20	28,8	16,5
6	TMB	41,3	25	22,5	25	17,5	20	26,3	19,5

Из полученных данных видно, что антибиотики LMN, TMA и TMB проявили высокую антагонистическую активность в отношении всех исследованных фитопатогенов. Также обнаружена антибиотическая активность всех исследованных образцов антибиотиков в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 25922.

Вторым этапом работы было выявление инсектицидной активности АНН на виковой тле (*Megoura viciae* Buckt.) при контактном способе обработки. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Определение активности антибиотиков в отношении виковой тли

Учет гибели тли	Биологическая эффективность, смертность виковой тли, %						
	AFA	*AFB*	*AMA*	*LMN*	*TMA*	*TMB*	Контроль (вода)
через 2 часа, %	50	0	22,5	42,5	7,5	12,5	0
через 4 часа, %	65	17,5	72,5	77,5	15	22,5	0
через 24 часа, %	100	45	95	100	70	57,5	7,5

Полученные данные свидетельствуют о том, что все изученные образцы АНН проявили биологическую активность в отношении вредителя, что говорит о перспективе разработки препаратов против вредных членистоногих на основе представленных антибиотиков.

На следующем этапе изучили фиторегуляторные свойства образцов АНН. Образцы препаратов готовили в виде водных суспензий при концентрации 10 мг/л. На рисунке 1 представлен сравнительный анализ влияния антибиотиков на всхожесть семян различных культур.

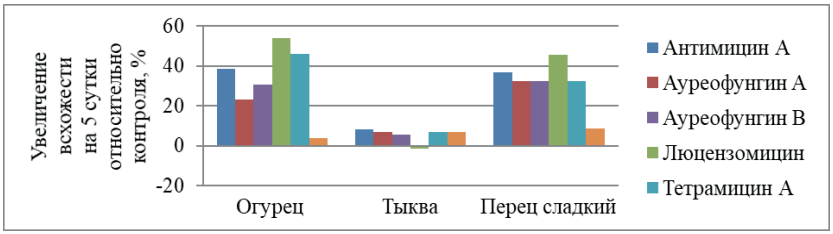


Рисунок 1. Влияние образцов АНН на всхожесть (5 сутки) различных семян

Представленные данные говорят о стимулирующем влиянии на семена огурца и перца сладкого антибиотиков LMN, AMA, AFB и AFA. TMA стимулировал всхожесть семян томата. Менее выражено стимулирующее действие испытанных образцов на семена тыквы.

В ходе исследования провели вегетационный опыт в теплице ВИЗР по определению фиторегуляторной активности образцов антибиотиков в отношении растений огурца. Результаты опыта приведены в таблице 3.

Таблица 3. – Влияние АНН на биометрические показатели растений огурца

№	Изменение биометрических показателей по отношению к контролю, %	Образцы					
		AMA	AFA	AFB	LMN	TMA	TMB
1	Высота наземной части	-4,69	+0,92	-8,59	-10,06	-15,31	-16
2	Ассимиляционная поверхность листьев	+5,86	+20,72	+8,78	+24,72	+35,5	+11,1
3	Количество завязей	-10	+10	+70	+60	0	-30
4	Масса наземной части	+5,79	+2,60	-7,97	+1,00	+19,67	-8,10

Из представленных данных видно, что антибиотик AFA обнаружил высокую стимулирующую активность в отношении растений огурца по всем исследованным параметрам.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что изученные АНН перспективно использовать в качестве полифункциональных средств защиты растений от болезней и вредителей сельскохозяйственных культур, а также как регуляторов роста. Исследования продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Экологическая доктрина Российской Федерации [Электронный ресурс] / Министерство иностранных дел Российской Федерации: официальный сайт – Режим доступа: http://www.mid.ru/foreign_policy/official_documents/-/asset_publisher/CptICkB6BZ29/content/id/548754 (дата обращения: 01.10.2019)

2. Об органической продукции и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации [Электронный ресурс]: федер. закон от 03.08.2018 г. № 280-ФЗ – Режим доступа URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_304017/ (дата обращения: 02.10.2019).

3. Короткова, О.И. Пестицидная активность антибиотиков немедицинского назначения / О.И. Короткова // VIII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего»: сборник материалов конференции. – СПб.: СПХФУ, 2019. – С. 414-417.

4. Егоров, Н.С., Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп./ Н.С. Егоров. – М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. – 528 с.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КРАМИЗОЛА ПРИ ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ ДИЕТЕ НА ТРИГЛИЦЕРИДЫ

[1,2] Косякова Г.П., [2]Лизунов А.В., [1]Михайлова В.А.
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
[2]Институт экспериментальной медицины,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Триглицериды – это жиры, являющиеся основным источником энергии в теле млекопитающих наравне с глюкозой. Целью данного исследования является изучение влияния препарата производного крамизола на триглицериды в сыворотке крови. Также проводится эксперимент по индукции гиперлипидемии у крыс в острой модели, выделяется кровь всех опытных групп крыс, определяется уровень триглицеридов у раз-

ных групп подопытных животных и устанавливается степень и механизм влияния крамизола на липидный обмен.

Ключевые слова: *кармизол, атеросклероз, липиды, триглицериды, ЛПВП, ЛНП, форменные элементы крови, миелограмма костного мозга.*

Введение. Именно триглицериды являются основными липидами жировых отложений и составляют около 15-20% массы тела. Так как триглицериды в крови находятся в виде макромолекулярных комплексов – липопротенов, в качестве биомаркеров ожирения, неудивительно, что и общий уровень триглицеридов свидетельствует о биологическом возрасте млекопитающих. При этом возрастные изменения в уровне триглицеридов различаются у самок и у самцов: у самцов он повышается вплоть до 1,5 года (примерно), после чего начинает снижаться очень медленно, в то время как у самок уровень триглицеридов в крови с возрастом повышается. Уровень свободных жирных кислот отражает скорость расщепления триглицеридов и тоже является биомаркером ожирения, который используют в сочетании с показаниями уровней липопротеинов разной плотности.

Материал и методы: для изучения влияния препарата производного крамизола использовалась холестериновая модель. Эта модель вызывает острую гиперлипидемию у животных. Она повышает уровень холестерина в крови, что создает эффект гиперлипидемии. Самцов крыс линии Wistar делили на 4 группы: 1. интактный контроль – крысам не вводили препараты, не кормили холестериновой диетой, вводили холестерин; 2. активный контроль – крысам вводили холестерин, не вводили препарат; 3. группа препарата сравнения – крысам вводили препарат сравнения (фенофибрат), кормили холестериновой диетой; 4. опытная группа – крысам вводили крамизол, вводили холестерин.

На крысах апробировали холестериновую модель, в качестве корма в течение двух недель давали холестериновую диету. Состав диеты: брикеты корма – 650 г, сало свиное – 450 г, подсолнечное масло – 100 г, сух. молоко – 500 г, холестерин пищевой – 87 г, овес и пшено – 400 г, вода – 100 г. Всего 2,257 г. Определили 4 группы крыс: интактный контроль, холестериновый контроль, 3-е группе крыс ввели препарат сравнения фенофибрат и 4-ой группе вводили орально кармизол и кормили холестериновой диетой. Интактным крысам давали корм стандартный и не вводили препараты. У всех подопытных животных после декапитации брали кровь на исследования: делали мазки крови, сыворотку откручивали на центрифуге для триглицеридов, холестерина, ЛПВЛ (липопротеидов высокой плотности) ЛПНП (липопротеидов низкой плотности), а также помещали печень в тризол. Костный мозг вымывали из бедренной ножки.

Введение препаратов. Животным в течение 7 дней вводили кармизол (опытная группа) или фенофибрат (группа препарата сравнения), разведенные в 1%-м растворе крахмала. Группе активного контроля вместо препарата вводили 1%-й раствор крахмала. Всем группам, кроме интактного контроля, кормили холестериновой диетой, вводили раствор холестерина через рот по 2 мл на 7-й день после перорального введения кармизола. На 6 день после введения препаратов крыс лишали кормления и производился забой животных и препарирование с забором крови и взятием образцов печени. Крыс декапитировали через сутки. Делали забор крови, печени, сердца, красного костного мозга, головного мозга. Для выделения РНК погружали клетки печени в раствор тризола.

Проводили эксперимент по индукции гиперлипидемии у крыс в острой модели, выдели сыворотку крови всех опытных групп, определяли уровень триглицеридов и экспрессию генов интереса у разных групп подопытных животных и установливали степень и механизм влияния крамизола на липидный обмен.

Определение уровня холестерина, триглицеридов и ЛПВП в сыворотке крови крыс. Кровь, отобранную у декапитированных крыс, выдерживали сутки при +4° до образования кровяного сгустка. После этого отбирали сыворотку и сохраняли на -20°. После определяли уровень холестерина, триглицеридов и ЛПВП с помощью стандартных наборов для окраски и детекции. Непосредственно количество триглицеридов и ЛПВП измеряли с помощью определения оптической плотности смеси стандартных наборов (холестерин – витал, триглицериды – витал, ЛПВП-холестерин – витал) и образцов сыворотки по стандартному протоколу. Непосредственно количество определялось по оптической плотности, измеряемой на спектрофотометре.

При ожирении наблюдают изменения в функциях, размере, степени пролиферации (разрастания за счет деления клеток) жировой ткани, а также в количестве адипоцитов, клеток жировой ткани. Все это приводит к изменению профиля секреции адипоцитокинов, производимых этими клетками. Снижение с возрастом уровня секреции адипонектина по времени совпадает с развитием нарушений метаболизма глюкозы и липидов, ростом уровня общего холестерина, свободных жирных кислот, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, LDL) и глюкозы в крови, а также падением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПНП, LDL) – все эти показатели также используются в качестве биомаркеров ожирения. Низкий уровень холестерина-ЛПНП также является фактором риска развития инсульта или заболеваний периферических артерий у людей.

Результат и обсуждение: Уровень холестерина снизился в опытной группе по сравнению с группой холестеринового контроля, приблизив-

шись к таковой у интактных животных (97,24 мкг/мкл по сравнению с 162,02 мкг/мкл в контроле, интактные 63,38 мкг/мкл). Количество микроядер в мононуклеарах периферической крови снизилось в опытной группе по сравнению с группой холестеринового контроля как в эритроцитах, так и в лимфоцитах. Уровень триглицеридов снизился в опытной группе по сравнению с группой холестеринового контроля (85,67 мкг/мкл по сравнению с 95,98 мкг/мкл в контроле, интактные 89,57 мкг/мкл). Также повысился уровень ЛПВП. В опытной группе уровень ЛПВП повысился по сравнению с холестериновым контролем (55,32 мкг/мкл по сравнению с 42,64 мкг/мкл в холестериновом контроле, интактные 46,06 мкг/мкл). В опытной группе с крамизолом снизился показатель разрушенных ядросодержащих клеток в периферической крови в сравнении с группой крыс с препаратом сравнения фенофибратом.

Жировая ткань является активным метаболическим органом, который вырабатывает гормоны адипоцитокины, участвующие в энергетическом гомеостазе (поддержание постоянства внутренней среды) и регуляции метаболизма глюкозы и липидов (жиров). Одним из таких гормонов является адипонектин, который циркулирует в крови в виде мультимерного белка, состоящего из трех или более субъединиц. Взаимодействие адипонектина с факторами роста определяется типом его мультимерной организации, а активация последующих белковых мишеней – еще и тканеспецифичностью его доставки. Сверхэкспрессия (повышенное производство) адипонектина у млекопитающих предотвращает некоторые негативные эффекты диеты с высоким содержанием жиров, в том числе повышение уровня глюкозы и инсулина в крови. С помощью адипонектин зависимой регуляции некоторых ферментов митохондрий снижается производство активных форм кислорода (АФК, ROS). Липидный баланс в сыворотке крови подопытных крыс нарушился при холестериновой модели.

Выводы: нужно отметить, что эксперименты на животных, связанные с механизмами атеросклероза, требуют специальных моделей вызванной гиперлипидемии. В нашем случае это модель холестериновая, которая применялась для с искусственной гиперлипедимии крыс. Так, при тестировании препарата производного крамизола на крысах. При введении препарата крысам было показано повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижение триглицеридов и ЛНП. Установили влияние препарата крамизола при холестериновой диете на главный источник энергии в теле млекопитающих триглицериды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косякова, Г.П. Исследование фенофибрата и кармизола на тритоновой модели гиперлипидемии и атеросклероза / А.В. Лизунов, П.В. Шаля-

пин // Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Боткинские чтения», под редакцией академика РАН Мазурова В.И. СПБ. – 2019 г. – С. 132-132.

2. Lizunov A.V., Okunevich I.V., Kosyakova G.P., Piotrovsky L.B., Shabanov P.D. Effects of karmizole derivate on the expression of APO A-1 gene in the rats hyperlipidemia model26thMultidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference «Stress and Behavior» St. Petersburg, may 16-19. – 2019. – 49 p.

РОЛЬ ОРЕКСИНА А SB-408124 И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В МЕХАНИЗМАХ ПОДКРЕПЛЕНИЯ

[1,2]Косякова Г.П., [2]Ефимов Н.С., [1]Дурнев М.А.
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
[2]Институт экспериментальной медицины,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

В настоящей работе продемонстрировано блокирующее действие антагониста рецепторов орексина А SB-408124 на вызванную фенамином активацию самостимуляции латерального гипоталамуса. Введение орексина А и его антагониста в данную структуру может направленно влиять на стресс-зависимые механизмы центрального действия психостимуляторов. А фенамин – сильное синтетическое психостимулирующее средство, воспроизводящее эффект стимуляции центральной нервной системы аналогично выделению адреналина. При сне, который вызван наркотическими либо снотворными веществами, оказывает пробуждающее действие.

Ключевые слова: *рецепторов орексина, самостимуляция, фенамин, камере Скиннера, внутриструктурная микроинъекция препарата, миелограмма.*

Введение. Самораздражение, аутостимуляция – экспериментальный феномен, проявляющийся в виде стремления животного повторно совершать действия, которые приводят к электрическому раздражению мозга через электроды, вживленные в определенные нервные структуры, расположенные в гипоталамусе и среднем мозге.

Этот феномен отражает включение в активное состояние особого нервного субстрата, связанного, по-видимому, с механизмом положительного подкрепления и с возникновением чувства удовольствия. Фенамин – препарат из группы стимуляторов центральной нервной системы.

При этом не меняются гематологические показатели периферической крови и костного мозга, которые определяли в клетках после микроинъекции в структуры мозга антагониста рецепторов орексина А SB-408124.

Материал и методы исследования: Опыты выполнены на 46 крысах самцах Вистар массой 200-250 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Все опыты проведены в осенне-зимний период. Для воспроизведения самораздражения мозга у крыс использовали классический вариант изучения самостимуляции мозга в виде педальной самостимуляции в камере Скиннера.

Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговыми значениями тока в режиме «фиксированных пачек» – FR1). При совпадении значений силы тока, полученных с использованием нарастающего и снижающего режимов, его считали порогом реакции самостимуляции. Затем производили внутриструктурную микроинъекцию препарата, и через 15-20 мин повторно производили поиск порога реакции самостимуляции.

Также в работе исследовали гематологические показатели периферической крови и костного мозга у крыс линии Wistar после введения фенамина и антагониста рецепторов орексина А SB-408124. У всех животных до опыта брали мазки крови и через 10 дней после вживления электродов, а затем в конце при микроинъекции препарата антагониста рецепторов орексина А SB-408124 из хвостовой вены, костный мозг забирали из бедренной косточки после декапитации.

Результаты и обсуждения. огда попадал в организм фенамин, который вызывает ощущение прилива сил, снимает чувство усталости, повышает работоспособность, уменьшает необходимость во сне. Исследования показали, что при системном введении фенамина (1 мг/кг, в/бр) на 49% повышал частоту и на 20% снижал порог реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Орексин и его антагонист SB-408124 достоверно не меняли параметров реакции самостимуляции у крыс как при введении в желудочек мозга, так и при введении в BNST. В то же время антагонист рецепторов орексина SB-408124 при введении в BNST полностью блокировал вызванное фенамином повышение частоты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса ($p<0.05$)

При этом наблюдали некоторое повышение порога самостимуляции латерального гипоталамуса, по сравнению со сниженными значениями после введения фенамина, с -18% до -13%. Полученные данные указывают на существенный вклад семейства орексинов, относящихся к нейропетидам гипоталамуса, в подкрепляющих свойствах психостимуляторов на примере фенамина. В настоящей работе SB-408124 существенно не

менял спонтанную самостимуляцию латерального гипоталамуса как при введении в BNST, так и при введении в боковой желудочек. Это согласуется с рядом исследований действия орексина и его антагонистов на подкрепляющие свойства психостимуляторов.

Также в результате исследования определили, что не меняются гематологические показатели периферической крови и костного мозга в клетках до и после микроинъекции в структуры мозга антагониста рецепторов орексина А SB-408124. При этом было выявлено незначительное увеличение частоты разрушенных клеток в периферической крови животных с антагонистом рецептора орексина А SB-408124.

Заключение: В работе дана характеристика нейропептида орексинов А, и его антагониста, также структура и особености влияния его на структуру подкрепления. Приведена схема локализации орексин-содержащих нейронов и распространения их отростков, демонстрирующая возможность участия этих нейронов в регуляции определенных вегетативных функций, в том числе функций иммунной системы. Приведены данные о локализации и свойствах рецепторов к орексину. Таким образом, орексин может модулировать оценку стресса и вероятность достижения положительного подкрепления. Поэтому в настоящей работе показана мишень действия орексина, каковой является BNST, структура системы расширенной миндалины. Было выявлено (при определении лейкоцитарной формулы) незначительное увеличение частоты разрушенных клеток в периферической крови животных при введении антагониста рецепторов орексина А SB-408124. При этом не меняется количество и качество мононуклеаров периферической крови и костного мозга после микроинъекции антагониста рецептора орексина А SB-408124 в структуры мозга. Особое внимание уделяется вовлечению орексин содержащих нейронов гипоталамуса в нейро-иммунные взаимодействия, в частности возможность их участия в реализации механизмов развития продромального синдрома. На основании анализа литературных источников и собственных данных высказано предположение о возможных механизмах участия орексин-содержащих нейронов в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем при экспериментальном феномене самостимуляции крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коякова Г.П., Шабанов П.Д. Роль орексина А и экспрессия рибосомных цистронов в механизмах подкрепления // VII Балтийский конгресс по детской неврологии, Под редакцией профессора Гузевой В.И. Сборник тезисов, Санкт-Петербург. – 2017. – С. 184-185.

2. Семёнова А.В., Косякова Г.П. Влияние антагониста орексина OX1R SB-408124 на стабильность генома и на функциональные изменения в

половых клетках самцов крыс // Медицинский академический журнал. – № 4. – Т.16. – 2016. – С.132-133.

3. Косякова, Г.П. Участие нейропептидов и кариотипическая стабильность при активации латерального гипоталамуса у крыс / А.А. Лебедев, Ю. Бессолова, Е.Р. Бычков // VII Балтийский конгресс по детской неврологии. Под редакцией профессора Гузевой В.И. Сборник тезисов, Санкт-Петербург. – 2017. – С. 182-184.

4. Косякова, Г.П. Влияние орексина А на стресс-зависимые механизмы центрального действия психостимуляторови экспрессия рибосомных цистронов у животных / А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии». – 2018. – С. 108.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОПРЕВЕНЦИИ ЭМПАГЛИФЛОЗИНОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХСН

Краснова М.В., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведено экспериментальное исследование влияния эмпаглифлозина на течение развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Препарат способствует длительному сохранению зоны повреждения сердечной мышцы с ранним образованием зрелой соединительной ткани.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, эмпаглифлозин.*

Результаты исследования EMPA-REG [1] свидетельствуют о высокой эффективности препарата эмпаглифлозина при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с коморбидностью (влияние на твердые конечные точки). Ни одно из антидиабетических средств не доказало способности улучшать прогноз больных с сердечной недостаточностью, более того, некоторые из этих лекарств могут его ухудшить. Поэтому актуальным представляется оценить влияние данного препарата на процесс развития постинфарктной ХСН.

Материалы и методы

Инфаркт миокарда у 30 крыс моделировали путём перманентной перевязки левой коронарной артерии [2, 3]. Животные были разделены на

две группы: контрольная группа без лечения (группа №1) и группа, получавшая эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг (группа №2). Через 7, 14 и 21 день после операции животным производили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), а также забор и анализ гистологического материала. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли наркотизированным животным на ультразвуковой системе MyLabTouchSL 3116 (Esaote, Италия). Наркоз создавали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (Sigma) в дозе 350 мг/кг. Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно выбривали для максимального контакта с гелем и ультразвуковым сосудистым линейным датчиком высокого разрешения с частотой 13 МГц. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двумерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование) [4]. Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программ «Statistica for Windows 10».

Результаты

Инфаркт миокарда был подтверждён с помощью ЭхоКГ. В группе контроля (естественное течение экспериментального острого инфаркта миокарда) патологические изменения на 10 день закономерно представлены преимущественно выраженным повреждением в виде некроза с умеренно выраженными реактивными экссудативными воспалительными изменениями и формированием умеренно или значительно выраженных грануляций. Грануляционная ткань характеризуется незрелостью (отсутствием зрелой соединительной ткани). К 20 дню эксперимента признаки повреждения (некроз) отсутствуют, сохраняется умеренно или слабо выраженная экссудативная клеточная реакция (воспаление) и преимущественно умеренные разрастания грануляционной ткани без явлений формирования грубой фиброзной ткани. К 30 дню эксперимента признаки повреждения (некроз) отсутствуют, экссудативная клеточная реакция (воспаление) выражено слабо, умеренные разрастания грануляционной ткани сочетаются с формированием умеренных или выраженных разрастаний грубой рубцовой ткани, в одном из наблюдений с формированием тяжелой сердечной недостаточности (в виде выраженных расстройств кровообращения в печени) (рис. 1А и 1В).

В группе «Эмпаглифлозин» на 10 день эксперимента признаки повреждения миокарда (в виде некроза) были значительно выражены лишь у части животных (2), у остальных были выражены умеренно и слабо или не выражены вовсе (1). Тем не менее, воспалительные экссудативные изменения наблюдались у всех животных, были выражены умеренно или значительно и сопровождались выраженными разрастаниями грануляционной ткани. Грубая соединительная ткань на этом сроке эксперимента не была сформирована. На 20 день эксперимента у части животных (2) сохраня-

лись признаки повреждения миокарда (в виде очагов «замершего инфаркта» среди умеренно выраженной воспалительной инфильтрации и выраженных разрастаний грануляционной ткани, вместе с тем, у большинства животных при этом наблюдалось слабо выраженное образование грубой соединительной ткани. На 30 день эксперимента признаки повреждения миокарда сохранялись у одного животного, экссудативная воспалительная реакция чаще была слабо выражена, слабо и умеренно выраженные разрастания грануляционной ткани сочетались с разной степени выраженности разрастаниями грубой рубцовой ткани (рис. 1C и 1D).

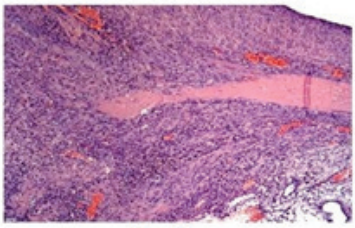


Рис. 1A

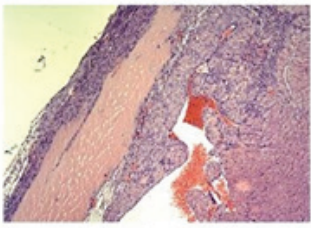


Рис. 1B

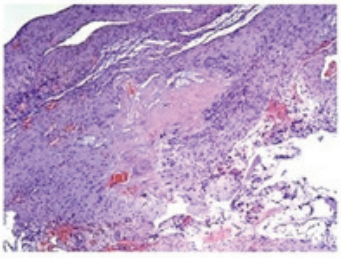


Рис. 1C

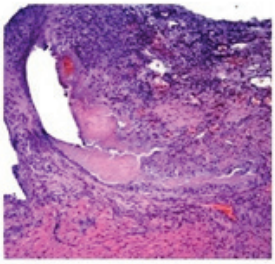


Рис. 1D

Рисунок 1. Гистологические изменения в зоне инфаркта миокарда

Таким образом, на основании характера и с учетом степени выраженности выявленных патологических изменений, экспериментальный острый инфаркт миокарда в группе животных «Эмпаглифлозин», относительно выявленных в контрольной группе животных, протекал со сниженной элиминацией некротического детрита и длительным сохранением зоны повреждения («замерший инфаркт»), более частой умеренной и высокой степенью выраженности экссудативного воспаления в зоне повреждения и неравномерностью формирования грануляционной ткани, а также более ранним образованием (уже к 20 дню) зрелой соединительной ткани.

Следует отметить, что в группе животных «Эмпаглифлозин» наиболее часто, по сравнению с контролем, развивался гранулематозный гепатит слабой и умеренной степени выраженности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.

2. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Ивкин Д.Ю., Шустов Е.Б. Экспериментальное моделирование хронической сердечной недостаточности. Биомедицина. 2013. № 3. С. 41-48.

3. Карпов А. А., Ивкин Д. Ю., и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. Биомедицина. 2014;1 (3):32-48.

4. Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. и др. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. Сердечная недостаточность.2016;6:454-460.

СИСТЕМА ДОКУМЕНТАЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕ ВЕТЕРИНАРНЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Крыжановская В.С.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В данной работе была рассмотрена система документации на предприятии по производству ветеринарных иммунобиологических препаратов, которая по правилам надлежащей производственной практики (GMP) является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества.

Ключевые слова: *система документации, ветеринарные иммунобиологические препараты, правила GMP.*

Производство лекарственных средств, в том числе ветеринарных иммунобиологических препаратов, должно соответствовать требованиям правил надлежащей производственной практики, утвержденным уполномоченным федеральным органом исполнительной власти [1].

Производитель должен организовать процесс производства лекарственных средств так, чтобы обеспечить их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье или протоколу клинического исследования и исключить риск, связанный с неудовлетворительными безопасностью, качеством и эффективностью. Чтобы достичь этих целей,

предприятию-производителю необходимо разработать и обеспечить правильное функционирование фармацевтической системы качества, неотделимой частью которой является документация.

Главная цель применения системы документации – создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая непосредственно или косвенно может влиять на аспекты качества выпускаемой продукции.

Функции документации: установление требований ко всему, что применяется или выполняется при контроле и производстве; отражение фактически выполненных работ. Исходя из этого, выделяют два вида документации: регламентирующая и регистрирующая.

Кроме регламентирующей и регистрирующей документации, правила GMP также выделяют основное досье производственной площадки (документ, описывающий организацию производства и контроля качества лекарственных средств) и досье на серию (документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, включая выдачу разрешения на её выпуск, и все факторы, влияющие на качество лекарственных средств).

К регламентирующей документации относятся:

• Спецификации (основа для оценки качества лекарственных средств) – документы, включающие подробные требования, которым должны соответствовать исходной сырье, упаковочные материалы и продукция, использующиеся или получаемые в процессе производства.

• Промышленный регламент, технологические инструкции (в том числе, инструкции по упаковке), методики испытаний – документы, в которых содержится подробная информация обо всем используемом сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (если такие имеются), а также все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний.

• Процедуры (инструкции или стандартные операционные процедуры) – документы, в которых приводятся указания по выполнению определенных операций.

• Протоколы (планы) – документы, содержащие указания по проведению и регистрации отдельных операций.

• Договоры – соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, выполняемых сторонними организациями (аутсорсинг).

К регистрирующей документации относятся:

• Записи – документы, которые фиксируют выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям или другим регламентирующим документам.

• Документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки) – документы, которые содержат резюме результатов испытаний

образцов продукции или исходного сырья и упаковочных материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации.

• Отчеты – документы, сопровождающие выполнение конкретных заданий, проектов или расследований и отражающие результаты, выводы и рекомендации [2].

Документация на предприятии в зависимости от степени ей значимости может делиться на уровни, представленные в таблице 1 [3].

Таблица 1. – Структура документации

Уровни	Вид документа
1 уровень	- Руководство по качеству; - Основное досье производственной площадки; - Политика в области качества; - Цели в области качества
2 уровень	- Регистрационное досье на каждое выпускаемое лекарственное средство; - Аналитическая нормативная документация; - Стандарт организации (СТО)
3 уровень	- Регламенты (лабораторный, пусковой, промышленный); - Технологические инструкции; - Спецификации; - Рабочие инструкции; - Стандартные операционные процедуры (СОП); - Инструкции по технике безопасности
4 уровень	- Досье серии (протоколы производства серии и упаковки продукции, маршрутные карты, операционные листы); - Отчеты (по валидации процессов, квалификации оборудования, аудиту поставщиков и т.д.); - Журналы, записи; - Распечатки регистрирующей аппаратуры; - Этикетки с помещений, тары, оборудования и др.; - Все виды протоколов.

Ведение документации можно осуществлять в бумажной, электронной или иной форме, а также возможно использование носителей информации различного типа. При этом любой способ ведения документации должен обеспечивать её точность, целостность, однозначность и своевременность.

Документация должна соответствовать следующим требованиям: исчерпывающий характер, четкое изложение текста без неопределенности и бессмысленности; логичное и последовательное изложение; отсутствие лишней информации, дублирования и повторов; нумерация (кодирова-

ние) согласно принятому на предприятии порядку; оформление, утверждение, внесение изменений и хранение в установленном порядке. Документация должна регулярно пересматриваться и актуализироваться. При этом использование устаревших документов и их копий должно быть исключено. Поэтому необходимо вести учет документации и отслеживать её распространение на предприятии. [2]

Таким образом, основа любого фармацевтического производства – система документации. Она позволяет избежать ошибок в процессе производства и получать готовый продукт надлежащего качества. А если эти ошибки все же возникли, документация позволяет проследить историю производства каждой серии лекарственного средства и выявить причины отклонений.

Несмотря на то, что система документации предприятия-производителя ветеринарных иммунобиологических препаратов и предприятия-производителя лекарственных средств для людей подчиняются одним и тем же требованиям GMP, не все предприятия, занимающиеся производством ветеринарных иммунобиологических препаратов, работают в полном соответствии с этими требованиями. Несоответствие документации требованиям GMP может привести к нарушению технологического процесса, получению продукта ненадлежащего качества, применение которого может оказать негативное влияние на здоровье животного или даже привести к летальному исходу. Кроме того, выявление критических несоответствий в ходе инспекции может сказаться на репутации производителя и привести к экономическим потерям. Поэтому в настоящее время перед производителями ветеринарных иммунобиологических препаратов стоит задача по приведению системы документации в полное соответствие с правилами надлежащей производственной практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019) «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob/

2. Приказ Министерства промышленности и торговли России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/

3. ГОСТ Р ИСО/ТО 10013-2007 Менеджмент организации. Руководство по документированию системы менеджмента качества [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/1200057636

ЕСТЬ ЛИ МЕСТО ВОСПАЛЕНИЮ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ?

Крючкова О.Н., Кот Т.О., Гордиенко А.И., Химич Н.В.
Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

Проведено определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска. Выявлена высокая распространенность неспецифического воспаления и выявлена коррелятивная взаимосвязь между показателями суточного профиля артериального давления и концентрацией С-реактивного белка и у пациентов с высоким уровнем последнего.

***Ключевые слова*:** *артериальная гипертензия, неспецифическое воспаление, высокочувствительный С-реактивный белок.*

Введение. На сегодняшний день известно, что ряд маркеров воспаления ассоциируется с повреждением сосудистой стенки, а их повышение может служить предикторами развития сердечно-сосудистых событий. Наиболее обсуждаемым является С-реактивный белок (СРБ), поскольку современные высокочувствительные методы позволяют определить его изменение не только в условиях острого, но и хронического, низкой степени выраженности, эндогенного воспаления [1,2]. В частности, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) как маркер неспецифического воспаления ассоциируется с повышенным риском развития острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта, заболеваний периферических сосудов и внезапной сердечной смерти, а также тесно связан с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [1,3]. Данные ряда крупных проспективных эпидемиологических исследований свидетельствуют о прогностической значимости данного показателя в развитии артериальной гипертензии (АГ) у лиц с нормальным уровнем артериального давления (АД). В то же время результаты проведенных исследований позволили прийти к заключению о существовании хронического неспецифического воспаления при АГ [2]. При этом неспецифическое воспаление рассматривается в литературе как патогенетически единая многокомпонентная биологическая реакция в ответ на появление эндогенных патогенов. До конца неясны причинно-следственные связи между воспалением, эндотелиальной дисфункцией и дисбалансом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): является АГ результатом воспалительного процесса, или наоборот, воспаление сосудистой стенки результирует из повышенного АД.

Тем не менее, ряд ученых предлагает рассматривать АГ как субклинический воспалительный процесс. Предполагается, что повышение уровня вч-СРБ приводит к каскаду патофизиологических реакций, лежащих в основе гипертонии: снижению продукции оксида азота (NO) в эндотелиальных сосудистых клетках, а далее – вазоконстрикции и увеличению продукции эндотелина-1. Помимо этого, субклиническое воспаление в сосудистой стенке может повышать активность РААС [2,3].

Центр по контролю и профилактике заболеваний США и Американская ассоциация кардиологов рекомендуют рассматривать следующие диапазоны концентраций вч-СРБ: норма – до 1 мг/л, от 1 до 3 мг/л – умеренный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), более 3 мг/л – высокий риск [4].

Таким образом, вч-СРБ является одним из интегрирующих компонентов ряда метаболических и воспалительных реакций, что обосновывает его изучение в контексте современной кардиологии.

Целью данной работы является изучение уровня вч-СРБ у пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 86 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в возрасте от 27 до 78 лет. Критериями исключения являлись следующие характеристики: ассоциированные с АГ состояния, требующие применения бета-адреноблокаторов или других антигипертензивных препаратов, наличие острого воспалительного процесса на этапе забора крови. Набор пациентов проводился на базе кардиологического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7». Определение содержания вч-СРБ проводилось с помощью иммуноферментного метода. Уровни вч-СРБ классифицировались следующим образом: норма – до 1 мг/л, от 1 до 3 мг/л – умеренный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), более 3 мг/л– высокий риск. Исследование образцов крови проводилось в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского». Проведен анализ текущей медицинской документации. Анализ полученных данных проводился с использованием методов вариационной статистики с помощью программы Statistica 8.0.360.0. Различия считались статистически достоверными при определении вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследований. Всем пациентам при поступлении на стационарное лечение была назначена двойная антигипертензивная терапия, включавшая различные комбинации препаратов из групп блокаторов

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокаторов кальциевых каналов и диуретиков. В ходе исследования установлено, что лишь 45 больных (52,3%) достигли контроля АД с применением данных схем лечения. Еще 7 человек (8,1%) достигли контроля цифр АД после увеличения дозы гипотензивных препаратов. Остальные 34 человека (39,5%) были переведены на тройную антигипертензивную комбинацию.

При этом уровни вч-СРБ распределились следующим образом: у 14 человек (16,3%) вч-СРБ был в пределах допустимого диапазона, 23 пациента (30,2%) находились в зоне умеренного риска, а подавляющее большинство – 53,5% имели показатели вч-СРБ более 3 мг/л, что относит их к высокому уровню риска. Средний уровень вч-СРБ составил 3,56 мг/л.

Также выявлена коррелятивная взаимосвязь между концентрацией СРБ и показателями суточного профиля АД у пациентов с высоким уровнем вч-СРБ.

Заключение. Проведенное исследование установило, что больные с АГ имели высокий уровень острофазовых показателей вч-СРБ (83,7% больных). А выявление коррелятивной взаимосвязи между уровнем вч-СРБ, как маркера системного воспаления, и показателями суточного профиля АД, позволяют прийти к выводу о важности определения вч-СРБ у пациентов с АГ и использовании его как прогностического маркерав отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Imo A. Ebong, Pamela Schreiner, Cora E. Lewis, Duke Appiah, AzminaGhelani, Mellissa Wellons. The association between high sensitivity C-reactive protein and hypertension in women of the CARDIA study: C-reactive protein and hypertension // Menopause. – 2016; 23(6): 662–668.

2. Santosh Kumar Sah, SarojKhatiwada, Sunil Pandey, Rajendra KC, Binod Kumar Lal Das, NirmalBaral, MadhabLamsal. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components // Sah et al. Springer Plus. – 2016; 5: 1-8.

3. Christopher J. Morris, Taylor E. Purvis, Joseph Mistretta, Kun Hu, Frank A.J.L. Scheer. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers // J Biol Rhythms. – 2017; 32(2): 154–164.

4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al., 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Hypertension. – 2018; 71(6): e13-115.

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ СРЕДЫ, ОБОГАЩЁННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ, НА ИМПЛАНТАЦИЮ ЭМБРИОНОВ ПРИ ИХ КРИОПЕРЕНОСЕ В ПОЛОСТЬ МАТКИ

Лёгонькая А.Ю.
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Проведена оценка эффективности криопереноса эмбрионов в полость матки при использовании новой среды, обогащённой гиалуроновой кислотой (Embryoglue).

Ключевые слова: *криоперенос, гиалуроновая кислота, вспомогательные репродуктивные технологии.*

Актуальность. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) стали неотъемлемой частью лечения бесплодия в нынешнем десятилетии. Для повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения / переноса эмбрионов (ЭКО-ПЭ) предлагаются новые схемы стимуляции яичников, улучшаются методы оплодотворения, культивирования и ПЭ [Singh N. et al., 2015]. Имплантация является многостадийным процессом, включающим в себя оппозицию и адгезию бластоцисты с последующим внедрением трофобласта в эндометрий (инвазию) [Kim S.-M., Kim J.-S., 2017]. Существует несколько причин, по которым эмбрион не может быть имплантирован, несмотря на благоприятный ПЭ. Одной из причин неудачной имплантации является отсутствие диалога между эндометрием и бластоцистой [Kim S.-M., Kim J.-S., 2017].

Согласно данным литературы использование сред для ПЭ, обогащённых гиалуроновой кислотой, положительно влияет на показатель не только имплантации [Urman et al., 2008; Hashimoto S. et al., 2014; Fluori C. et al., 2017], но и частоту клинической беременности [Urman et al., 2008; Hashimoto S. et al., 2014; Bontekoe S. et al., 2014; Fluori C. et al., 2017], рождаемости [Bontekoe S. et al., 2014; Fluori C. et al., 2017] без повышения уровня потерь беременности [Bontekoe S. et al., 2014; Fluori C. et al., 2017]. Разработанная Vitrolife специальная среда EmbryoGlue содержит рекомбинантные версии макромолекул гиалуроновой кислоты и человеческого альбумина, что создает самую безопасную и наиболее приближенную к натуральной среду для ПЭ.

Цель. Оценить эффективность криопереноса эмбрионов в полость матки при использовании новой среды, обогащённой гиалуроновой кислотой (Embryoglue).

Материал и методы. Проведено ретроспективное сравнительное контролируемое исследование эффективности криопереноса эмбрионов

в полость матки у 427 пациентов, находящихся на лечении бесплодия в Центре вспомогательных репродуктивных технологий ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Основную группу (n=95) составили женщины, которым проведён криоперенос эмбрионов с использованием «клея» Embryoglue (Vitrolife, Швеция). В группе контроля (n=332) криоперенос осуществлялся с использованием сред Sage (SAGE BioPharma, США). В обеих группах проведена предварительная морфологическая селекция эмбрионов для переноса в полость согласно классификации D.K. Gardner и W.B. Schoolcraft (1999), учитывающей степень зрелости внутриклеточной массы и трофэктодермального слоя бластоцисты. [Magli M.C. et al., 2012]. Для гомогенности в группах переносились только эмбрионы со степенью расширения 2-5, маркировками «А» и «В» для внутриклеточной массы и трофэктодермы. Подготовка эндометрия, а также посттрансферная поддержка осуществлялась по общепринятой методике. Использовались натуральные эстрогены и прогестерон-содержащие препараты [Zhang X.M. et al., 2015]. Диагностика биохимической (определение β-субъединицы хорионического гонадотропина) и клинической (УЗИ) беременности проводилась на 12-14, 26-30 дни, соответственно после эмбриопереноса. Прогрессирующей беременностью считалось наличие эмбриона с сердцебиением.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием статистического пакета IBM® SPSS® Statistics v.24.0. Методы статистического исследования включали расчет описательных статистик, проверку формы распределения (критерий Шапиро-Уилка), гомогенность дисперсий (критерий Левена). На основе вышеупомянутых критериев для анализа количественных данных использовали U-критерий Манна-Уитни. Анализ номинальных данных проводили с использованием таблиц сопряжённости, χ^2 Пирсона, поправки на правдоподобие ($\Lambda\chi^2$) и точного теста R. Fisher (1922).

Результаты. Медиана возраста всех обследуемых пациенток (n=427) составила 34,0 [31,0-38,0] года, значимо не отличалась в исследуемых группах (U=14493, z= -1,2, p=0,228). День менструального цикла, на который произведён криоперенос (U=14561, z= -1,3, p=0,203), длительность применения натуральных эстрогенов до дня переноса эмбрионов в полость матки (U=14562, z= -1,3, p=0,205), количество дней поддержки лютеиновой фазы менструального цикла прогестероном до криопереноса (U=15396, z= -0,9, p=0,376) значимо не отличались в группах**.** В то же время медиана М-эхо в основной группе составляла 9,0 [8,0-10,0] мм, и оказывалась значимо ниже таковой в группе контроля – 9,3 [8,6-10,0] мм (U = 13419, z = -2,2, p = 0,025). В случае криопереноса только одно эмбриона в полость матки величина М-эхо оказывалась однородной в группах (U = 3395, z = -1,2, p = 0,244).

Частота наступления беременности у пациентов после криопереноса эмбрионов с использованием среды Embryoglue составила 48,4%, значимо не отличалась от таковой при переносе эмбрионов на среде Sage – 50,6% ($\chi^2_{(1)}$ = 0,141, p = 0,708) и не зависела от количества переносимых эмбрионов. В случае переноса только одного эмбриона в полость матки 46,3% в основной группе vs 43,9% в группе сравнения ($\chi^2_{(1)}$ = 0,085, p = 0,771), 50,9% vs 59,4%, соответственно при переносе двух эмбрионов в полость матки ($\chi^2_{(1)}$ = 1,140, p = 0,286).

При анализе частот исходов криопереноса эмбрионов в полость матки значимой разницы в группах не выявлено ($\Lambda\chi^2_{(4)}$ = 8,791, p = 0,067), однако отмечена отчётливая тенденция к увеличению неблагоприятных исходов ПЭ (прерывание беременности на ранних и поздних сроках, внематочная беременность) в основной группе. При использовании среды Embryoglue частота таковых достигает 39,1% vs 23,8% при использовании среды Sage (точный Фишера, p = 0,060).

Увеличение количества переносимых эмбрионов без учёта варианта используемой среды на одинаковую величину эндометрия (U = 20755, z = -1,3, p = 0,200) позволяет значимо и значительно увеличить вероятность наступления беременности с 44,3% при переносе одного эмбриона до 57,1% при переносе двух ($\Lambda\chi^2_{(2)}$ = 7,323, p = 0,026).

Выводы. Использование среды Embryoglue не обладает выраженными преимуществами перед средой Sage в плане увеличения частоты наступления беременности, однако позволяет осуществлять криоперенос на более тонкий эндометрий. В то же время отмечается тенденция к увеличению частоты неблагоприятных исходов почти в 2 раза, что в свою очередь может быть связано с переносом эмбрионов на более тонкий эндометрий при использовании среды Embryoglue. Увеличение количества переносимых эмбрионов в полость матки с одного до двух повышает шанс наступления беременности на 12,8%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh N., Gupta M., Kriplani A., Vanamail P. Role of Embryo Glue as a transfer medium in the outcome of fresh non-donor in-vitro fertilization cycles. J Hum Reprod Sci. – 2015. – 8(4):214-7.

2. Kim S.-M., Kim J.-S. A Review of Mechanisms of Implantation // Dev Reprod. – 2017. – 21(4): 351–359.

3. Urman et al. (2008) Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on implantation and pregnancy rates after day 3 and day 5 embryo transfer: a prospective randomized study. Fert Steril. – 90(3):604-12

4. Bontekoe S et al., (2014) Cochrane Database Syst Rev. Feb 25;2:CD007421

5. Hashimoto S et al. (2014) EmbryoGlue improves pregnancy and implantation rates: Results from a Meta-analysis on almost 10,000 embryo transfers. Reprod BioMed Online. 28 (Suppl 1): S7-S8.

ШКАЛА PIPAS ДЛЯ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Литвин А.А., Колокольцева Е.Н., Литвина Е.А.
Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Областная клиническая больница, Калининград, Россия
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

В составе международной группы по изучению абдоминального сепсиса разработана шкала раннего прогнозирования тяжести и исходов перитонита. Шкала PIPAS предоставляет дополнительные возможности для выявления пациентов с высоким риском летального исхода от абдоминального сепсиса. Кривая ROC показала, что наилучшей точкой для прогнозирования летальности была оценка шкалы PIPAS 3,5 баллов с чувствительностью 73,9%, специфичностью 83,2%.

Ключевые слова: *шкала тяжести абдоминального сепсиса, перитонит, прогнозирование сепсиса.*

Актуальность. Раннее выявление и своевременное лечение больных с абдоминальным сепсисом может улучшить прогноз заболевания [1]. Продолжается поиск оценочных шкал раннего прогнозирования тяжести абдоминального сепсиса и исходов перитонита [2-5].

Цель – в составе международной группы по изучению абдоминального сепсиса разработать новую оценочную шкалу раннего определения и прогнозирования абдоминального сепсиса.

Материалы и методы. Мы приняли участие в международном мультицентровом исследовании PIPAS (Physiologic Indicators for Prognosis in Abdominal Sepsis) совместно с врачами-хирургами из 152 госпиталей (56 стран). Период исследования – с 1 февраля по 31 мая 2018. Изучены результаты обследования и лечения 3137 пациентов, которые были госпитализированы в участвующие в исследовании хирургическое отделения с диагнозом острый перитонит. Наша группа пациентов составила 43 больных с различными острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными перитонитом. Анализировались данные о пациентах, типичные для первичного осмотра на момент госпита-

лизации в стационар: жалобы, анамнез жизни, анамнез заболевания, данные объективного, лабораторного и инструментального обследования. Протокол исследования был одобрен координационным советом WSES (The World Society of Emergency Surgery), исследование проводилось под его наблюдением. Совет WSES гарантировал надлежащее этическое проведение исследования.

Результаты. Среди всех пациентов, включенных в исследование PIPAS, 377 (12,0%) лечились консервативно, 2760 (88,0%) больных подверглись оперативному вмешательству. Из числа пациентов, наблюдаемых на базе КОКБ, 100% были оперированы. Общий уровень летальности составил 8,9%. Средняя продолжительность госпитализации составила 6 дней (4-10). Уровень летальности у наблюдаемых нами пациентов составил 16,2 %, а средняя продолжительность госпитализации – 19 койко-дней. У 46% пациентов нашей группы исследования была задержка первоначального хирургического вмешательства более 24 часов. Как правило, это было связано с поздним обращением за медицинской помощью.

На основании полученных общих данных была создана новая шкала ранней оценки тяжести острого перитонита и прогнозирования его исходов, состоящая из следующих восьми показателей:

1) возраст (года): 80 и более – 2 балла; 70-79 – 1 балл; менее 70 лет – 0 баллов;

2) тяжелые сердечно-сосудистые заболевания: да – 3 балла; нет – 0 баллов;

3) частота дыхания в минуту: более 35 – 3 балла; 30-35 – 2 балла; 22-29 – 1 балл; менее 22 – 0 баллов;

4) уровень насыщения крови кислородом (SpO2): <85% – 3 балла; 85-89 – 2 балла; 90-91 – 1 балл; 92-100 – 0 баллов;

5) злокачественные новообразования: да – 3 балла; нет – 0 баллов;

6) тяжелые хронические заболевания почек: да – 3 балла; нет – 0 баллов;

7) систолическое артериальное давление (мм. рт. ст.): менее 90 – 2 балла; 90-100 – 1 балл; более 100 – 0 баллов;

8) уровень сознания: не отвечает на стимулы – 3 балла; реагирует на боль – 2 балла; реагирует на голос – 1 балл; ясное сознание – 0 баллов.

Летальность в общей группе составила 3,0 % для пациентов с суммой баллов от 0 до 3, 21,4% – для больных с 4-6 баллами, 43,7% – ≥ 7 баллов. У пациентов с результатом ≥ 9 баллов летальность достигла 52,7 %, ≥ 11 – 74,5%, ≥ 13 летальность составила 85,7%.

Шкала PIPAS предоставляет дополнительные возможности для выявления пациентов с высоким риском летального исхода от абдоминального сепсиса. Кривая ROC показала, что наилучшей точкой для прогнозирова-

ния летальности была оценка шкалы PIPAS 3,5 баллов с чувствительностью 73,9%, специфичностью 83,2%.

Выводы. Разработанная в составе международной группы по изучению абдоминального сепсиса шкала PIPAS может использоваться для определения тяжести и прогнозирования исходов острого перитонита. Данная шкала обладает достаточно высокой точностью прогнозирования развития и исходов абдоминального сепсиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sartelli M., Abu-Zidan F.M., Labricciosa F.M. et al. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study // World J. Emerg. Surg. – 2019; 14: 34.

2. Nannan Panday R.S., Minderhoud T.C., Alam N., Nanayakkara P.W.B. Prognostic value of early warning scores in the emergency department (ED) and acute medical unit (AMU): A narrative review // Eur. J. Intern. Med. – 2017; 45: 20-31.

3. Quinten V.M., van Meurs M., Wolffensperger A.E. et al. Sepsis patients in the emergency department: stratification using the Clinical Impression Score, Predisposition, Infection, Response and Organ dysfunction score or quick Sequential Organ Failure Assessment score? // Eur. J. Emerg. Med. – 2018; 25(5): 328-334.

4. Chen Y.X., Li C.S. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study // Crit. Care. – 2014; 18(2): R74.

5. Tusgul S., Carron P.N., Yersin B. et al. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2017; 25(1): 108.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ РАЗНЫХ СОЦИАЛЬНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ В АСПЕКТЕ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Лысенко Е.А., Тананакина Т.П.
Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки,
Луганск, Украина

В статье представлены данные оценки физического состояния здоровья, проведена оценка адаптационного потенциала, использованы дан-

ные профилактического осмотра и ретроспективного анализа медицинских карт детей первых классов г. Луганска.

Ключевые слова: *школьники, состояние здоровья, группы здоровья, структура заболеваемости.*

Здоровье – приоритетная ценность, о чем свидетельствует принятие большого числа сосответствующих общегосударственных, региональных и специальных программ, касающихся сохранения здоровья разных социальных групп населения. Снижение уровня физического развития детей и подростков [1], снижение адаптационного потенциала молодого поколения, особенно учащейся молодежи, а также рост заболеваемости [2] диктуют необходимость поиска новых подходов как в диагностике донозологических нарушений функционирования организма, так и в разработке мероприятий по прогнозированию состояния здоровья и оптимизации лекарственного обеспечения разных социальных групп населения.

Согласно данных статистики показатели здоровья детей и студентов в последие десятиления имеют негативную динамику [3]. На протяжении 15 лет ученые Луганского государственого медицинского университета изучали физическое состояние, функциональные возможности, динамику заболеваемости школьников, студентов медицинских вузов, проводили обследования школьных учителей. Донозологическая характеристика показала необходимость комплексной оценки здоровья разных социальных групп, выявления наиболее валидных методов экспресс-диагностики, что позволит более эффективно и с меньшими экономическими затратами обследовать представителей различных социальных групп населения, проводить сравнительный региональный анализ.

Целью данного исследования было проведение анализа триггерных проблем донозологической оценки здоровья разных социальных групп на примере детей младшего школьного возраста и прогнозирование применения изделий медицинского назначения.

Материал и методы. Было обследовано 149 учащихся первых классов (58 мальчиков и 98 девочек), обучающихся в общеобразовательных учреждениях г. Луганска. Проводили: анализ медицинских карт детей, измерение антропометрических данных, оценку уровня здоровья по Г.А. Апанасенко, адаптационного потенциала по Р.В. Баевскому, осмотр педиатра и окулиста в динамике. Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики и таблиц сопряженности с помощью пакета прикладных программ «Statistika» и «MicrosoftExel».

Результаты. Дети младшего школьного возраста считаются наиболее уязвимыми, поскольку впервые ребенок адаптируется к учебному процессу. Однако количество детей с высоким уровнем здоровья (по Г.А. Апанасенко) составляет лишь 10%, что согласуется с показателями дру-

гих авторов [3], при этом наиболее низкие показатели здоровья у мальчиков. Функциональные резервы организма детей выше – у около 25 % школьников адаптационный потенциал на удовлетворительном уровне, у остальных напряженный, что в дальнейшем, при правильном подходе, совместных усилиях школы, родителей, медицинских профилактических мероприятий позволит повысить адаптивность организма детей и предупредить развитие патологических процессов в организме.

Наиболее интегральным показателем является распределение детей по группам здоровья. Анализ распределения показал, что к I группе здоровья относятся лишь 6 (4%) детей, в то время как к III группе – 46 (31%), имеющих наиболее высокий риск развития хронической патологии. Структура выявленной патологии свидетельствует о преимущественном морфофункциональном нарушении опорно-двигательной системы – 71,81% и поражении зубов кариесом – 37,58%, а также нарушении зрительной функции – 28,48% детей.

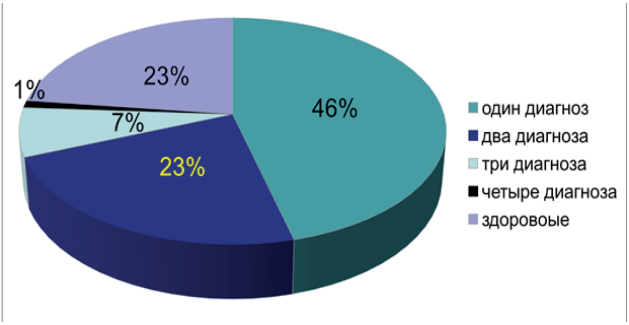


Рисунок 1. Распределение детей (%) с комбинированными диагнозами

Следует отметить, что среди обследованных школьников у большинства (77%) было выявлено сочетание двух и более диагнозов (рис. 1). Так у 33 (23%) детей наблюдалась комбинация двух нозологических единиц, у 11 (7 %) – трех и у 2-х детей было выявлено сочетание четырех диагнозов. Такое состояние здоровья детей в будущем обуславливает ухудшение здоровья взрослого населения страны.

Выводы. Комплексное исследование функциональных резервов организма детей свидетельствует о крайне низком уровне физического развития, сниженных адаптационных возможностях и большом количестве детей с высоким риском развития хронических болезней, что требует выявления ключевых профилактических мероприятий в отношении данной социальной группы, являющейся наиболее перспективной в плане коррекции и предупреждения патологии.

Вполне целесообразным, на наш взгляд, является объединение усилий медицинских и фармацевтических учреждений с целью структурирования и расширения показаний к применению препаратов группы ОТС для детей младшего школьного возраста, создания новых безопасных фармацевтических препаратов для расширения адаптивных возможностей организма, а также более широкого применения изделий медицинского назначения для профилактики заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зверь Н.Л., Кошелев А.Н. Состояние здоровья первоклассников, и профилактика его нарушений / Н.Л. Зверь, А.Н. Кошелев // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2017. – Т. 34. – С. 127–132.

2. Борисова Т.С., Колбина Е.В. Анализ состояния здоровья первоклассников г. Минска в динамике за 5 лет (2007-2012гг.) / Т.С. Борисова, Е.В. Колбина // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. – Минск, 2013. – Вып. III. – С. 19-22.

3. Зарытовская, Н.В., Калмыкова, А.С. Донозологическая диагностика состояния здоровья первоклассников / Н.В. Зарытовская, А.С. Калмыкова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – Часть 4, №8(15). – С. 17-20.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В СЕГМЕНТЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Наркевич И.А., Медведева Д.М., Михайлова Ю.В., Врубель Е.Т., Кожанова Е.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российской Федерации

В работе представлен обзор клинических исследований лекарственных препаратов, предназначенных для симптоматической фармакотерапии боли и иных тяжелых состояний у детей.

Ключевые слова: *паллиативная помощь детям, лекарственное обеспечение.*

Несмотря на успехи, достигнутые фармацевтической отраслью, проблема обеспечения детей безопасными и эффективными лекарственными препаратами в приемлемых формах выпуска остается до конца не решенной [1].

На сегодняшний день в педиатрии более 50% лекарственных препаратов назначается «off-label». В паллиативной помощи детям проблема осложняется тяжестью патологии и ограничением проведения клинических исследований по этическим соображениям [2,3].

Цель работы – провести анализ клинических исследований лекарственных препаратов, предназначенных для симптоматической фармакотерапии боли и иных тяжелых состояний у детей.

Материалы и методы: объектами исследования служили базы данных клинических исследований: «The EU Clinical Trials Register», «The Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)», «Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)», «ClinicalTrials.gov», «Japic Clinical Trials Information».

Для проектирования максимально корректного дизайна исследования сформирован массив данных клинических исследований (КИ) лекарственных препаратов (ЛП), базирующийся на международных клинических рекомендациях в части симптоматической фармакотерапии [4,5]. Исследование проводилось методом контент-анализа, агрегирования данных, сравнительного анализа.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в период с 1999г по 2019г было одобрено проведение 1395 КИ ЛП (рисунок 1). Стоит отметить, что удельный вес международных многоцентровых исследований составляет 7,34%. Наибольшее количество исследований (более 40%) было проведено на территории США (рисунок 2) Определено, что центры на территории Российской Федерации являлись базами проведения 5 исследований.

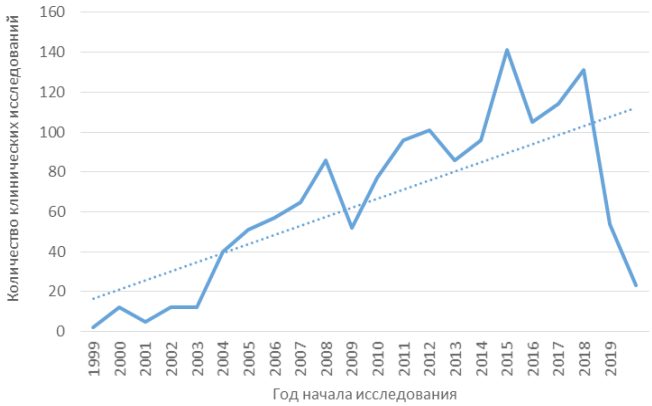


Рисунок 1. Динамика проведения КИ

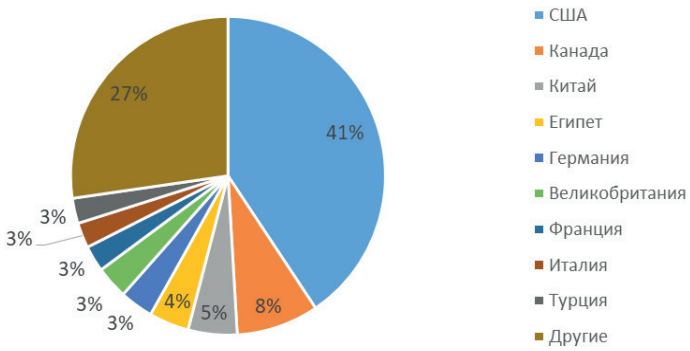


Рисунок 2. Структуризация КИ

Анализ массива данных КИ показал, что наибольший удельный вес в структуре, занимают ЛП, применяемые в рамках фармакологической коррекции болевого (22%), судорожного синдромов (36%). (рисунок 3).

Важно подчеркнуть, что наибольшая часть исследований относится к III (30%) и IV (37%) фазам КИ. Спонсорами КИ в педиатрии преимущественно (82%) являются некоммерческие медицинские и образовательные организации.

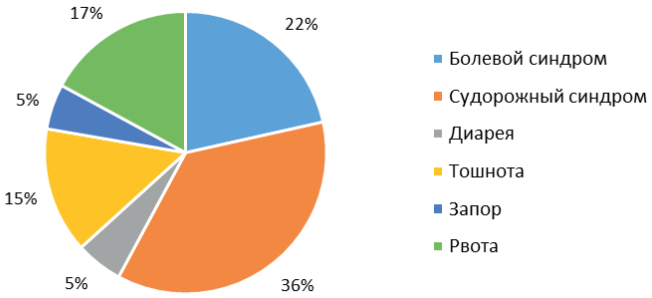


Рисунок 3. Структуризация КИ по показанию к применению ЛП

Выводы.

Полученные результаты демонстрируют положительную тенденцию мировой практики проведения клинических исследований в разрезе симптоматической фармакотерапии у детей. Стоит подчеркнуть, невысокую заинтересованность фармацевтических компаний в организации проведения КИ ЛП для оказания паллиативной помощи детям, что свидетель-

ствует о низкой инвестиционной привлекательности данного сегмента ЛП. В связи с этим, одним из альтернативных направлений совершенствования лекарственного обеспечения детей, нуждающихся в паллиативной помощи, является разработка составов и технологии лекарственных препаратов индивидуального изготовления с оптимальной дозировкой и предоставленных в лекарственных формах, соответствующих современным концепциям фармакотерапии в педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Басакина И.И., Сиукаева Д.Д. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016; № 3: 194-201.

2. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017; №13(5): 667-674

3. Lucia De Zen1, Federico Marchetti, Egidio Barbi, Franca Benini Off-label drugs use in pediatric palliative care // Italian Journal of Pediatrics. – 2018; № 44:144

4. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses // – Geneva: World Health Organization. – 2012

5. NICE 2019. End of life care for infants, children and young people with life-limiting conditions: planning and management (NG61).

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ

Перелыгин В.В., Склярова Н.А., Парамонов С.Г.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрено соответствие медицинских отходов 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления», аспекты ведения деятельности по обращению с медицинскими отходами с целью соответствия данному нормативно-правовому акту.

Ключевые слова: *отходы производства и потребления, медицинские отходы, классификация отходов, охрана окружающей среды, экологическая безопасность.*

Проблема присутствия в окружающей среде фармацевтических препаратов и их метаболитов является частью общей проблемы загрязнения окружающей среды. Это связано с несовершенством захоронения или утилизации фармацевтических препаратов. Широкий обзор специальной литературы показывает, что в сточных водах могут быть найдены различные классы лекарственных средств, включая гормоны, обезболивающие, антибиотики, противоэпилептики, антикоагулянты, анальгетики и противовоспалительные средства, психостимуляторы, антидепрессанты.

Ныне действующие нормы регламентируют обращение с лекарственными средствами, не подлежащими к использованию.

Лекарственные средства, пришедшие в негодность, и лекарственные средства с истекшим сроком годности подлежат изъятию из обращения и последующему уничтожению в полном объеме. Продажа указанных лекарственных средств запрещается.

Подлежат уничтожению лекарственные средства, являющиеся подделками или незаконными копиями зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств, обнаруженные и конфискованные таможенными органами Российской Федерации при ввозе их на территорию Российской Федерации [1]. Прописан порядок их уничтожения:

Уничтожение недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств осуществляется организацией, имеющей лицензию на деятельность по сбору, использованию, обезвреживанию, транспортировке и размещению отходов I-IV класса опасности, на специально оборудованных площадках, полигонах и в специально оборудованных помещениях с соблюдением требований по охране окружающей среды в соответствии с законодательством Российской Федерации [2].

А также указаны конкретные особенности:

- жидкие лекарственные формы уничтожают путем раздавливания с последующим разведением содержимого водой в соотношении 1:100 и сливом образующегося раствора в промышленную канализацию (в аэрозольных баллонах предварительно делаются отверстия); остатки ампул, аэрозольных баллонов, пакетов и флаконов вывозятся обычным порядком, как производственный или бытовой мусор;

- твердые лекарственные формы, содержащие водорастворимые субстанции лекарственных средств, подлежат после дробления до порошкообразного состояния разведению водой в соотношении 1:100 и сливом образующейся суспензии (или раствора) в промышленную канализацию;

- твердые лекарственные формы, содержащие субстанции лекарственных средств, нерастворимые в воде, мягкие лекарственные формы (мази, суппозитории и т.д.), трансдермальные формы лекарственных средств, а также фармацевтические субстанции уничтожаются путем сжигания [1].

Однако существуют некоторые юридические пробелы с классификацией данных отходов.

Существующая классификация медицинских отходов установлена в СанПиН [2].

Медицинские отходы в зависимости от степени их эпидемиологической, токсикологической и радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания подразделяются на пять классов опасности:

Класс А – эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к твердым бытовым отходам (далее – ТБО). Класс Б – эпидемиологически опасные отходы. Класс В – чрезвычайно эпидемиологически опасные отходы. Класс Г – токсикологически опасные отходы 1 – 4 классов опасности. Класс Д – радиоактивные отходы.

По своему морфологическому составу отходы класса А соответствуют твердым коммунальным отходам (далее – ТКО), т.е. могут подходить под действие ФЗ-89.

Отходы класса Б и В в соответствии с СанПиН [2] «после аппаратных способов обеззараживания с применением физических методов и изменения внешнего вида отходов, исключающего возможность их повторного применения, отходы классов Б и В могут накапливаться, временно храниться, транспортироваться, уничтожаться и захораниваться совместно с отходами класса А. Упаковка обеззараженных медицинских отходов классов Б и В должна иметь маркировку, свидетельствующую о проведенном обеззараживании отходов». Таким образом, после проведенной обработки, медицинские отходы этого класса также могут попадать под действие ФЗ-89.

По отходам класса Г и Д:

Транспортирование, обезвреживание и захоронение отходов класса Г осуществляется в соответствии с гигиеническими требованиями, предъявляемыми к порядку накопления, транспортирования, обезвреживания и захоронения токсичных промышленных отходов. Транспортирование отходов класса Д осуществляется в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации к обращению с радиоактивными веществами.

Таким образом, можно сделать вывод, что медицинские отходы классов опасности А и Б, В после проведения определенных видов обработки, попадают под действие ФЗ-89. Следовательно, их можно утилизировать на полигонах.

ФЗ-89 прописывает обязательное лицензирование деятельности по обращению с отходами 1-IV классов опасности. Законодательством Российской Федерации не установлены требования по лицензированию деятельности по обезвреживанию и размещению медицинских отходов.

В постановлении Правительства РФ от 3 сентября 2010 г. N 674 «Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств» [5] сказано, что уничтожение недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств осуществляется организацией, имеющей лицензию на деятельность по сбору, использованию, обезвреживанию, транспортировке и размещению отходов I-IV класса опасности, на специально оборудованных площадках, полигонах и в специально оборудованных помещениях с соблюдением требований по охране окружающей среды. Согласно СанПиН [3] просроченные лекарства относятся к классу Г, т.е. к медицинским отходам. Только подобных отходов нет в Федеральном классификационном каталоге отходов (далее – ФККО). Следовательно, получить лицензию на их обезвреживание и размещение проблематично, как и получить для них паспорт на отходы I-IV класса опасности по причине большого разнообразия их химического состава.

Итак, при попадании под действие ФЗ-89 [4], необходимо медицинским отходам быть в ФККО [6]. В настоящее время в этом каталоге имеется только блок 7 47 800 00 00 0 Отходы при обезвреживании биологических и медицинских отходов

Класс опасности этих отходов указан IV и V. Однако, при сжигании лекарственных препаратов возможно образование и значительно более токсичных соединений, на что указывает ВОЗ [7].

При попадании под действие ФЗ-89 предприятиям, производящим медицинские отходы, придется в соответствии со ст. 11. «Требования к эксплуатации зданий, сооружений и иных объектов, связанных с обращением с отходами» выполнять определенные требования, прописанные в ФЗ-89 (в ред. Федерального закона от 29.12.2014 N 458-ФЗ):

разрабатывать проекты нормативов образования отходов и лимитов на размещение отходов в целях уменьшения количества их образования, за исключением субъектов малого и среднего предпринимательства; вносить плату за негативное воздействие на окружающую среду при размещении отходов; соблюдать требования при обращении с группами однородных отходов; внедрять малоотходные технологии на основе новейших научно-технических достижений, а также внедрять наилучшие доступные технологии; проводить инвентаризацию объектов размещения отходов в соответствии с правилами инвентаризации объектов размещения

отходов, определяемыми федеральным органом исполнительной власти в области охраны окружающей среды; (в ред. Федерального закона от 29.12.2015 N 404-ФЗ); проводить мониторинг состояния и загрязнения окружающей среды на территориях объектов размещения отходов; и т.д.

Для лиц, допущенных к сбору, транспортированию, обработке, утилизации, обезвреживанию, размещению отходов I – IV классов опасности, наличие документов о получении квалификации, необходимой для работы с отходами I – IV классов опасности (ст.15 ФЗ-89) [1].

Для медицинских организаций: разделить по категориям для установления нормативов образования отходов и лимитов на их размещение (ст.18 ФЗ-89) [1], ведения учета и предоставления отчетность в порядке и в сроки, которые определены федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по формированию официальной статистической информации, по согласованию с федеральными органами исполнительной власти в области обращения с отходами в соответствии со своей компетенцией (ст. 19 и 23).

Ст. 24.2. ФЗ-89 «Регулирование в области обращения с отходами от использования товаров» (введена Федеральным законом от 29.12.2014 N 458-ФЗ) предусматривает обязанность обеспечивать выполнение нормативов утилизации [4]. Действие этой статьи распространяется на производителей товаров с момента их первичной реализации на территории Российской Федерации в отношении: товаров, произведенных на территории Российской Федерации; упаковки товаров, произведенных на территории Российской Федерации. (п. 1.1 введен Федеральным законом от 31.12.2017 N 503-ФЗ) [4].

Кроме всего вышеизложенного в соответствии со ст. 26 ФЗ-89 [4] необходимо организовывать и осуществлять производственный контроль, в области обращения с отходами, который является составной частью производственного экологического контроля, осуществляемого в соответствии с требованиями законодательства в области охраны окружающей среды (п. 2 в ред. Федерального закона от 21.07.2014 N 219-ФЗ).

Таким образом, в настоящее время в деятельности по обращению с медицинскими отходами имеются проблемы, требующие решения ряда задач:

− введение в практику определения лекарственных средств непригодных для дальнейшего использования;

− введение в ФККО раздела для данной категории отходов с определением их класса опасности для окружающей среды и рекомендуемых методов их обезвреживания;

− разработка Информационно-технического справочника по наилучшим доступным технологиям обращения с медицинскими отходами.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

При попадании медицинских отходов под действие ФЗ-89 появляются дополнительные требования к ведению деятельности по обращению с ними.

Необходимо вносить в ФККО медицинские отходы как отдельный блок.

Необходимо разработать Информационно-технический справочник по наилучшим доступным технологиям обращения с медицинскими отходами.

Необходимо проводить дополнительные работы по проведению паспортизации медицинских отходов.

Разрабатывать программу производственного экологического контроля.

Дополнительно проводить обучение сотрудников, допущенных к обращению с отходами.

По нашему мнению, большинство возникающих задач при ассимилировании медицинских отходов с ФЗ-89 можно решить с помощью внедрения в медицинских организациях системы экологического менеджмента ГОСТ Р ИСО 14001-2016 [8] и в совершенствовании правоприменительной практики в сфере экологической безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздрава РФ от 15.12.2002 N 382 (ред. от 05.02.2010) Об утверждении Инструкции о порядке уничтожения лекарственных средств.

2. Постановление Правительства РФ от 03.09.2010 N 674 "Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств".

3. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.7.2790–10, утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 09.12.2010 № 163.

4. Федеральный закон от 24.06.1998 № 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления» (в ред. Федерального закона от 29.12.2014 N 458-ФЗ).

5. Постановление Правительства РФ от 3 сентября 2010 г. N 674 «Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств».

6. Приказ Росприроднадзора от 22.05.2017 N 242 "Об утверждении Федерального классификационного каталога отходов"

7. Guidelines for the Safe Disposal of Unwanted Pharmaceuticals in and after Emergencies Interagency Guidelines World Health Organization 1999, 31 pages [E]

ГОСТ Р ИСО 14001-2016 Системы экологического менеджмента. Требования и руководство по применению [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/1200134681

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОГО НАСОСА

Проскурнина Д.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Отражена актуальность применения ингибиторов протонного насоса. Выявлено преимущество ингибиторов протонного насоса перед другими противоязвенными препаратами.

Ключевые слова: *кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонного насоса, механизм действия ингибиторов протонного насоса.*

В современном мире кислотозависимые заболевания (КЗЗ) занимают немалую долю среди болезней органов пищеварения, ввиду неправильного режима питания, либо нервно-психического напряжения у людей, пренебрегающих здоровым питанием и злоупотребляющих алкоголем и курением. Также негативно на здоровье сказывается низкая выявляемость и неправильное лечение, либо его отсутствие. Зачастую это приводит к серьезным осложнениям.

В настоящий момент к группе КЗЗ относят:

− гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ),

− пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК),

− ассоциированные и не ассоциированные с Helicobacter pylori (H. pylori),

− функциональную диспепсию (ФД),

− гастропатии и дуоденопатии, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии),

− симптоматические эндокринные язвы (синдром Золлингера– Эллисона, язвы при гиперпаратиреозе) [1].

Стоит отметить, что для кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) свойственна агрессивно-кислотная среда желудочного сока и в основе лечения лежит антисекреторная терапия.

Согласно исследованиям, проведенным в США, Англии, Норвегии, Швеции и Германии, было выявлено, что распространенность в развитых

странах примерно одинакова и встречается у 25% взрослого населения, а по данным некоторых авторов почти половина населения земного шара (45%) страдает данным недугом [1].

Таким образом, люди, страдающие от кислотозависимых заболеваний, требуют особого подхода к диагностике и лечению.

Неотъемлемой частью в лечении данных заболеваний являются ингибиторы протонного насоса – лекарственные препараты, которые предназначены для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта за счёт снижения продукции соляной кислоты путем блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса – Н+/К+-АТ Фазы. Препараты данной группы относят к антисекреторным препаратам [2].

Их механизм заключается в прохождении через пищевод и желудок, далее поступают в тонкую кишку, где растворяются, после чего через кровеносные сосуды в печень, а затем достаточно быстро проникают через мембрану обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, где концентрируются в канальцах париетальных клеток (рисунок 1). При этом мишенью действия ингибиторов протонного насоса является протонная помпа – фермент Н+/К+-АТФаза. В секреторных канальцах (при кислом значении pH) ингибиторы протонного насоса активируются и благодаря кислотозависимому преобразованию трансформируются в тетрациклический сульфенамид, который ковалентно включается в основные цистеиновые группы протонного насоса, способствуя пролонгированному ингибированию секреции кислоты в париетальных клетках слизистой оболочки желудка [3].

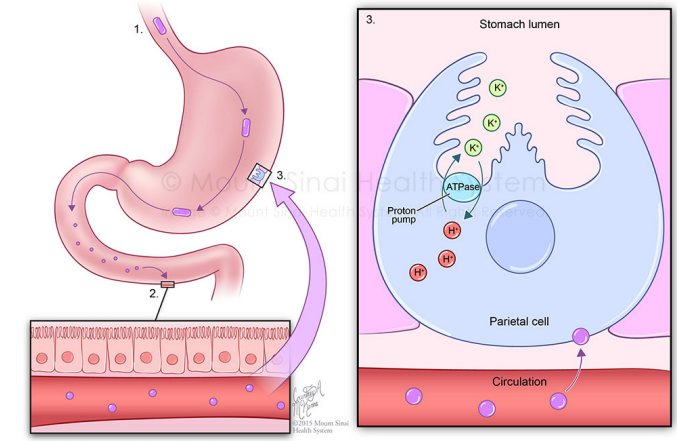


Image © Mount Sinai Health System. All Rights Reserved.

Рисунок 1. Механизм действия ингибиторов протонной помпы

Интересно, что первый опытный образец ИПП был синтезирован в 1974 году, а в 1975 г. уже появился промышленный образец – тимопразол. Омепразол был синтезирован в 1979 году в швейцарской дочерней фирме компании «АстраЗенека» – «Хэссл» группой исследователей под руководством Ивана Эстхольма. Данный препарат был представлен под торговым наименованием «Лосек» в 1988 году в Риме на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов. Впоследствии он был признал ингибитором протонного насоса основной группы кислотоконтролирующих лекарственных средств.

«Лосек» имел очень большой коммерческий успех (даже больший, чем появившийся в 2001 году более совершенный «Нексиум» (эзомепразол) той же фирмы). В 1991 году специалисты крупнейшей японской фармацевтической фирмы «Такеда» синтезировали ИПП лансопразол, который стал одним из её самых успешных продуктов.

Успехи в создании антисекреторных препаратов привели к тому, что уменьшилось число операций язвенных больных, в частности, операций ваготомии и, в 1993 году, на конференции гастроэнтерологов в Йеле, было принято соглашение о том, что операция ваготомии не может рассматриваться как метод выбора в лечении язвенной болезни [4].

В ходе ознакомления механизмов противоязвенных препаратов, было выяснено, что в соответствии с современными представлениям о причинах язвенной болезни и других кислотозависимых заболеваний, важнейшим фактором их развития является нарушение равновесия между кислотно-пептической агрессией и защитными механизмами слизистой оболочки. Препараты, используемые для лечения этих заболеваний, действуют преимущественно либо на звено агрессии, уменьшая объём соляной кислоты и пепсина, либо на защитное звено, стимулируя защитные свойства слизистой оболочки. А ингибиторы протонного насоса, встраиваясь в Н+/К+-АТФазу, блокируют транспортировку ею протонов (ионов водорода Н+) в просвет желудка. Продолжительность эффективного антисекреторного действия ИПП определяется тем, что все «заблокированные» Н+/К+-АТФазы заменяются в клетке новыми за 72-96 часов (а половина Н+/К+-АТФаз – за 30-48 часов), что заметно больше, чем время действия любого другого противоязвенного препарата [5].

Таким образом, с уверенностью можно сказать, что люди, страдающие от кислотозависимых заболеваний требуют особого подхода к лечению, а ингибиторы протонного насоса являются незаменимыми помощниками в лечении кислотозависимых заболеваний, за счёт снижения продукции соляной кислоты путем блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса – Н+/К+-АТ Фазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бут, Г. Новое в диагностике и лечении кислотозависимых заболеваний / [Электронный ресурс] http://www.med2.ru/story.php?id=13428

2. Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Астроэзофагеальная рефлюксная болезнь – лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта / [Электронный ресурс] https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6453

3. Васильев, Ю.В. Ингибиторы протонного насоса // Журнал лечащий врач / [Электронный ресурс] https://www.lvrach.ru/2007/01/4534653/

4. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний [Электронный ресурс] http://www.medlinks.ru/article.php?sid=67134.

5. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 2-3. – С. 9-12.

ОБЪЕМНАЯ КОМПРЕССИОННАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЯ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ И ДИЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СЕЛЕНОМ

[1]Радченко Е.Н., [1]Аксентьев С.Б., [2]Низов А.А.
[1] Областная клиническая больница,
2 Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Определены клинические и сосудистые показатели сердечной деятельности методом компрессионной осциллометрии высокого разрешения (КОВР) у больных с инфарктом миокарда с зубцом Q (Q-ИМ) при стандартной терапии и диетической коррекции селеном.

Ключевые слова: *компрессонная осциллометрия высокого разрешения, инфаркт миокарда, селен.*

Более чем столетие использования метода аускультативного измерения артериального давления (АД), предложенного Н.С. Коротковы и принятого экспертами ВОЗ в качестве эталонного, накопило достаточно наблюдений, подтверждающих его определенные погрешности в сравнении с показателями прямой манометрии [1]. Клиника нуждается в методике определения АД, которая была бы не инвазивной, относительно дешевой,

с возможностью оценки всех основных характеристик сердечно-сосудистой системы (ССС). Именно поэтому, возможность одномоментного получения целого набора показателей при использовании, разработанного российскими учеными метода КОВР, представляет значительный интерес. Проведенные исследования показали, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространенностью атеросклеротического процесса [2]. Установлено также, что селен, оказывающий ингибирующее действие на воспалительный процесс, играет важнейшее значение в развитии атеросклероза и острого коронарного синдрома (ОКС) [3]. Использование КОВР, как метода оценки вязко-эластических свойств сосудистой стенки у больных Q-ИМ еще не проводилось.

Проведено открытое сравнительное исследование на 90 больных (из них 71 мужчин) среднего возраста 58,3 ± 1,4 лет с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST) с исходом в Q-ИМ, лечившихся в отделении неотложной кардиологии с блоком палат реанимации и интенсивной терапии (БПИТ) на базе регионального сосудистого центра ГБУ Рязанской области «Областная Клиническая Больница». Исследование проведено с соблюдением всех правил GCP. Лабораторные и инструментальные методы обследования, а также методика терапии проводились согласно стандарту ведения больных с ОКС↑ST [4]. В острую стадию заболевания (2-3-е сутки ИМ), подострую (спустя 2 недели) и в стадию рубцевания (спустя месяц) определялся уровень селена сыворотки крови микрофлуометрическим методом.

Для экспресс – диагностики состояния ССС методом КОВР использовался прибор с топической визуализацией «ЭДТВ ГемоДин». Регистрировались систолического (САД) и диастолического (ДАД), а также АД среднее (АДср) и пульсовое АД, а также показатели сердечной деятельности и гемодинамики: частота сердечных сокращений, минутный объем, сердечный индекс, ударный объем крови и ударный индекс, диаметр артерии, податливость артерии, линейная скорость кровотока, скорость пульсовой волны, податливость сосудистой системы, общее периферическое сопротивление, степень проходимости периферических сосудов.

Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – получала в дополнение к стандартной терапии вместе с пищей диетический продукт – 20 г джема из морской капусты, обогащенный селеном (45 пациентов, 80% мужчин, средний возраст 58,3±1,3) и группа сравнения – получала только стандартную терапию (45 пациентов, 77,8% мужчин, средний возраст 58,2±1,5). Диетический лечебный продукт- джем разработан и предоставлен РГУП ВНИРО и содержит: морскую капусту (ламинария), курагу, селенсодержащий ферментолизат

пищевых дрожжей. Пищевая ценность 100 г продукта: белок – 1 г, углеводы – 40 г, пищевые волокна – 10 г, йод – 1700 мкг, селен – 400 мкг, калорийность – 164 ккал.

У всех больных была установлена низкая концентрация селена в сыворотке крови в острый период Q-ИМ (75,5±1,8 мкг/л), а почти у половины из них (42,5%) выявлен критически низкий уровень [14]. Нами показана высокая биодоступность селена в составе апробируемого продукта, что позволило рекомендовать его прием больным с Q-ИМ с пониженным селеновым статусом. За 4 недели лечения удалось добиться повышения селена в сыворотке крови до оптимальных и субоптимальных значений [15].

Уровни САД и ДАД АД, а также АДср, измеренные двумя способами (аппаратом «ЭДТВ ГемоДин» и сфигмоманометром) у пациентов обеих групп как исходно, так и по окончании исследования были в пределах нормы. Однако спустя две недели приема диетического продукта в основной группе указанные показатели стали достоверно ниже, чем в группе контроля (таблица 1).

Таблица 1. – Показатели артериального давления в сравниваемых группах

Метод измерения АД	АД	визиты	Основная группа	Контрольная группа	P
Компрессионная осциллометрия	САД, мм.рт. ст.	исх.	118,7±2,8	117,4±1,7	0,912
		2 нед.	115,1±2,4	119,6±1,8	0,045
	ДАД, мм.рт. ст.	исх.	59,3±1,8	61,2±1,6	0.284
		2 нед.	54,9±1,7	60,5±1,6	0,027
	АДср, мм.рт. ст.	исх.	89,0±2,0	89,3±1,52	0.503
		2 нед.	85,0±1,8	90,0±1,5	0,016
Короткова	САД, мм.рт. ст.	исх.	125,0±3,4	126,2±2,0	0.537
		2 нед.	121,02±2,9	128,4±2,1	0,013
	ДАД, мм.рт. ст.	исх.	78,2±1,9	78,5±1,5	0.537
		2 нед.	74,8±1,7	79,0±1,4	0,031

Методом КОВР установлено, что у всех больных в подострую стадию Q-ОИМ проявилась тенденция к увеличению показателей сердечного индекса (СИ), минутного объема (МО), снижению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), фактического и расчетного удельного периферического сопротивления сосудов (УППСфакт и УППСрасч), и к

концу исследования различия стали достоверными (таблица 4). По другим показателям достоверных различий на разных стадиях ИМ не выявлено. Однако, следует отметить исходное и на протяжении исследования увеличение скорости пульсовой волны (670,5±15,8 см/сек, норме 550 см/сек) и ударного индекса (45,3±2,0 л/мин/м^2, норма 13,0 л/мин/м^2).

На фоне приема диетического продукта в сравниваемых группах через две недели появились достоверные (p=0,009) различия показателей УПСС$_{факт}$/УПСС$_{расч}$ за счет смещения их в основной группе в сторону дилататорной реакции сосудов. В контрольной группе отмечена обратная тенденция – в сторону констриктивной реакции сосудов (с 92,4±3,3% до 88,6±3,5% против с 94,1±3,2% до 97,3±1,9% соответственно). Через две недели также достоверно уменьшилась податливость артерий в контрольной группе на 16% (с 1,356±0,1 до 1,135±0,1, p <0,05), а в основной – осталась на прежнем уровне (p>0,05), что свидетельствует об улучшении эластических свойств артериальной стенки на фоне диетической коррекции (таблица 2).

Таблица 2. – Динамика показателей ССС исследуемых пациентов

Показатель	Исходный (V1)	2 нед. (V2)	Месяц. (V3)	Δ% V1-V3	p, V1-V3
Минутный объем, л/мин	5,2±0,1	5,4±0,1	5,5±0,1	6%	0,01
Сердечный индекс, л/мин*м^2	2,7±0,1	2,8±0,1	2,9±0,1	7%	0,01
УПСС факт.	34,9±1,3	33,4±1,4	32,5±1,1	7%	0,03
УПСС расч.	35,5±1,4	34,5±1,2	33,1±1,3	7%	0,01
ОПСС, дин*1*см$^{-5}$	1441,7±48,5	1368,4±47,2	1356,8±41,7	6%	0,01

Простая, неинвазивная, хорошо воспроизводимая методика КОВР позволяет не только с высокой степенью достоверности регистрировать показатели гемодинамики, но и оценивать как исходно, так и в динамике вязко-эластические свойства сосудистой стенки. Она дает возможность проводить коррекцию антигипертензивной терапии с учетом ее патофизиологических особенностей, а также глубже понимать механизмы развития ССЗ и его осложнений у конкретного больного.

Месячный курс диетического продукта, обогащенного селеном, на фоне стандартной медикаментозной терапии пациентами с Q-ИМ позволяет улучшить течение заболевания по результатам КОВР (снижение артериального давления, улучшение податливости артерий и периферического сопротивления сосудов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Cecelja M., Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. a systematic review. Hypertension. – 2009; 54:1328–1336.

2. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии // Системные гипертензии. – 2019. – №16 (1). – С. 6-31.

3. Selenium supplementation for critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Jul 27;(7):CD003703. doi: 10.1002/14651858.CD003703.pub3.

4. Динамика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии // Кардиол. вестн. – 2014. – №4. – С. 1-60.

5. Радченко, Е.Н., Селеновый статус и возможности его диетической коррекции у больных с острым инфарктом миокарда с зубцом Q / А.А. Низов, А.Ю. Иванова, Ю.С. Сидорова, Л.С. Абрамова, В.К. Мазо // Вопросы питания. – 2016. – 85:3:66-103.

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ УВЕЛИЧЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В ПЛАЗМЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ

[1]Соломенников А.В., [2]Тюкавин А.И., [2]Арсениев Н.А.
[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
[2] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изменения концентрации Gl в плазме имеют высоко достоверную связь с изменениями различных показателей гемограммы. Характер этих связей может существенно отличаться в зависимости от особенностей формирующегося патологического состояния. Выявление и объединение глюкозо-ассоциированных достоверных связей в показателях гемограммы в «профильные комплексы» создают возможность их использования в дополнительной оценке причин, способствующих формированию гипергликемии.

***Ключевые слова**: глюкоза плазмы, показатели гемограммы.*

Введение. Контроль значений глюкозы (Gl) плазмы крови используется как один из важных показателей состояния пациентов, а также критерия адекватности проводимой терапии в реанимационных отделе-

ниях. При этом основным средством коррекции гипергликемии является инсулин [1]. Вместе с тем выделяют, как инсулярные, так и экстраинсулярные причины гипергликемии [2]. Однако их дифференциальная диагностика в условиях оказания экстренной помощи является сложной задачей.

Целью данного исследования было определение отличительных особенностей изменений структуры показателей гемограммы на фоне роста концентрации глюкозы плазмы крови и возможности их использования в оценке причин, способствующих формированию гипергликемии.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были проанализированы данные обследования 189 пациентов с различной патологией, включенных в настоящее исследование на основе случайной выборки. Пациенты были представлены больными отделения общей реанимации (n=100), палаты интенсивной терапии неврологического отделения (n=28), отделения патологии беременных (n=49), добровольцев (n=12). Средний возраст наблюдавшихся пациентов составлял 51 год (20 – 81). Каждое наблюдение получало свое порядковое обозначение (№№ по порядку). Показатели гемограммы венозной крови пациентов определяли на автоматическом гемоанализаторе КХ-21 (Япония). Определение показателей водно-электролитного состояния включало в себя определение креатинина (Kr), глюкозы (Gl), мочевины (Ur), натрия (Na), калия (K), хлора (Cl), Ca общий (Ca). Из общих биохимических показателей использовали определение АСАТ, АЛАТ, общего белка (ОБ), альбумина (Альб), билирубина общего (БилО), С-реактивного белка (СРБ). Определение АСАТ, АЛАТ, ОБ, БилО, Ca, Cl, Kr, Ur, ОБ, альбумина и СРБ осуществляли на автоматическом анализаторе «SAPPHIRE–400» стандартными наборами «Biosystems». Определение содержания в сыворотке калия и натрия проводили на приборе «EasyLyte». Осмотическое давление сыворотки рассчитывали по известной формуле (ОСМ) [3]. Исследование параметров коагуляционного гемостаза осуществляли на приборе CoasysPlus (Roche).

Обработка полученных результатов. Для подробного анализа из всего массива были выбраны случаи с высокими значениями Gl, достигавшими смещение от среднего >2G (>16,1 ммоль/л; пац №20, №40, №89, №193, №194, №195, №203), высокими значениями (ККр) совпадения «деформации» соотношений выбранных показателей гемограммы, связанных с нарастанием значенийGlи их изменениями в интегральной ПСПГ (ККр>+0,9 (пац №21, №25, №27, №39, №43, №46, №74, №76, №123, №137, №173, №181) без учета значений Gl, что предполагало максимально близкую взаимосвязь Gl-ассоциированных изменений ПСПГ при

ограниченном проявлении в последнем других факторов. После расчета панели соотношений показателей гемограммы (ПСПГ) для каждого наблюдения последующий их анализ осуществлялся в соответствии с предложенной методикой [4]

При n=28 (число рассчитываемых соотношений) статистически достоверное совпадение сопоставляемых «панелей» могло фиксироваться: p<0,05 при ККр>[0,4]; p<0,01 при ККр>[0,5] [4]. Так же степень совпадения может оцениваться по величине ККр: ККр<[0,3] слабой силы; ККр>[0,3] и <[0,7] средней силы; ККр>[0,7] высокой силы. При этом в последнем случае (при ККр>[0,7]) комплекс изменений является ведущим (доминантным) в обоих сравниваемых рядах (коэффициент сопряженности (r^2*100%) между сопоставляемыми рядами превышает 50%) [5].

Полученные результаты и их обсуждение

Наиболее «плотное» совпадение с изменениями ПСПГ при росте Gl и избирательных признаков развертывания острого воспалительного процесса с признаками эндотелиальной дисфункции (высоко достоверное совпадение изменений конфигурации ПСПГ на фоне роста Gl с ее деформацией на фоне роста СРБ, Нпя%, ФГ, РФМК, АСАТ) соответствовала динамика пац№74 и №76. В показателях пац№76 изменения ПСПГ по Na и К совпадали между собой (ККр:+0,67), а так же с изменениями по ОСМ (ККр:+0,95 и +0,79), НСТ (ККр:-0,71 и -0,86) и Kr (ККр:+0,82 и +0,86), что свидетельствовало об их однонаправленном смещении, связанным с общей потерей жидкости. Анализ связей динамики ПСПГ пац№40 демонстрировал совпадения влияния роста Gl (21 ммоль/л) с нарастанием общей дегидратации на фоне воспаления и капиллярной дисфункции. Конфигурация ПСПГ пац№137 (Gl14,1ммоль/л, ККр в интегральной» +0,94) демонстрировала высокую связь с влиянием роста СРБ (ККр: +0,68) и Нпя% (ККр: +0,95) при отсутствии связи с влиянием АСАТ (ККр: -0,76) и отрицательной связи с ростом РФМК (ККр: -0,53). В изменениях гемограммы пац№173 (Gl 10,3 ммоль/л) фиксировали значимые совпадения в ПСПГ по Gl с аналогичными сдвигами АСАТ (ККр:+0,66), Kr (ККр:+0,74), Нпя% (ККр:+0,87), БилО (ККр:+0,82), НСТ (ККр:+0,64), дополненными торможением роста К (ККр:-0,80), БО (ККр:-0,87), СРБ (ККр:-0,65), Альб (ККр:-0,75), PLT (ККр:-0,79), ФГ (ККр:-0,64), РФМК (ККр:-0,71).

Объединение в один комплекс смещения влияния на ПСПГ пац№194 показателей PLT, ФГ, РФМК, RBC, БиллО, по нашему мнению, соответствовал нарастанию активности процессов тромболизиса и улучшения микроциркуляции. Изменения ПСПГ по Na и К пац№194 носили противоположный характер (ККр:-0,45) и соответствовали изменениям на фоне роста Gl (ККр:+0,73 и -0,88 соответственно). Это могло свидетельство-

вать о восстановлении энергообмена клеток. Динамика ПСПГ пац№195 (Gl 19,9 ммоль/л, ОСМ 406,1 ммоль/л) совпадала с высокой силой с ее изменениями на фоне роста НСТ (ККр:+0,82). При этом рост НСТ совпадал по СППГ со снижением ОСМ (ККр:-0,62), Kr (ККр:-0,65), Na (ККр:-0,65), К (ККр:-0,65) и +0,99 между ними. Суммируя эти связи в этом наблюдении можно сделать вывод о росте Gl на фоне выраженной общей дегидратации (ОСМ), усиления фильтрационной активности почек (Kr),при преобладании жидкости в интерстициальном пространстве (НСТ) и отсутствии связи с признаками воспаления (СРБ, Нпя%), что может являться следствием усиления диуреза в сочетании с тромболизисом (ККр с пац№194:+0,63).

Данные расчетов ПСПГ пац№203 отличало низкое проявление в «интегральной» ПСПГ, как влияния Gl (ККр:+0,13), так и Kr (ККр:+0,26) при их совпадении (ККр:+0,94). По фактическим данным значение Glв этом наблюдении достигало 18,9 ммоль/л, Kr109 ммоль/л. В первую очередь отметим, что рост влияния на структуру ПСПГ как Gl, так и Kr не имели совпадения с ее изменениями по АСАТ (ККр:+0,03 и -0,13), СРБ (ККр:+0,08 и -0,13) с одновременной корреляцией со снижением MCV (ККр:-0,52 и -0,52), что исключало ведущее значение предложенного выше комплексасоответствующего ростуGl (пац№76).В то же время нарастание влияния Gl на ПСПГ в этом наблюдении совпадало с ее изменениями на фоне роста ОСМ и (ККр:+0,54) и НСТ (ККр:+0,60).Несмотря на однонаправленность связей изменений ПСПГ по Gl, ОСМ и НСТ пац№203 корреляционная связь между ними отсутствовала (ККр:-0,14). Более того по НСТ изменения по МСНС достоверно являлись противоположными (ККр:-0,59), а по ОСМ положительными (ККр:+0,69). Эти отличия давали основание полагать, что совпадение влиянияGl и НСТ определялось, прежде всего, клеточным отеком, а Gl и ОСМ – общей дегидратацией.При этом изменения ПСПГ по Na и К пац№203 носили противоположный характер (ККр:-0,60) и с изменениями по ОСМ (ККр:+0,98 и -0,45), НСТ (ККр:-0,28 и +0,88).Изменения ПСПГпо Na и К в этом наблюдении коррелировали с MCV (ККр:+0,59 и -0,97) и МСНС (ККр:+0,79 и -0,87), что свидетельствовало о нарушениях Na/К баланса сопровождавшегося нарастанием отека клеток и снижением перфузионной способности почек. В связи с указанным, становится понятной низкое значение ККр изменений ПСПГ при фактически высоких значениях Gl пац№203, поскольку в приводимом случае ее рост сопровождает два независимых, но сочетающихся процесса: общая дегидратация на фоне перераспределении жидкости в интерстиций, с признаками отека и нарушения клеточного энергообмена.

В ряде выделенных случаев совпадения деформация ПСПГ пац№76 с ККр> +0,80 не имели значимого совпадения с пац№203. В то же времяПСПГ пац№21, №25, №27, №43, №181, №20 по Gl достоверно совпадали с ПСПГ(ККр>0,5; p<0,01) как с ПСПГ пац№76, так и пац№203, что свидетельствовало о «промежуточном» балансе влияния выявляемых комплексов на ПСПГ. Среди них наибольшим значением ККр с ПСПГ по Gl с пац№76 (ККр:+0,70) и с пац№203 (ККр:+0,65),а так же максимальной силой проявлений в интегральной ПСПГ (ККр:+0,98), отличались показатели пац№43, что позволяло определить его гемограмму, как «эталонный профиль» сочетания комплексов. Расчеты показали, что в случаях пац№21, №25, №27 и №181 выделенных выше структура их ПСПГ с ККр>+0,8 совпадала с ПСПГ пац№43. Так же следует заметить, что в этой группе наиболее часто встречались высокие абсолютные значения К и Kr (признаки тяжелой почечной недостаточности).

Выводы:

1. Изменения концентрации Gl в плазме имеют высоко достоверную связь с изменениями различных показателей гемограммы.

2. Характер этих связей может существенно отличаться в зависимости от особенностей формирующегося патологического состояния.

3. Выявление и объединение глюкозо-ассоциированных достоверных связей в показателях гемограммы в «профильные комплексы» создают возможность их использования в дополнительной оценке причин, способствующих формированию гипергликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 1072 с.

2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2т., 2-е изд. Мн: Беларусь. – 2003. – Т. 2. – 463 с.

3. Эмануэль В.Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек. 2-е изд., испр. и доп. СПб. – Тверь: ООО «Триада». – 2006. – 248 с.

4. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных. Медицинский совет. 2019; 6: 164-168. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168.

5. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. Учебное пособие. 2-е изд. СПб: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ». – 2006. – 432 с.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ РЕАКЦИИ ИММУНИТЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСПЕРТНО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

[2]Соломенников А.В., [1]Тюкавин А.И., [1]Арсениев Н.А.
[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
[2] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Авторы, используя разрабатываемый ими метод анализа структуры иммунограммы у больных с раком толстой кишки, получавших лигносорб, установили статистически достоверно отличающиеся комплексные энтеросорбент-ассоциированные изменения показателей иммунитета в индивидуальных наблюдениях. На основании этого делается заключение о перспективности продолжения разработок создания экспертно-аналитических систем, в том числе и для персонифицированной оценки состояния иммунитета.

Ключевые слова: *экспертно-аналитическая система, иммунограмма.*

Введение. Взаимодействие иммунной системы со злокачественной опухолью представляет собой тонкий баланс между процессами иммунной активации и иммунной супрессии. Двойственный характер взаимодействия иммунной системы и опухоли в настоящее время рассматривается как динамический процесс иммунноредактирования [1]. Несмотря на важность и необходимость применения современных методов противоопухолевого лечения, агрессивность этих воздействий может усиливать дисрегуляцию гомеостаза и снижать адаптационные возможности организма. Негативное влияние химиотерапии, облучения на факторы, обеспечивающие устойчивость организма к развитию злокачественных новообразований, может приводить не только к развитию осложнений, которые не редко становятся показанием для прекращения лечения, но и к рецидивам заболевания [2]. Все указанное обосновывает актуальность поиска информативных методов оценки имумнного статуса у онкологических больных.

Цель исследования: оценить информативные возможности применения авторской методики экспертного анализа иммунологических показателей в определении влияния лигносорба в комплексе предоперационной подготовке на структуру иммунограммы в отдаленном послеоперационном периоде у больных раком толстой кишки.

Материалы и методы исследования

Проведенный анализ основан на выявления статистически достоверных связей энтеросорбции лигносорбом (ЭС) в предоперационной под-

готовке и структурных изменений в показателях иммунограммы 17-ти пациентов с диагностированным колоректальным раком в отдаленном послеоперационном периоде. Диагноз ставился на основании характерных для этого заболевания жалоб, анамнеза, результатов физикальных и специальных методов исследования, включавших в себя ректороманоскопию, фиброколоноскопию с биопсией, ирригоскопию, УЗИ печени, компьютерную томографию. Средний возраст больных составил 67,5±9,1 лет. В соответствии с классификацией PTNM в анализируемой группе «тяжесть» заболевания колебалась от P1T1N0M0 до P4T4NxM1. В качестве энтеросорбента использовали «лигносорб» – паста полифепана (ВФС 42-2203-96, регистрационный номер 93/287/5). Препарат разрешен к клиническому применению [3]. Больные получали сорбент через рот на фоне бесшлаковой диеты и дачи слабительных в дозе 0,5-1,0 г/кг в три приема в течение 5-7 дней до операции. За 2 дня до операции прием энтеросорбента прекращали и кишку очищали путем постановки клизм.

В работе использованы результаты лабораторного определения иммунограммы. Для определения поверхностных маркеров клеток, участвующих в иммунном ответе, использовали моноклональные антитела (МКА *DT-ANTI-CD*). В исследовании определяли лимфоциты, несущие на поверхности кластеры дифференциации *(CD)*: *CD* 3 (Т-лимфоциты), *CD* 4 (Т-хелперы), *CD* 8 (Т-киллеры и Т-супрессоры), *CD* 16 (натуральные киллеры, *NK*-клетки), *CD*19 (В –лимфоциты). Содержание сывороточных иммуноглобулинов (классов *A*, *M*, *G)* определяли методом G. Mancini (1965). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом Ю. А. Гриневича и А. Н. Алферова (1981). Рассчитывали сумму концентраций Ig и доли в ней IgA%, IgM%, IgG%.

Общий «базовый» массив, использовавшийся в дальнейших расчетах, был представлен 119 случаями индивидуальных результатов лабораторного обследования пациентов с колоректальном раком в предоперационном и послеоперационном периоде, как получавших, так и не получавших сорбенты и пациентов с дисбиозом, обследованных по аналогичной схеме.

Обработка полученных результатов

Обработку лабораторных данных осуществляли в рамках стратегии «Data Mining» с использованием авторского метода кластеризации и построения матричной таблицы [4]. Алгоритм предлагаемого математического метода обработки индивидуальных лабораторных данных позволяет устанавливать скрытые связи между динамикой отдельных показателей в формировании «комплекса», определяющего структурную организацию панели индивидуальных соотношений рядов лабораторных данных. Построение персонифицированной матрицы позволяет фиксиро-

вать степень совпадения (ККр) отличительных особенностей изменений структуры панели соотношений с динамикой каждого определявшегося показателя. При этом предполагалось, что наличие статистически значимого совпадения между сопоставляемыми панелями свидетельствует, как о значении участия влияния динамики отдельных показателей в формировании «интегральной» структуры соотношений иммунологических показателей (значение в формировании общесистемного ответа), так и между ними.

В настоящем исследовании для анализа использовали панель соотношений показателей иммунограммы (ПСИ). ПСИ включала в себя последовательное определение значений соотношений CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, IgA, IgM, IgG и ЦИК (n=36). Каждому пациенту, в лечение которого включали ЭС, присваивали значение «1», без ЭС «0». Далее рассчитывали значения ККр отличительных признаков «деформаций» ПСИ в «присутствии» ЭС.

При n=36 (ПСИ – число рассчитываемых соотношений в панели) статистически достоверное совпадение могло фиксироваться: $p<0,05$ при ККр>[0,40] [7]. Так же степень совпадения может оцениваться по величине ККр: ККр<[0,3] слабой силы; ККр>[0,3] и <[0,7] средней силы; ККр>[0,7] высокой силы. При этом в последнем случае (при ККр>[0,7]) комплекс изменений является ведущим (доминантным) в обоих сравниваемых рядах (коэффициент сопряженности (r^2*100) между сопоставляемыми рядами превышает 50%).

При изложении материала в качестве индивидуальной маркировки каждого анализируемого наблюдения использовали порядковый номер данного пациента в общем массиве данных (№№ п\п 1-112).

Все расчеты осуществлялись в среде Exel на персональном компьютере.

Полученные результаты

После предварительного просмотра полученных результатов 17-ти пациентов, принимавших ЭС в предоперационном периоде, статистически достоверно в послеоперационном периоде фиксировали ЭС-ассоциированные изменения, которые могли включать в себя рост влияния IgA и (или) IgA% в 13 наблюдениях, при этом положительное значение (усиление влияния) в 12-ти наблюдениях (ККр от +0,55 до +0,94) и 1 отрицательное (торможение влияния) (ККр:-0,59); IgM (IgM%): 9, положительное 7 (ККр от +0,55 до +0,78) и 2-а отрицательных (ККр: -0,87 и -0,63); CD16 (CD16%): в 8-и наблюдениях, из них 6 положительных (ККр от +0,52 до +0,84) и 2-а отрицательных (ККр: -0,52 и -0,54); CD4 (CD4%): 7, из них 3-и положительных (ККр:+0,68,+0,71 и +0,76) и 4-е отрицательных (ККр от -0,79 до -0,44); CD8 (CD8%): 8, все отрицательные (ККр от -0,94 до -0,51), CD19 (CD19%): 11, из них 2-а положительных (ККр:+0,73

и +0,81) и в 9-ти отрицательные (ККр от -0,84 до -0,47); IgG (IgG%): 14-ть, из них 13-ть отрицательных (ККр от -0,89 до -0,47) и 1 положительный (ККр:+0,50). Отметим, что у одного и того же пациента комплекс ЭС-ассоциированных связей по ПСИ мог включать в себя одновременно, как усиление, так и торможение различных неспецифических и специфических иммунологических реакций.

Таким образом «остаточное» влияние ЭС на иммунологические показатели у больных с колоректальным раком в послеоперационном периоде имели разнообразную «картину». Однако следует заметить, что эти изменения только в 6-ти наблюдениях (35,3%) статистически достоверно «проявлялись» в «общесистемной» структуре иммунограммы (интегральная панель) с ККр от [0,41] до [0,87].

Обсуждение

В современной литературе рассматриваются 2-а важных участника в формировании противоопухолевого иммунитета: NK и комбинация $CD4^+$ $CD8^+$. В наших наблюдениях ЭС в послеоперационном периоде могла способствовать росту активности NK, не влияя на $CD4^+$ $CD8^+$, но при условии признаков торможения активности IgG. Вместе с тем на основании настоящего исследования было бы слишком оптимистичным рекомендовать включение ЭС в комплекс терапии на последующих этапах лечения пациентов с целью предупреждения рецидивов, поскольку не исключено, что энтеросорбенты, обладая неспецифическим местно-раздражающим эффектом способны стимулировать на фоне выраженного повреждения слизистой формирование IgG-ответа и торможение противоопухолевого. Для решения этой задачи нужны дополнительные исследования, в том числе, с созданием и под контролем персонифицированной оценки состояния иммунитета с использованием экспертно-аналитических систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак // Практическая онкология. – 2016. – №2. – Т.17. – С. 62-73.

2. Стахеева, М.Н. Иммунологические показатели у больных раком молочной железы при включении в схему комбинированного лечения беталейкина / Е.М. Слонимская, Н.Н. Бабышкина, Н.В. Чердынцева, А.С. Симбирцев, А.А. Кладиев //Медицинская Иммунология. – 2005. – Т.7. – №1, С. 63-72.

3. Леванова В.П. Лечебный лигнин. – СПб.: Изд-во Центра сорбционных технологий., 1992., – С 136.

4. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных. Медицинский совет. – 2019. – 6. – С. 164-168.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И УСТОЙЧИВОЕ РАЗВИТИЕ ТЕРРИТОРИЙ И НАСЕЛЕНИЯ

Угольников В.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье актуализируются проблемы социально-экономического развития территорий (регионов) РФ, отнесенных законодательством к первой категории монопрофильных муниципальных образований, социально-экономическая ситуация в которых признана наиболее сложной. Установление внешних и внутренних факторов, обеспечивающих взаимосвязь экономической безопасности и социальных аспектов безопасности на современном этапе позволяет выявлять и решать проблемы устойчивого и безопасного пространственного развития территорий и проживающего в их границах населения.

Ключевые слова: *монопродуктовые территории, национальная безопасность, экономическая безопасность, демографическая безопасность, устойчивое развитие.*

На основе выполненного анализа текущего состояния, установлены проблемы безопасного развития населения и территорий моногородов первого типа, к которому отнесены монопродуктовые муниципальные образования Российской Федерации социально-экономическая ситуация признана наиболее сложной (91 населенный пункт). Для второй категории монотерриторий существуют риски ухудшения показателей социально-экономического развития. Их 145 населенных пункта [1]. В категорию 3 входят моногорода со стабильной социально-экономической ситуацией. Всего насчитывается 319 монопрофильных муниципальных образований РФ.

Главной проблемой населенных пунктов монопродуктовых территорий является угроза их экономической безопасности, которая обусловлена резким снижением экономической деятельности градообразующих предприятий, значительным оттоком населения молодого возраста, миграцией сельского населения и ближнего зарубежья. Создана угроза демографической безопасности. Кроме того, целевые показатели государственных программ развития монопродуктовых территорий не достигнуты.

Методологической основой исследования является анализ трудов отечественных и зарубежных авторов по проблемам территориального, экономического и демографического развития монопродуктовых регионов. Исследование строилось на взаимосвязи системного анализа, научного наблюдения и логического моделирования, определения приоритетов в

разработке и реализации конкретных программ и планов по достижению целей безопасного территориального развития и организации эффективных мероприятий по противодействию угрозам.

Государственная и муниципальная политика направлена на решение указанных проблем, связана с финансированием через соответствующие программы, например, «Развитие здравоохранения» по строительству и реконструкции медицинских учреждений в 12 регионах, Национальный проект «Здоровье» по обеспечению устойчивого развития численности населения Российской Федерации и повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024 году, до 80 лет к 2030 году, национальные проекты «Демография», «Производительность труда и поддержка занятости». В то же время миграция в моногородах может привести к угрозе сжатия экономического пространства, каркаса территории. Отток молодежи приобретает статус проблемы экономической безопасности [2].

Действительно, замещающая миграция приводит к этнокультурным, социальным последствиям [3]. Демографический фактор становится решающим для сохранения российской государственности. Демографические процессы на современном этапе воспринимаются как влияющие на демографическую безопасность, которая проявляется через переселенческие, трудовые ресурсы. Они решают геополитические проблемы расселения, заселенности территорий, охраны границ, обороноспособности, обеспечения экономики.

Демографическая безопасность напрямую связана со здоровьем населения, и включает показатели здоровья: общую и первичную заболеваемость, смертность, а также учитывает влияние не только состояние здравоохранения, но и роль экологических факторов. Одни ее интегральные показатели учитывают, например, группы «Здоровье и качественные характеристики населения», «Этнографическая структура населения». Другие включают уровень бедности, коэффициент старения.

Изменения возрастной и численной структуры могут угрожать демографическими катастрофами. Известна гипотеза о том, что пороговые уровни доходов населения соответствуют различным видам демографического, социального, экономического поведения.

На уровне регионов проводится значительное число исследований, связывающих социально-экономическое развитие малых и монопродуктовых городов с их демографической ситуацией, ее динамикой и траекторией. Базовым решением проблем моногородов является диверсификация экономики. Решение связано с технологиями кластерного подхода, значительно повышающего конкурентоспособность входящих в кластер предприятий и организаций. Кластеры реализуют идеи партнерства Резолюции ООН, например, Цели 17 «Партнерство в интересах устойчивого

развития». В системе кластера проблемы экономической безопасности снижают уровень остроты.

Развитие известных, разработка новых инструментов поддержки моногородов способствуют устойчивому и безопасному экономическому развитию населения и территорий Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение правительства РФ от 29.07.2014 №1398-р «Об утверждении перечня монопрофильных муниципальных образований РФ (моногородов)». [Электронный ресурс]: http://legalacts.ru/doc/rasporjazhenie-pravitelstva-rf-ot-29072014-n-1398-r/.

2. Любовный, В.Я. Курс на «сжатие пространства» – угроза целостности и безопасности России / Развитие городов в условиях глобализации, Сборник научных трудов. – Екатеринбург. – 2012. – С. 24-46.

3. Миграция и национальная безопасность: Научная серия: Международная миграция населения: Россия и современный мир / Гл. ред. В.А. Ионцев. – М.: МАКС-Пресс, 2003. – Вып. 11. – 148 с.

4. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года (утв. Указом Президента РФ от 9 октября 2007 г. N 1351) с изменениями на 2014 г. и Распоряжение Правительства РФ от 14 апреля 2016 г. N 669-р О Плане мероприятий по реализации в 2016-2020 г. [Электронный ресурс]: https://base.garant.ru/191961/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/.

5. Bazen J., Biileveld P., Koupman R., Rizov A. D., Ugolnikov V.V., Ugolnikova O.D. Socio-economic problems of single-industry towns. Saint-Peterburg: SPbSUSE. – 2012. – 159 p.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОФЛАВОНОВ КРАСНОГО КЛЕВЕРА В КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Чернявская М.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье приведена характеристика уникальных биологических эффектов изофлавонов красного клевера в отношении купирования симптомов климактерического синдрома, а также мнения ученых по поводу их онкопротективных свойств.

Ключевые слова: *красный клевер, изофлавоны, фитоэстрогены, климактерический синдром.*

Изофлафоны относят к природным селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов благодаря их уникальной способности проявлять эстрогенное и антиэстрогенное действие в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов.

Красный клевер – единственный в природе источник одновременно четырех изофлавонов: биоканина А, формононетина, дайдзеина, генистеина – в наибольшей концентрации [1]. Изофлавоны биоканин А и генистеин подавляют экспрессию генов, регулирующих активность андрогенных рецепторов, что, вероятно, проявляется снижением уровня дигидротестостерона, принимающего участие в выработке простатспецифического антигена при раке молочной железы и простаты. В 1980-е годы был доказан антиканцерогенный эффект биоканина А [2].

Изофлавоны красного клевера имеют высокую аффинность к рецептору α-эстрогена (ERα), рецептору β-эстрогена (ERβ), рецептору прогестерона (PR) и андрогенному рецептору (AR). Снижение риска рака молочной железы и менопаузальных расстройств обусловлено более высоким сродством изофлавонов красного клевера к ERβ [2].

Самым частым симптомом климактерического синдрома являются приливы жара, которые, помимо снижения качества жизни, оказывают непосредственное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных расстройств.

Эстрогены оказывают защитное действие на сердечно-сосудистую систему женщин благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных, гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов, а также клеток миокарда. Эстрогены способны оказывать на сердечно-сосудистую систему как локальные, так и системные эффекты. Поэтому снижение уровня эстрогенов с течением времени приводит к необратимым изменениям в сердечно-сосудистой системе.

В эндотелиальных, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах присутствуют α- и β- эстрогеновые рецепторы. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний определяется по показателю жесткости сосудистой стенки. Нарастание жесткости крупных артериальных стволов рассматривается как один из маркеров сосудистого старения и биологического возраста. Жесткость сосудистой стенки, в свою очередь, определяется по скорости распространения пульсовой волны. В ряде российских исследований показано достоверное снижение уровня сосудистой жесткости на 9,8% за период применения экстракта красного клевера в течение 12 месяцев, и, соответственно, снижение скорости распространения пульсовой волны [3].

В последнее время активно изучается влияние экстракта красного клевера на липидный профиль. Установлено, что через 12 месяцев лечения уровень триглицеридов и общего холестерина значительно уменьшился по сравнению с исходными данными [3].

Фитоэстрогены оказывают влияние на различные ферменты, участвующие в метаболизме стероидных гормонов, в частности, ароматазу. Ингибирование ароматазы приводит к снижению эндогенной выработки эстрогенов, тем самым проявляя защитный эффект в отношении рака молочной железы в популяциях, традиционно употребляющих пищу с высоким содержанием ихофлавонов [4]. Существуют также данные о том, что фитоэстрогены способны угнетать локальный синтез стероидных гормонов в ткани молочной железы, тем самым устраняя локальный гиперэстрогенизм [5].

Красный клевер, по сравнению с другими растениями, на сегодняшний день можно считать одним из лучших источников фитоэстрогенов. Кроме того, предполагается, что изофлавоны, содержащиеся в экстрактах красного клевера, обладают большим потенциалом эстрогенного действия за счет трансформации в активные вещества при абсорбции в кишечнике. Следует отметить, что превращение генистеина и дайдзеина в эвкол, обладающий более выраженной эстрогенной активностью, зависит от наличия специфической кишечной микробиоты. Поэтому, по данным некоторых специалистов, лишь у половины населения терапия фитоэстрогенами оказывается эффективной [5].

В последнее время средства на основе экстракта красного клевера (Феминал, Фемо-Клим, Lady's formula менопауза и др.) приобретают все большую популярность для терапии климактерического синдрома, вагинальной атрофии и остеопороза. Установлено, что эстрогенные эффекты проявляются при приеме изофлавонов красного клевера в дозе 40-50 мг/сут. Аналогично содержанию фитоэстрогенов в традиционной азиатской диете. Частота проявлений симптомов климакса в данной популяционной группе не превышает 8 – 15% [4].

Заключение. Терапевтическое влияние растительных веществ с эстрогеноподобным действием (фитоэстрогенов) было доказано в десятках научных работ за 20 лет. Однако интерес ученых к этой группе веществ неуклонно растет. Это связано, прежде всего, с возможностью использования фитоэстрогенов в борьбе с онкологическими заболеваниями в будущем, а также широким применением фитоэстрогенов у пациенток с противопоказаниями к менопаузальной гормональной терапии, хотя и не могут заменить последней. Растительные препараты, в том числе на основе красного клевера, должны иметь свои четкие показания и занимать определенную нишу в лечении климактерических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Якушевская, О.В. Альтернативная коррекция климактерических расстройств // Медицинский совет. – 2019; 13: 131-136.

2. Зайдиева, Я.З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии // Российский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2017. – 12. – С. 873-878.

3. Балан В.Е., Журавель А.С., Тихомирова Е.В., Ананьев В.А. Эффект экстракта красного клевера на скорость распространения пульсовой волны у женщин в климактерии // Медицинский совет. – 2018. – 21. – С. 152-154.

4. Балан В.Е., Рафаэлян И. В., Ковалева Л. А. Фитоэстрогены: терапевтические возможности // Медицинский совет. – 2012. – 7. – С. 16-19.

5. Смирнова Т.В., Бриль Ю.А. Фитоэстрогены и онкопрофилактика. Информационный бюллетень. – М.: Редакция журнала Status Praesens. – 2016. – С. 1-13.

BIOMEDICAL CELL PRODUCTS FOR HUMAN GLOMETULONEPHRITIS THERAPY

Sigareva L.P., Baga A.M., Kromskiy S.V.
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
Saint-Petersburg, Russia

Current clinical trials aimed at efficiency assessment of cell therapy of various etiologies glomerulonephritis are reviewed. The most perspective directions with the use of mesenchymal stem cells (MSCs) and hematopoietic stem cells (HSCs) were identified.

Keywords: *glomerulonephritis, cell technologies, clinical trials, mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cells.*

Glomerulonephritis (GN) is a group of autoimmune kidney diseases of various etiologies, characterized by constant progression to nephrosclerosis. The high level of prevalence proportion among all age and social groups, the low effectiveness of conventional management, increase of new infections number and the severity of the disease consequences (kidney failure and chronic kidney disease) all contribute to the development of new treatment methods for GN worldwide.

GN therapy involves hospitalization and symptomatic treatment of edema, hypertension until kidney function is restored. Etiological therapy is prescribed if the infectious nature of the disease is confirmed, what limits the possibility of another origins GN complete recovery. GN therapy involves hospitalization

and symptomatic treatment of edema, hypertension until kidney function is restored. Etiological therapy is prescribed if the infectious nature of the disease is confirmed, what limits the possibility of another origins GN complete recovery.

MSCs and HSCs cell therapy during preclinical trials with use of various in-vivo models has demonstrated high efficiency. GN Allogeneic transplantation was successfully performed in a patient with lupus GN, which is the main cause of patients' death with systemic lupus erythematosus (SLE) for the first time in clinical practice. Since 1997, the European Blood and Bone Marrow Transplantation Group has considered heavy-resistant SLE as one of the indications for HSCs transplantation. Over the past 20 years, retrospective and prospective studies have confirmed the high therapeutic potential of HSCs transplantation for patients with heavy-resistant SLE. In the two-year follow-up period after HSCs allogeneic transplantation patients have shown a stable decrease in daily proteinuria and serum creatinine concentration. Five-years observations involving 50 patients also revealed a high overall survival rate (84%), recurring survival rate (50%), and low treatment-related mortality (4%) [1].

However, the use of allogenic extrarenal origin MSCs is considered more promising due to the absence of a graft versus host" disease (GVHD), which is a frequent complication after HSCs transplantation [2]. Successes in the therapy of SLE (and, as a consequence, SLE-associated GN) have caused an interest to a wider application of cell technologies for patients with GN. In this regard, clinical trials were initiated.

To date, 10 clinical trials of cell products based on allogenic MSCs and HSCs for the treatment of GN have been registered (according to clinicaltrials.gov in September 2019). The most complete information is provided for SLE-related GN due to their wide prevalence among SLE patients. Other forms of GN are less frequently considered by researchers due to their lower prevalence and unspecified etiology.

In particular, in the course of the first phase of clinical trials conducted at The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School in China was found that the mortality rate from SLE-related GN decreases from 35-45 to 6% in the five-year period of observation, and positive dynamics is observed in 60% of the subjects when transplanting allogenic umbilical cord MMScs from the umbilical cord. Researchers also note a negative correlation between the index of activity of SLE (SLEDAI) and the concentration of soluble antigen G of human leukocytes (sHLA-G) serum, which exhibits strong immunosuppressive properties due to the induction of differentiation of T-regulatory cells (Treg). Transplanted MSCs from healthy donors contributed to the activation of Treg in patients with SLE, resulting in increased concentration of sHLA-G, thereby suppressing manifestations of the disease [3, 4].

The second phase of the study showed that the transplantation of allogenic MMScs significantly increases the concentration of tolerogenic CD1c+ dendritic cells (DC) and FLT3L protein in peripheral blood serum of patients. It has been established that transplanted MSCs express FLT3L, which binds to FLT3 molecules on the surface of CD1c+ DC, what contributes to the inhibition of apoptosis and increase of CD1c+ DC proliferative activity. In contrast, a significant decrease in FLT3L concentration is observed in patients with SLE, which leads to inhibition of positive regulation of CD1c+ DC tolerogenesis and their apoptosis. Thus, allogenic MSCs suppress inflammation in case of SLE-associated GN through positive regulation of tolerogenic DC, although the main mechanisms of immunoregulatory function in autoimmune diseases are still not sufficiently studied. In addition, the efficiency of MSCs allogenic transplantation has been shown to be significant in comparison with a standard treatment regimen using mycophenolate mofethyl [4].

The first phase clinical trials conducted jointly by the University of Valladolid and Spanish National Council, the Institute for Molecular Biology and Genetics (IBGM) and Clinic University Hospital, Valladolid, Spain has shown a high therapeutic potential of allogenic MMScs of adipose tissue obtained from healthy donors in restoring renal function in case of SCE-Associated GN. This study involved 3 patients with chronic SLE and active proliferative nephritis. Treatment was performed in the acute phase of the disease by intravenous administration of allogenic MSCs in the amount of 1.5 million cells per 1 kg of the patient's body weight. The nine-month follow-up revealed a significant decrease in proteinuria and hematuria in urine and a significant decrease in serum creatinine concentrations at the end of the first month of follow-up. An assessment of the SLE (SLEDAI) activity index revealed early and significant remission in two patients and partial remission in a third patient, which resulted in a 50-90% reduction in the dosage of drugs. At the moment, there is no reliable information about the initiation of clinical trials of the second phase, despite the successful completion of the study [5].

Successful clinical trials have shown that the transplantation of allogenic MSCs has a thorogenic effect on the immune system of patients through various regulatory mechanisms. At the moment, the question of fundamental study of these mechanisms for understanding their work in clinical practice remains open.

Thus, the transplantation of allogenic extracellular MSCs is most applicable in clinical practice for the treatment of SLE-associated GN, nephropathy and nephrosclerosis, which shows the predominant number of clinical trials in this direction. The insignificant amount of data on the efficacy of cell therapy for the treatment of GN with undetermined etiology makes the development of therapy protocols by allogenic MSCs an urgent problem, as the number of

newly detected cases of GN unassociated with SLE is growing everywhere. Due to the fact that the use of HSCs is limited to their side effects (most often by initiating a transplant reaction against the host), they are not currently used in clinical trials of various forms of GN.

REFERENCES

1. William G. Couser. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update // Jornal Bras Nefrol. – 2016. – Vol. 38(1): 107-122. DOI: 10.5935/0101-2800.20160016.

2. Meiling Jin, Yuansheng Xie, Qinggang Li. Stem Cell-Based Cell Therapy for Glomerulonephritis // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 1: 1-15. DOI: 10.1155/2014/124730.

3. Chen Chen, Jun Liang, Genhong Yao. Mesenchymal stem cells upregulate Treg cells via sHLA-G in SLE patients // International Immunopharmacology. – 2017. – Vol. 44: 234–241. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.01.024.

4. Xinran Yuan, Xiaodong Qin, Dandan Wang. Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1c+ dendritic cells in systemic lupus erythematosus patients // Nature Communications. – 2019. – Vol. 10(1): 2498-2510. DOI: 10.1038/s41467-019-10491-8.

5. Barbado J., Tabera S., Sanchez A. Therapeutic potential of allogeneic mesenchymal stromal cells

6. Transplantation for lupus nephritis // Lupus. – 2018. – Vol. 27(13): 2161-2165. DOI: 10.1177/0961203318804922.

СЕКЦИЯ: ИННОВАЦИИ В ФАРМАЦИИ

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ *BERBERIS*

Абдыкеримова С.Б., Сакипова З.Б., Кожанова К.К.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Результаты скрининга на антимикробную и антифунгальную активность экстрактов *Berberis* показали, что активность проявляют все полученные экстракты из листьев и плодов. Более высокую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных проявляют экстракты из плодов *Berberis*. Ципрофлоксацин и нистатин использовали в качестве эталонных антибактериальных и противогрибковых соединений.

***Ключевые слова*:** *антимикробная и антифунгальная активность, экстракт*, *Berberis.*

Проведены исследования экстрактов, полученных из листьев и плодов *Berberis*: были подвергнуты скринингу in vitro на антибактериальную и противогрибковую активность с использованием метода микроразведения в соответствии с рекомендациями Европейского Комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) [1] и руководящими принципами Института клинических и лабораторных стандартов [2] в отношении контрольной и клинической или сапрофитной группы, штаммов микроорганизмов, включая грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, бактерии *Bacillus cereus* ATCC 10876, минус-бактерия *Bacillus cereus* ATCC 10876, грамотрицательные микроорганизмы: бактерии *Bacillus cereus* ATCC 10876) (*Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027) и грибы (*Candida albicans* ATCC 10231, ATCC 10231, *Candida parapsilosis* AT9 900, *Candida atlasse* ATCC 900, *Candida* ATA AT 900, *Candida atta* ATSC 900 и *Candida* пара-атс 9, *Candida parapsilosis* кость 9, Candida ATCC, ATCC, 900 и др.).

Микроорганизмы, принадлежащие ATCC, были получены из Американской коллекции типовых культур, обычно используемой для оценки

противомикробных препаратов. Все использованные микробные культуры сначала субкультивировали на питательном агаре или агаре Сабуро при 35 ° С в течение 18-24 ч или 30 ° С в течение 24-48 ч для бактерий и грибков соответственно. Образцы, содержащие исследуемые экстракты, растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО). Ципрофлоксацин или нистатин (Sigma) использовали в качестве эталонных антибактериальных или противогрибковых соединений соответственно.

MIC (минимальную ингибирующую концентрацию) этих экстрактов исследовали методом микродилюционного бульона, используя их двукратные разведения в бульоне Мюллера-Хинтона (для бактерий) и бульоне RPMI 1640 с MOPS (для грибов), приготовленном в 96-луночных полистирольных планшетах. Конечные концентрации экстрактов составляли от 20 мг/мл до 0,156 мг/мл. Микробные суспензии готовили в 0,85% NaCl с оптической плотностью 0,5 по стандарту Макфарланда. Затем каждую бактериальную или грибковую суспензию добавляли в каждую лунку, содержащую бульон и различные концентрации исследуемых экстрактов. После инкубации (в условиях, указанных выше) MIC оценивали спектрофотометрически как наименьшую концентрацию образцов, показывающую полное ингибирование роста бактерий или грибков. Соответствующие ДМСО, рост и стерильные контроли были выполнены. Среду без тестируемых экстрактов использовали в качестве контроля.

MBC (минимальная бактерицидная концентрация) или MFC (минимальная фунгицидная концентрация) определяются как самая низкая концентрация экстрактов, необходимая для уничтожения определенного вида бактерий или грибков. MBC или MFC определяли, удаляя культуру, используя для определения MIC из каждой лунки и помещая на соответствующую агаровую среду. Планшеты инкубировали в соответствующих условиях для бактерий и грибков. Самые низкие концентрации экстрактов без видимого роста были оценены как бактерицидная или фунгицидная концентрация [3, 4].

В этом исследовании отношения MBC/MIC или MFC/MIC были рассчитаны для определения бактерицидного/фунгицидного (MBC/MIC $\leq$ 4, MFC/MIC $\leq$ 4) или бактериостатического/фунгистатического (MBC/MIC > 4, MFC/MIC> 4) эффекта испытанных соединений.

Полученные данные указывают на то, что экстракты (50:50 вода: этанол) из листьев и плодов барбариса показали аналогичный антимикробный эффект. Однако экстракт из плодов обладал более высокой активностью в отношении контрольных грамположительных бактерий, особенно в отношении *Bacillus cereus* с MIC = 1,25 мг/мл (MBC = 2,5 мг/мл) и *Staphylococcus aureus* или *Micrococcus luteus* с MIC = 2,5 мг/мл (MBC = = 2,5>20 мг/мл). В свою очередь, в случае грамотрицательных бактерий

Bordetella bronchiseptica ATCC 4617 наиболее чувствительным был экстракт из плодов (MIC = 2,5 мг /мл и MBC = 10 мг/мл).

Чувствительность остальных микроорганизмов бактерий и дрожжей к этим экстрактам была ниже. Минимальные концентрации экстрактов из листьев и плодов, которые ингибировали их рост, варьировались от 5 до 20 мг/мл.

Кроме того, принимая во внимание соотношения MIC/MBC и MIC/MFC, было показано, что, как правило, экстракты оказывают бактерицидное или фунгицидное действие по отношению к тестируемым контрольным микроорганизмам (значения MIC/MBC и MIC/MFC ≤ 4). В случае экстракта из плодов было показано MIC/MBC ≥ 8, что указывает на бактериостатический эффект против *S. aureus* ATTC 6538 и *S. aureus* ATTC 43300. В свою очередь, в случае *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 коэффициент не определялся, потому что MBC> 20.

Таким образом, полученные экстракты подверглись скринингу на антибактериальную и противогрибковую активность методом MIC и MBC; некоторые из исследованных экстрактов показали антибактериальную и противогрибковую активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2003) determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. EUCAST discussion document E. Dis 5.1, Clin. Microbiol. Infect., 2003, 9, 1-7.

2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2012.

3. Popiołek Ł.; Biernasiuk A.; Malm A.: Synthesis and antimicrobial activity of new 1,3-thiazolidin-4-one derivatives obtained from carboxylic acid hydrazides. Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., 2015,190 (2), 251-260.

4. Wiegand I.; Hilpert K.; Hancock R.E.W.: Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. Nat. Protoc., 2008, 3 (2), 163-75.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА, КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ И НАСТОЙКИ *SCUTELLARIA ISCANDERI* L.

[2]Абзалова Н.А., [1]Исмаилова П.Л., [2]Исмаилова М.Г.
[1]Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтичекий институт им. Султанова,
[2]Ташкентский фармацевтический институт,
Ташкент, Узбекистан

Химический состав растения и настойки *Scutellaria iscanderi* L. определяли методом масс-спектрометрии. Выявлено 10 макро- и 34 микроэлемента. При количественном определении суммы флавоноидов спектрофотометрическим методом сумма флавоноидов в надземной части растения и настойке *Scutellaria iscanderi* L. в пересчёте на стандарный образец апигенина, составила не менее 2,4% и 0,24% соответственно.

Ключевые слова: *флавоноиды, настойка, надземная часть, Scutellaria iscanderi L., спектрофотометрия, масс-спектр, апигенин.*

Растения рода шлемник (*Scutellaria)* из семейства яснотковых (Lamiaceae) являются перспективным сырьевым источником для получения лекарственных препаратов с различной биологической активностью. Наиболее изученным растением этого рода является шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis*), обладающий гипотензивным, седативным, сосудорасширяющим и антиоксидантным действием [2,3]. Главной группой действующих веществ в нем являются фенольные соединения, в частности флавоноиды, обуславливающие его основное фармакологическое действие [1]. В Средней Азии произрастает 83 вида рода шлемник, но они являются малоизученными. Поэтому проведение исследований по изучению химического состава наиболее распространенного в Узбекистане вида шлемника – *Scutellaria iscanderi* L. и определение в них количества биологически активных веществ является актуальной задачей.

Целью данной работы является изучение химического состава и определение количественного содержания суммы флавоноидов в надземной части и настойке *Scutellaria iscanderi* L.

Материалы и методы. Определение химического, в частности макро- и микроэлементного состава надземной части и настойки проводили с помощью масс-спектрального анализа – с использованием масс-спектрометра индуктивно связанной плазмы ICPMS (inductively coupled plasma mass-spectrometer. AgilentTechnology 7500), который позволяет делать качественный и количественный элементный анализ веществ, определяя концентрацию

элементов. Качественные и количественные показатели надземной части и настойки проводили в соответствии с требованиями фармакопейных статей: «Лекарственное растительное сырье и методы его анализа» (ГФ XIII, ОФС.1.5.3.0006.15 Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах) и «Настойки» (ГФ XIII, ОФС.1.2.1.1.0008.15) [4]. Для определения микропримесей тяжелых металлов, навеску от травяного объекта разлагали в смеси азотной и перхлорной кислот (8мл : 2мл) в микроволновой печи «Milestone» при четырехступенчатом программировании мощностью от 250 до 500 Вт и температуре от 180 до 220^{0}С. Полученный раствор охлаждали, количественно переносили в мерную колбу объемом 100 мл. От спиртового объекта брали 1 мл в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили до метки бидистиллированной водой. Подготовленные пробы в дальнейшем использовали для прямого ввода в спрей-камеру прибора ICP-MS (масс-спектрометр индуктивно-связанной плазмы). В качестве стандарта использовался мультиэлементный (27 компонентный) стандартный раствор с содержанием целевых компонентов 1,0 мг/л.

Количественное содержание суммы флавоноидов в надземной части растения проводили спектрофотометрическим методом. Для этого около 1,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в плоскодонную колбу вместимостью 150 мл, приливают 50 мл 70% этилового спирта и нагревают на водяной бане до слабого кипения, время от времени перемешивая содержимое. Через 5 минут раствор охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 250 мл таким образом, чтобы частицы сырья не попадали на фильтр. Эту операцию повторяют ещё три раза. Остаток в конической колбе промывают 50 мл 70% спирта и опять фильтруют в ту же мерную колбу, после чего объем раствора доводят до метки тем же растворителем (раствор А). 2 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора до метки 70% спиртом (раствор Б). Измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре (Shimadzu UV-1800) при длине волны 190-410 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм. Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца (РСО) апигенина, используя в качестве раствора сравнения 70% этиловый спирт.

Количественное содержание суммы флавоноидов в настойке определяют аналогичным способом. При этом 1 мл настойки помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 70% раствором этилового спирта до метки и перемешивают (раствор А). Отбирают 3 мл раствор А, переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объём раствора 70% спиртом до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны

268 нм, в кювете с толщиной слоя 10мм. В качестве раствора сравнения используют 70% спирт. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) апигенина.

Результаты и их обсуждение. При масс-спектрометрическом определении с индуктивно связанной плазмой макро и микроэлементного состава надземной части и настойки *Scutellaria iscanderi* выявлены 10 макро- и 34 микроэлемента. Исходя, из этого можно сделать вывод о том, что надземная часть и настойка *Scutellaria iscanderi* являются полимикроэлементсодержащими источниками.

Основным показателем качества лекарственного средства является содержание в нем биологически активных веществ, в данном случае суммы флавоноидов. Для спектрофотометрического исследования флавоноидов в надземной части и настойке измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре (Shimadzu UV-1800) при длине волны 190-410 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца (РСО) апигенина, используя в качестве раствора сравнения 70% этиловый спирт.

Выводы. Результатами масс-спектрометрическоого определения с индуктивно связанной плазмой макро- и микроэлементного состава надземной части растения и настойки *Scutellaria iscanderi* выявлено 10 макро- и 34 микроэлемента. Исходя, из этого можно сделать вывод о том, что надземная часть растения и настойка являются полимикроэлементсодержащими источниками.

Спектрофотометрическими исследованиями содержание суммы флавоноидов в надземной части растения и настойке в пересчёте на стандарный образец апигенина, составляет не менее 2,4% и 0,24% соответственно. Проведенные исследования позволяют рекомендовать растительное сырье *Scutellaria iscanderi* для дальнейшего фармакологического исследования с целью расширения ассортимента фармакопейных лекарственных растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихонов В.Н., Калинкина Г.И., Сальникова Е.Н. Лекарственные растения, сырьё и фитопрепараты. Часть 2. // Под ред. Дмитрука С.Е. – Томск, 2004.

2. Литвиненко В.И., Попова Т.П. Флавоноиды шлемников Сибири и Дальнего Востока //Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: тез. докл. Всесоюз.научн. конф., Томск, 1986 г. С. 01-92.

3. Zhou, X.Q., Liang, H., Lu, X.H., et al. Flavonoids from *Scutellaria baicalensis* and their bioactivities. Journal of Peking University. Health sciences, 2009, 41: 578-584.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд., Москва (2015); [Электронный ресурс], URL: http://femb.ru/feml.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДА-КУМАРИНА

[1]Абышев А.З., [1]Нгуен К.Б., [1]Ивкин Д.Ю., [2]Штро А.А., [1]Караваева А.В., [2]Галочкина А.В.
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, [2]Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Проведены синтез и определение фармакологической активности некоторых новых гибридных производных тритерпеноида-кумарина для расширения арсенала иммуномодулирующих и противовирусных средств.

Ключевые слова: *тритерпеноиды, бетуленол, кумарины, противовирусная и иммуномодулирующая активность.*

Одной из актуальных задач современной медицины и фармации является разработка новых эффективных лекарственных средств для лечения и профилактики вирусных инфекций, поскольку глобализация, мобильность населения и характер передачи вирусных инфекций способствуют их активному распространению по всему миру. Эпидемия «птичьего» гриппа H5N1 (1997-2006) и затем пандемия гриппа 2009 г., вызванная вирусом свиного происхождения A(H1N1)pdm09, сделали настоятельно необходимой ревизию состояния проблемы с разрботкой противовирусных препаратов [1].

Тритерпены или тритерпеноиды составляют большую группу, включающую более 20000 широко распространенных в природе соединений. Среди биологически активных тритерпеноидов, имеющих доступность в глобальном промышленном масштабе и играющих важную роль в разработке новых лекарственных средств, следует указать производные бетуленола [2].

Бетуленол (луп-20(29)-ен-3β, 28-диол, $C_{30}H_{50}O_2$), также известный как бетулин, бетулинол представляет собой пентациклический тритерпеновый спирт ряда лупана, является одним из первых натуральных продуктов, выделенных из березовой коры и идентифицированный как чистое химическое вещество в 1788 году Лойтцем. Из бетуленола легко получают с достоточно высоким выходом другие важные тритерпеновые основы: тритерпеноиды

лупанового ряда, такие как, бетуленоновая и бетуленоловая кислоты и тритерпеноиды олеананового ряда, например, аллобетуленол [3-4].

В процессе многолетних исследований физико-химических и фармакологических свойств многочисленных природных и синтетических производных бетуленола показано [2-5], что данная группа веществ обладают очень важными биологическими свойствами, такими как анти-ВИЧ, противовирусным, противовоспалительным, иммуностимулирующим, противоопухолевым, антиоксидантным, гепатопротекторным и многими другими.

С другой стороны, одной из важных групп веществ для создания противовирусных средств являются и производные 2Н-1-бензопиран-2-она (кумарина). Последняя считается привилегированной структурой для разработки новых агентов с высокой аффинностью и специфичностью к различным молекулярным мишеням для противовирусных агентов [6]. Потому, что кумарины наделены уникальным характеристическим фармакофором планарного ароматического ядра, связанным с акцептором водородной связи; лактон в качестве посредника связывания белок-лиганд [7]. За последние три десятилетия кумарины приобрели огромное внимание как ведущие структуры для обнаружения перорально биодоступных непептидных противовирусных агентов [8-11].

Таким образом, разработка методов синтеза гибридных молекул, охватывающих два фармакофора в одном молекулярном каркасе, является хорошо известным подходом к синтезу более эффективных лекарств. Используя этот подход, нами был синтезирован целый ряд новых гибридных соединений, которые имеют как кумариновые, так и тритерпеновые фрагменты в одной молекуле с целью получения более эффективных лекарственных препаратов.

Целью данного исследования является синтез и определение фармакологической активности некоторых новых гибридных производных тритерпеноида-кумарина для расширения арсенала иммуномодулирующих и противовирусных средств.

Материалы и методы. В работе изучена фармакологическая активность 8 новых гибридных молекул производных тритерпеноида-кумарина. Иммуномодулирующая активность данных исследуемых соединений была определена в тесте антителообразования у лабораторных мышей линии CB57BL/6 к Т-зависимому антигену эритроцитам барана. Оценка антителообразования проводилась в тесте гемагглютинации; Противовирусная активность исследуемых соединений была испытана в ходе экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09 на белых мышах линии Balb/c при сравнении с препаратом осельтамивира фосфата (Тамифлю).

Иммуномодулирующая активность. Работа была выполнена на мышах линии CB57BL/6 массой 18-20,0 граммов, полученных из питомника

«Рапполово» (ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН, Ленинградская область), которые прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Иммуномодулирующая активность заявляемых соединений была определена в тесте антителообразования у лабораторных мышей к Т-зависимому антигену эритроцитам барана. Оценка антителообразования проводилась в тесте гемагглютинации (РГА).

Противовирусная активность.

Работа проводилась на белых мышах линии Balb/c массой 18-20 г (возраст 6-8 недель), самках, полученных из питомника Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская область).

В исследовании использован штамм вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09, адаптированный к мышам. Пассажная история – E4/E3M8E1.

Исследуемые образцы:

- Исследуемые субстанции представлены в таблице 1.
- Препарат сравнения: Осельтамивир фосфат (Тамифлю), производство «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», капсулы 75 мг, серия N1030, дата выпуска 01.04.2016.
- Контрольное вещество: фосфатно-солевой буфер.

При изучении противовирусной активности *in vivo* синтезированные субстанции вводили животным перорально по лечебно-профилактическим схемам (за 1 день, за 1 час и через 1, 2, и 3 сутки после заражения). Дозировка препарата сравнения тамифлю составляла 20 мг/кг, исследуемых субстанций – 10 мг/кг.

Мышей заражали интраназально под легким эфирным наркозом вирусом в дозе 1 $МЛД_{50}$ на мышь в объеме 50 мкл. Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 дней. Ежедневно проводили взвешивание мышей и фиксировали гибель животных в контрольных и опытных группах.

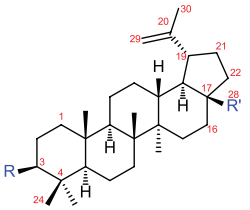
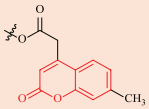
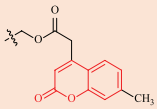
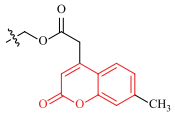
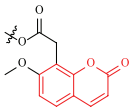
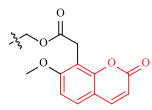
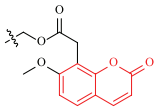
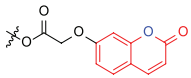
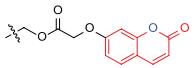
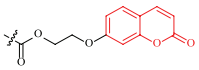
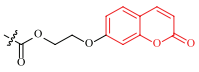
Индекс защиты рассчитывали по формуле: ИЗ = (Мс – Ме) / Мс ×100%, где Мс и Ме – проценты гибели животных в отрицательной контрольной группе и экспериментальной группе, получавшей изучаемое или контрольное соединение, соответственно.

В работе изучена фармакологическая активность 8 новых гибридных молекул производных тритерпеноида-кумарина. Химическая структура исследованных соединений представлена в таблице 1 под лабораторными шифрами.

Примечание к таблице: К – коэффициент эффект (ОИ исследуемых веществ / ОИ контрольной группой);

p – в сравнении с контролем: * $p < 0,05$, ** $< p < 0,001$.

Таблица 1. – Влияние испытуемых соединений на образование гемагглютининов к эритроцитам барана у мышей

			Оценочный индекс, ОИ (M± SM, n=8)	К
Соединение	**R**	**R'**		
1	2	3	4	5
АВ-41			632,5± 165,39*	0,28
АВ-42	-OH		687,5± 172,04**	0,31
АВ-43			1320 ± 253,77	0,59
Контрольная группа № 1 (вода)			**2247,5± 539,36**	
АВ-49	-OH		334,29 ± 76,32	0,37
АВ-51			320,0 ± 55,48*	0,36
АВ-53	=O		881,24 ± 257,52	0,98
АВ-54	-OH		1458,8 ± 448,83**	1,62
АВ-45	3-О-(7-метоксикумарин-8-ил)-ацетата аллобетуленола		705,0 ± 229,68	0,78
Контрольная группа № 2 (вода)			**900,0 ± 195,52**	

Результаты и их обсуждение. Иммуномодулирующая активность

Анализ полученных результатов исследования, представленных в таблице 2, показали, что все исследуемые вещества, за исключением **АВ-54**, в дозе 10 мг/кг не оказывают существенного влияния на гуморальный иммунный ответ. Вещество **АВ-54** приводит к повышению оценочного индекса (1458,8 ± 448,83) на 62 % в сравнение с контролем. Обнаруженные отличия были статистически значимыми в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таблица 2. – Влияние испытуемых соединений на образование гемагглютининов к эритроцитам барана у мышей

Соединение	Оценочный индекс, ОИ (M± SM, n=8)	К
АВ-41	632,5± 165,39*	0,28
АВ-42	687,5± 172,04**	0,31
АВ-43	1320 ± 253,77	0,59
Контрольная группа № 1 (вода)	2247,5± 539,36	-
АВ-49	334,29 ± 76,32	0,37
АВ-51	320,0 ± 55,48*	0,36
АВ-53	881,24 ± 257,52	0,98
АВ-54	1458,8 ± 448,83**	1,62
АВ-45	705,0 ± 229,68	0,78
Контрольная группа № 2 (вода)	900,0 ± 195,52	-

Примечание: К – коэффициент эффект (ОИ исследуемых веществ / ОИ контрольной группой);

p – в сравнении с контролем: * $p < 0,05$, ** $< p < 0,001$.

Таким образом, проведенное исследование позволяет предложить наличие у соединения **АВ-54** иммуномодулирующего действия, в частности направленного на активацию гуморального ответа.

Анализ полученных результатов исследования, представленных в таблице 2, показал, что все исследуемые вещества, за исключением **АВ-54**, в дозе 10 мг/кг не оказывают существенного влияния на гуморальный иммунный ответ. Вещество **АВ-54** приводит к повышению оценочного индекса (1458,8 ± 448,83) на 62 % в сравнение с контролем. Обнаруженные отличия были статистически значимыми в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенное исследование позволяет подтверждать наличие у соединения **АВ-54** иммуномодулирующего действия, в частности направленного на активацию гуморального ответа.

Взаимосвязь между структурой и иммуномодулирующей активностью гибридных молекул производных тритерпеноида – кумарина

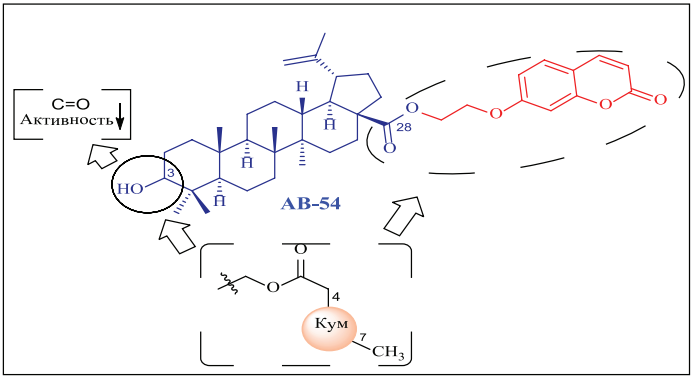


Рисунок 1. Структуры и их взаимосвязь «структура-активность» гибридных молекул производных тритерпеноида – кумарина

Следует заметить, что в процессе анализа полученных результатов иммуномодулирующей активности гибридных молекул производных тритерпеноида-кумарина установлены следующие важные закономерности по взаимосвязи «структура-активность» (рисунок 1):

Из числа гибридных молекул производных тритерпеноида-кумарина наиболее высокую иммуномодулирующую активность проявил соединение **АВ-54**, что очевидно обусловлено наличием в структуре бетуленоловой кислоты.

Замещение электроноакцепторных групп С=О (**АВ-53**) в положении С-3 гибридного соединения **АВ-54** привело к уменьшению активности в 2 раза.

Замена двух функциональных групп на 7-метил-кумарин-4-ил уксусную кислоту приводила к уменьшению активности в 5 раза.

Изучение противовирусной активности гибридных молекул производных тритерпеноида-кумарина

Как указано выше**,** работа была выполнена на белых мышах линии Balb/c массой 18-20 г (возраст 6-8 недель), самках, полученных из питомника Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская область).

В исследовании использован штамм вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09, адаптированный к мышам. Пассажная история – E4/E3M8E1.

Исследуемые образцы

- Исследуемые субстанции: **АВ-41, АВ-49 и АВ-54**

- Препарат сравнения: Осельтамивир фосфат (Тамифлю), производство Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, капсулы 75 мг, серия N1030, дата выпуска 01.04.2016

- Контрольное вещество: фосфатно-солевой буфер.

При изучении противовирусной активности *in vivo* субстанции вводили животным перорально по лечебно-профилактическим схемам (за 1 день, за 1 час и через 1, 2, и 3 сутки после заражения). Дозировка препарата сравнения тамифлю составляла 20 мг/кг, исследуемых субстанций – 10 мг/кг. Общая схема дизайна эксперимента представлена в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. – Дизайн эксперимента 1 по оценке протективной активности исследуемых субстанций на модели летальной гриппозной инфекции у мышей Balb/c.

Исследуемые образцы	Группа №
Плацебо (фосфатно-солевой буфер)	1
Препарат сравнения осельтамивир, 20 мг/кг	2
Субстанция АВ-41, 10 мг/кг	3
Субстанция АВ-49, 10 мг/кг	4

Таблица 4. – Дизайн эксперимента 2 по оценке протективной активности исследуемых субстанций на модели летальной гриппозной инфекции у мышей Balb/c.

Исследуемые образцы	Группа №
Плацебо (фосфатно-солевой буфер)	1
Препарат сравнения осельтамивир, 20 мг/кг	2
Субстанция АВ-54, 10 мг/кг	3

Индекс защиты рассчитывали по формуле: ИЗ = (Мс – Ме) / Мс ×100%, где Мс и Ме – проценты гибели животных в отрицательной контрольной группе и экспериментальной группе, получавшей изучаемое или контрольное соединение, соответственно.

Результаты изучения специфической фармакологической активности на модели летальной гриппозной пневмонии на лабораторных животных

В ходе исследования показано, что инфицирование вирусом гриппа приводило к развитию у лабораторных мышей патологического процес-

са. Внешние признаки заболевания проявлялись в ограничении подвижности животных, учащению и поверхностности дыхания, а также снижении потребления корма и воды, приводящему к потере веса и гибели животных. Перечисленные признаки являются типичными для гриппозной пневмонии. Динамика весовых показателей животных в ходе гриппозной пневмонии показана на рисунках 2 и 3.

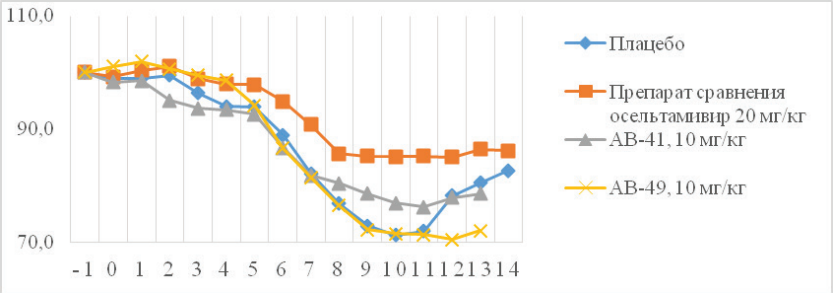


Рисунок 2. Динамика веса мышей Balb/c в ходе экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09 в условиях применения субстанций **АВ-41** и **АВ-49**

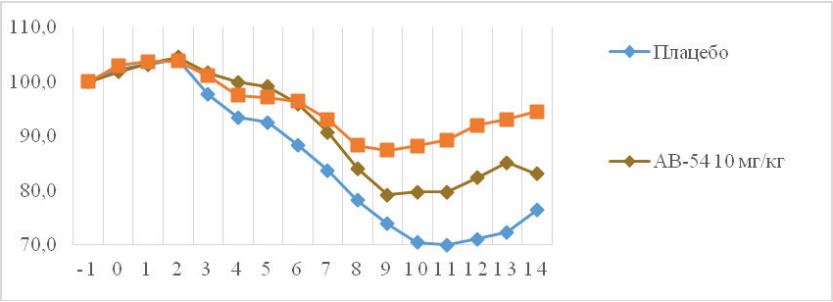


Рисунок 3. Динамика веса мышей Balb/c в ходе экспериментальной гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09 в условиях применения субстанции **АВ-54**

Из представленных данных видно, что инфицирование использованным вирусом приводит к значительной потере веса животными относительно исходных показателей, достигающей к 11 суткам. При сравнении веса животных на 4 сутки после инфицирования не выявлено статистически значимых отличий между группами, однако, при сравнении веса на 7 и 10 сутки отмечено статистически достоверное улучшение весовых показателей как у животных, получавших препарат сравнения (Тамифлю), так и у животных,

получавших субстанции **АВ-54 (**рисунок 3). Исследуемые субстанции **АВ-41** и **АВ-49** существенного влияния на динамику веса животных не оказывали (рисунок 2). Полученные данные по динамике веса согласовались с результатами анализа динамики гибели животных. Данные о динамике гибели животных в ходе гриппозной пневмонии приведены на рисунках 4 и 5.

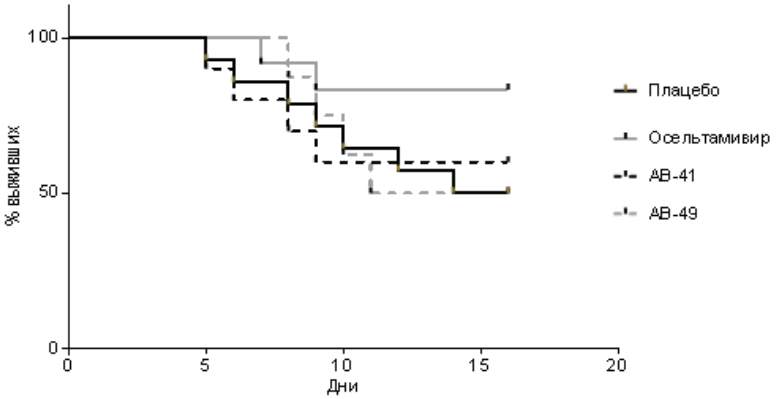


Рисунок 4. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в ходе экспериментальной летальной гриппозной пневмонии у мышей, вызванной вирусом гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09 в условиях применения субстанций **АВ-41** и **АВ-49**

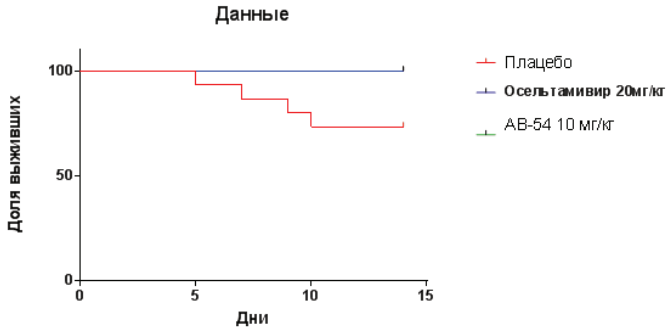


Рисунок 5. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в ходе экспериментальной летальной гриппозной пневмонии у мышей, вызванной вирусом гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09 в условиях применения субстанции **АВ-54.** В связи с отсутствием смертности в группах, получавших осельтамивир и субстанции **АВ-54**, кривые их смертности выглядят одинаково и накладываются друг на друга. Зеленая кривая смертности в группе, получавшей **АВ-54,** закрыта синей линией, соответствующей смертности в группе осельтамивира

Как следует из полученных результатов (таблица 5), инфицирование использованным вирусом приводило к гибели животных, начиная с 5 суток, достигающей к концу эксперимента 70 % (для эксперимента 1) и 33,3 % (для эксперимента 2). Использование препарата сравнения осельтамивира фосфата (Тамифлю) снижало этот показатель до 15 % (p = 0,093) в опыте 1 и до 0 % (p = 0,034) в эксперименте 2, что соответствует индексу защиты (ИЗ) 78,57 % и 100 %, соответственно и согласуется с имеющейся информацией о чувствительности использованного вируса к осельтамивиру.

Таблица 5. – Противовирусная активность соединений АВ-41, АВ-49 и АВ-54 в ходе экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной вирусом гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09

Соединение	Доза, мг/кг	Всего пало	Смерность, %	Индекс защиты, %	p-значение**
Эксперимент 1. Мышей заражали интраназально вирусом в дозе 10 $МЛД_{50}$ на мышь в объеме 50 мкл					
Плацебо		14/20	70,0 %	н/п*	н/п
Осельтамивир	20	3/20	15,0 %	78,57 %	0,093
АВ-41	10	4/10	40,0 %	42,85 %	0,33
АВ-49	10	6/10	60,0 %	14,28 %	0,38
Эксперимент 2. Мышей заражали интраназально вирусом в дозе 1 $МЛД_{50}$ на мышь в объеме 50 мкл					
Плацебо		4/15	33,3 %	н/п	н/п
Осельтамивир	20	0/15	0 %	100 %	0,034
АВ-54	10	0/10	0 %	100 %	0,034

Примечание: * н/п – не применимо, ** p – результат применения критерия Мантела-Кокса при сравнении с группой плацебо

Применение исследуемых субстанций также снижало специфическую смертность животных: субстанция **АВ-41** – до 40 % (ИЗ = 42,85 %, p = 0,33), субстанция **АВ-49** – до 60 % (ИЗ = 14,28 %, p = 0,38) и субстанция **АВ-54** – до 0 % (ИЗ = 100 %, p = 0,034).

Следовательно, по совокупности показателей противовирусной активности – нормализации весовых показателей и снижению специфической можно сделать вывод, что субстанци **АВ-41** обладает слабым противовирусным действием, в то время как субстанция **АВ-54** обладает выраженной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа *in vivo* в дозах 10 мг/кг.

Для более детального изучения противовирусной активности обеих субстанций рекомендуется провести ряд повторных экспериментов с использованием более высоких концентраций.

Заключение

В результате фармакологического скрининга синтезированных гибридных молекул производных тритерпеноида-кумарина, установлено что **АВ-54** обладает иммуномодули-рующими свойствами, оказывая влияние на активацию гуморального ответа и выраженной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1) pdm09 у мышей Balb/c при лечебно-профилактическом режиме применения в дозах 10 мг/кг. Выявленные свойства позволяют рекомендовать его для проведения клинических испытаний как новое имунномодулирующее и противовирусное средство с целью дальнейшего внедрения в медицинскую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев О.И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. – Санкт-Петербург: Росток, 2012. – 272 с

2. Абышев А.З, Нгуен В.Х. Природные и синтетические тритерпеноиды. – Санкт-Петербург: Арт-Экспресс, 2015. – 284 с.

3. Dehaen W., Mashentseva A.A., Seitembetov T.S. Allobetulin and its derivatives: synthesis and biological activity. Molecules, 2011, 16(3): 2443–2466.

4. Kvasnica, M., Tislerova, I., Sarek, J., Sejbal, J., Cisarova, I. Preparation of new oxidized 18-α-oleanane derivatives. Collection of Czechoslovak Chemical Communications. 2005, 70(9): 1447-1464.

5. Абышев А. З., Абышев Р. А., Нгуен В. Х., Морозова В. А. Производные бетуленола как перспективные анти-ВИЧ агенты. Медицинский академический журнал. 2013. 13. (2):15-32.

6. Penta S. Advances in Structure and Activity Relationship of Coumarin Derivatives. – Academic Press-Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2015. – 182 p.

7. Torres F.C, Brucker N., Andrade S.F., Kawano D.F., Garcia S.C., Poser G.L., Eifler-Lima V.L. New insights into the chemistry and antioxidant activity of coumarins. Current topics in medicinal chemistry, 2014, 14(22): 2600-2623.

8. Hassan M.Z., Osman H., Ali M.A., Ahsan M.J. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents. European journal of medicinal chemistry, 2016, 123: 236–255.

9. Абышев А.З., Абышев Р.А., Гадзиковский С.В., Нгуен В.Х., Морозова В.А. Современное состояние синтеза и исследования анти-ВИЧ активности соединений ряда 2Н-1-бензопиран-2-она. Бутлеровские сообщения. 2013. 33(1):1–21.

10. Абышев А.З., Абышев Р.А., Гадзиковский С.В., Нгуен В.Х., Морозова В.А. Противовирусная активность соединений кумаринового ряда (Обзор, Часть 1). ВИЧ- инфекция и иммуносупрессии. 2013. 5(1): 34–41.
11. Абышев А.З., Абышев Р.А., Гадзиковский С.В., Нгуен В.Х., Морозова В.А. Противовирусная активность соединений кумаринового ряда (Обзор, Часть 2). ВИЧ- инфекция и иммуносупрессии. 2013. 5(2): 25–34.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОГО РЫНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Акамова А.В., Немятых О.Д., Повыдыш М.Н., Леонова Т.А., Майоров Е.И.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В работе проведён анализ ассортимента активных фармацевтических субстанций (АФС) растительного происхождения, а также рассмотрены перспективы расширения перечня отечественных субстанций за счет использования культур растительных клеток.

Ключевые слова: *фармацевтические субстанции, фармацевтическая промышленность, ГРЛС, культуры растительных клеток.*

Известно, что R&D лекарственных препаратов синтетического происхождения является длительным, ресурсо- и трудозатратным, что объясняет высокий интерес к лекарственным растениям как источнику получения эффективных и безопасных целевых продуктов. В настоящее время значительное количество лекарственных препаратов создаются на основе растительного сырья. Разработка лекарственных препаратов (ЛП) с поливалентной терапевтической активностью на фоне надлежащего профиля безопасности, особенно в условиях длительного лечения, способных оказывать щадящее действие на организм, является одним из перспективных направлений фармацевтической науки и одним из базовых элементов направления «Превентивная медицина» в рамках «дорожной карты» HealthNet [1], предусмотренных государственной программой поддержки фармацевтических производителей в рамках Стратегии «Фарма-2030» [2,3]. Между тем, возможности получения фитопрепаратов ограничены сокращающимися ресурсами дикорастущих растений и возможностями заготовки. В связи с этим, культуры клеток лекарственных растений пред-

ставляют собой перспективный источник биологически активных веществ для фармацевтической, косметической и пищевой промышленности.

Исследование ассортимента АФС проводилось по данным государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на 08 апреля 2018 г.

Показано, что АФС отечественного производства составляют 36% от числа всех зарегистрированных в ГРЛС субстанций [4], при этом субстанции растительного происхождения составляют 5,03% (138 субстанций). Важно отметить, что 55,07% фитосубстанций производятся на российских предприятиях [4].

Установлено, что ключевую роль в структуре импорта играют Китай (15,94%) и Индия (4,35%). Среди европейских стран наиболее существенный вклад в предложение вносят Германия (2,17%), Испания, Словения и Чешская республика (по 1,45%) [4]. Примечательно, что среди компаний-производителей АФС наибольший вклад в структуру предложения вносят: ЗАО «Фармцентр «ВИЛАР» (г. Москва) – 26 регистрационных удостоверений (РУ), ЗАО «Вифитех» (Московская обл.) – 21 РУ, ООО «Хармс» (Псковская обл.), ЗАО «Эвалар» (Алтайский край), ОАО «Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод» (Иркутская обл.) – по 5 РУ [4].

Выявлено, что на российском рынке АФС растительного происхождения представлены в 8 формах выпуска, при этом порошок является наиболее распространённой. Последнее, вероятнее всего, связано с удобством использования в технологическом процессе. Стоит отметить, что в 35% случаев конкретная форма выпуска не указана. АФС растительного происхождения в форме сухого экстракта (8%) и аморфного порошка (4%) также вносят значительный вклад в структуризацию ассортимента. Нельзя обойти вниманием тот факт, что в 4 % случаев субстанции только помещаются в первичную упаковку [4].

Данные ГРЛС позволяют утверждать, что лидирующей (26,81%) среди фармакотерапевтических групп АФС растительного происхождения стала группа С (препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) – 37 наименований [4].

Анализ химического состава АФС позволил выявить максимальный (18,12 %) удельный вес действующих веществ группы флавоноидов. Нельзя обойти вниманием тот факт, что в высокоочищенных АФС, используемых для производства монопрепаратов – также превалируют (25%) флавоноиды (рутозид, диосмин, гесперидин). Кроме того, существенную (12%) долю занимают алкалоиды (винпоцетин, галантамин, лаппаконитин) [4]. При этом перспективы пополнения ресурсных баз значительного перечня АФС, получаемых из лекарственных растений (*Panax japonicus*, *Polyscias filicifolia*, *Dioscorea deltoidea* и др.) сегодня представлены возможностями использования культур растительных клеток. Стоит отметить, что культура

клеток высших растений представляет собой экспериментально созданную популяцию соматических клеток, имеющую важное практическое значение, в связи с возможностью синтеза не только первичных, но и целевых вторичных метаболитов, многие из которых представляют прямую экономическую ценность, т.к. могут быть использованы в фармацевтической и ряде смежных отраслей (косметической и пищевой промышленности, ветеринарии и сельском хозяйстве) [5].

Сравнительно неглубокое (138 наименований) освоение российскими производителями рынка АФС растительного происхождения позволяет рассматривать оценку перспектив пополнения ресурсных баз за счет использования биомассы, полученной с помощью культур растительных клеток, как один из векторов инновационного развития фармацевтической отрасли.

Основные параметры ассортимента и характеристики макроконтура рынка АФС растительного происхождения (рис. 1.) демонстрируют, что большая часть (55,07%) АФС производятся в России, лидером (26 РУ) среди производителей является ЗАО "Фармцентр "ВИЛАР", наиболее часто встречающаяся форма выпуска – порошок (42,75%). Подавляющее большинство (93,48%) АФС растительного происхождения представляют собой продукты переработки ЛРС и используются для производства препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (26,81%), основными (18,12%) действующими веществами являются флавоноиды [4].

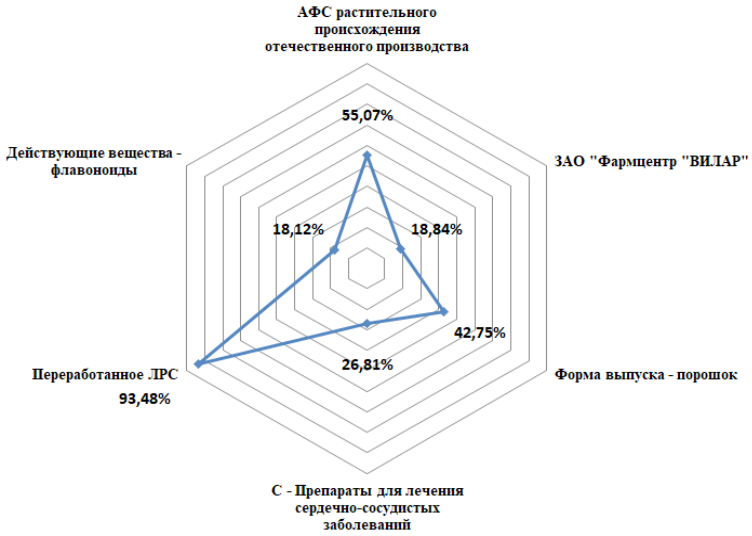


Рисунок 1. Ассортиментный макроконтур российского рынка АФС растительного происхождения

Таким образом, высокий спрос на АФС и биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения, проблема сохранения, заготовки и получения достаточного количества сырья от дикорастущих лекарственных растений, сложность и затратность плантационного выращивания лекарственных растений с поддержанием необходимых условий (температуры, освещенности, влажности, необходимости применения удобрений и пестицидов и др.) обуславливает актуальность поиска альтернативных возобновляемых источников первичных и вторичных метаболитов, в т. ч. путем использования культур растительных клеток *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акамова А.В., Немятых О.Д., Наркевич И.А. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2017; 4: 276-280.

2. Проект распоряжения Правительства России «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года» [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.katrenstyle.ru/articles/journal/pharmacy/farma-2030_kakbudem_zhit (Дата обращения 09.02.2019 г.)

3. Государственная программа Российской Федерации: развитие фармацевтической и медицинской промышленности [Электронный ресурс] Режим доступа: http://pharma2030.ru/importozameshhenie/ (Дата обращения 09.02.2019 г.)

4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (Дата обращения 08.04.2018 г.);

5. Титова М.В. Физиологические характеристики суспензионных культур клеток *Polyscias filicifolia*, *Panax japonicus* и *Dioscorea deltoidea* при масштабировании процесса выращивания: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН, Москва, 2013.

1,2,4-ТРИАЗОЛЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Алексеева Л.Н., Яковлев И.П.,
Семакова Т.Л., Ксенофонтова Г.В., Сопова М.В.
Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Разработан новый способ получения 1,2,4-триазолов путём взаимодействия 2,5-замещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с 2,4-диги-

дразинил-6-метилпиримидином в среде ледяной уксусной кислоты без нагревания. Показано, что 1,2,4-триазолы обладают анальгезирующей активностью и относятся к классу практически нетоксичных веществ.

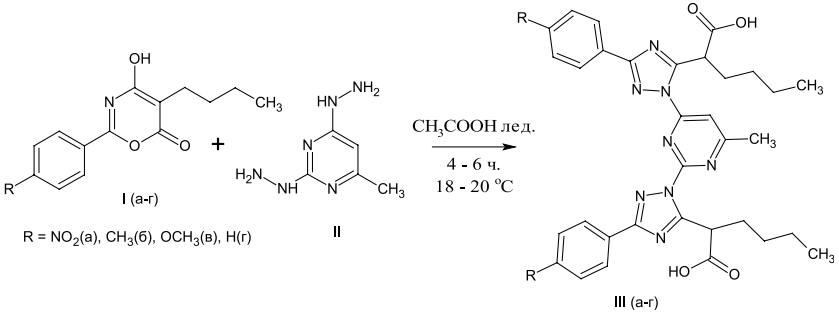
Ключевые слова: *1,2,4-триазол, 1,3-оксазин-6-он, 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидин, биологическая активность, острая токсичность, анальгезирующая активность.*

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. Поэтому поиск новых биологически активных веществ (БАВ) среди продуктов взаимодействия 2,5-замещенных 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с N-нуклеофильными реагентами весьма актуален.

Ранее были получены 1,3-оксазины, исследование которых показало, что они обладают анальгетической, седативной, антимикробной активностью [1,2,3,4,5]. Однако биологическая активность продуктов взаимодействия с бинуклеофильными азотсодержащими реагентами не была изучена.

Производные 1,2,4-триазолов (III а-г) были получены реакцией 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-она (I а-г) с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином (II) в среде ледяной уксусной кислоты без нагревания при постоянном перемешивании в течение 4-6 часов. Полученный осадок отфильтровали и промыли этилацетатом. Выход составил 75-80%. (схема 1).

Схема 1



Контроль реакций осуществлялся методом тонкослойной хроматографии. Строение 1,2,4-триазолов было доказано физико-химическими методами анализа: ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК- и УФ-спектроскопии.

На 1-м этапе исследования *in vivo* 1,2,4-триазолов был осуществлён прогноз вероятных видов биологической активности с помощью ком-

пьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), используя веб-сервис http://pharmaexpert.ru/passonline. Которая показала анальгезирующую активность с вероятностью (Pa>0,061). Дальнейшим этапом работы стало экспериментальное подтверждение данных видов активности. В экспериментах была установлена острая токсичность при внутрибрюшинном введении. Для 1,2,4-триазолов (III а-г) LD_{50} составила от 1680 до 1900 мг/кг, поэтому соединения были отнесены к классу практически нетоксичных веществ. Анальгезирующую активность устанавливали на модели уксуснокислых «корчей» у мышей самцов массой 16-20 г. Которая показала, что 1,2,4-триазолы приводят к уменьшению числа судорог у животных на 64-69%, по сравнению с препаратом сравнения метамизолом натрия, активность которого составляет 62% (таблица 1).

Таблица 1. – Анальгезирующая активность 1,2,4-триазолов III (а-г)

Соединение	Доза 1/10 от LD_{50} мг/кг	Время начала судорог, мин	Количество судорог, наблюдаемых в течение 20 мин.		% уменьшения судорог относительно контроля
			число	%	
Контроль	-	3.9±0.3	103±2	100	-
Метамизол натрия	25	5.15±0.3	39.33±1	38.18	61.82
III а	190	4.46±0.6	34±1	33	67
III б	170	3.0±0.1	36±1	35	65
III в	168	4.25±0.2	37±2	35,9	64,1
III г	175	4.15±0.4	32,2±1	31,3	68,7

Экспериментально показано, что синтезированные новые производные 1,2,4-триазола относятся к классу практически нетоксичным препаратам и обладают выраженной анальгезирующей активностью по сравнению с препаратами сравнения метамизолом натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Захс В.Э. Взаимодействие метилтиокарбамата с незамещенным малонилхлоридом. Влияние условий на направление реакции. Журнал общей химии, 2006; 76(1):135-136.

2. Овсянникова Л.Н., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Семакова Т.Л. Ж Орг. хим., 2016; 52(4):617-618.

3. Овсянникова Л.Н., Лалаев Б.Ю. Тезисы докл. II Всерос. науч. конф. студентов и аспирантов с международным участием «Инновации в здоровье нации», СПб, 2014 г. С. 503-505.

4. Овсянникова Л.Н., Ле Нгок Ан, Семакова Т.Л., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П. Тезисы докл. V научно-технической конф. студентов, аспирантов и молодых ученых (с международным участием) «Неделя науки-2015». СПб, 2015, с. 61.

5. Овсянникова Л.Н., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Анисимова Н.А., Кириллова Е.Н., Ксенофонтова Г.В. Биологическая активность новых производных триазолов. Фармация, 2017; 3(66):47-50.

ВЫДЕЛЕНИЕ ТВЕРДЫХ ГЛИЦЕРИДОВ ИЗ ПЛОДОВ ФЕНХЕЛЯ

Андреева П.В., Новикова Е.К.
Санкт-петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская федерация

Фенхель обыкновенный является исходным сырьем для получения ряда душистых веществ, составляющих основу многих лекарственных препаратов, современной парфюмерии и косметики, широко используется в пищевой промышленности как ароматизатор или специя.

Ключевые слова: *плоды фенхеля, эфирное масло, твердые триглицериды.*

Плоды фенхеля – зрелые и высушенные плоды культивируемого двухлетнего и многолетнего травянистого растения фенхеля обыкновенного – Foeniculum vulgare Mill., семейство сельдерейных – Apiaceae. Внешний вид плодов фенхеля можно рассмотреть на рисунке 1.



Рисунок 1. Плоды фенхеля

Плод – вислоплодник, распадающийся на два полуплодика (мерикарпия). Длина плодов 4-10 мм, ширина 1,5-4 мм [1].

Из плодов фенхеля можно выделить эфирное масло (не менее 3%), с помощью перегонки. В состав эфирного масла фенхеля входят анетол (50-60%), фенхон, пинен, камфен, анисовый альдегид, анисовая кисло-

та, метилхавикол и другие терпены, а также жирное масло, содержащее непредельные жирные кислоты (пероселиновую, олеиновую, пальмитиновую и др.) и белковые вещества. Фенхелевое масло обладает целым рядом целебных возможностей: очищение организма и выводу из него токсинов и шлаков, обладает слабительным эффектом, нормализует работу пищеварительной системы, ликвидирует запоры и диарею, вздутие живота. Кроме этого, масло фенхеля обладает мочегонным эффектом [2].

Анетол (п-метоксипропенилбензол, изоэстрагол) C10H12O – ароматический эфир, часто встречающийся в эфирных маслах. Структурная формула анетола приведена на рисунке 2.

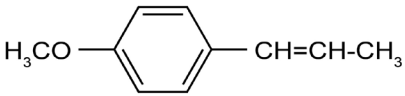


Рисунок 2. Структурная формула анетола

Анетол состоит из двух изомеров (цис- и транс-). Наибольшее значение имеет транс-анетол. Транс-анетол – жидкость, обладающая сладким вкусом и запахом аниса. Структурная формула цис- и транс-изомеров анетола приведена на рисунке 3.

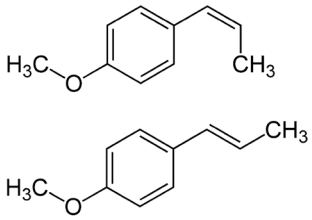


Рисунок 3. Структурная формула цис- и транс-изомеров анетола

Самый распространенный метод выделения эфирного масла из фенхеля достигается с помощью водной перегонкой. Семена фенхеля перед перегонкой не измельчаются, а только размачиваются в теплой воде в течение 12-24 часов. При этом применяется паровая или водяная перегонка, удобно использовать кубы с механическими мешалками, не позволяющими мелким семенам фенхеля слеживаться.

Анетол можно выделить кристаллизацией при охлаждении фенхелевого масла или более эффективным методом – вакуум-ректификацией с последующим вымораживанием, позволяющей с меньшими затратами получить высококачественный анетол. Данный метод не нацелен на выделение других компонентов фенхелевого масла.

Методы выделения твердых глицеридов.

Получение высших жирных кислот из растительных жиров и масел основано на следующей реакции, приведено на рисунке 4:

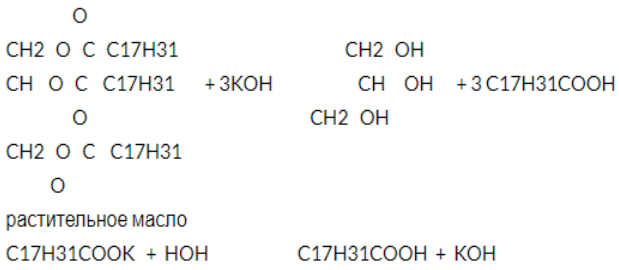


Рисунок 4. Схема реакций получения высших жирных кислот из растительных жиров и масел

Метод выделения основан на процессе омыления эфирного масла при кипении смеси, а затем до полного выпаривания спирта. Затем производят перевод солей в свободные кислоты с помощью добавления пять капель метилоранжа и 10% раствора соляной кислоты до появления красной окраски. Жирные кислоты отделяют на делительной воронке. Фракционный состав выделенных высших жирных кислот определяют методом газо-жидкостной хроматографии.

В промышленности жирные кислоты получают окислением парафиновых углеводородов кислородом воздуха при температуре 105-120 °С в присутствии марганценатриевого катализатора [3].

Научные исследования выявили антибактериальные, антивирусные, противовоспалительные, эстрогенные, противокашлевые, антимутагенные, болеутоляющие, антипиретические, спазмолитические, антитромботические, хемомодуляторные, противоопухолевые, гепатопротективные, гипогликемические, гиполипидемические, улучшающие память свойства. Экстракты фенхеля ингибируют альдозу редуктазу, предупреждают развитие катаракты. Масло фенхеля обладает мощной сколицидальной активностью и перспективно для лечения эхинококкоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – М.: Медицина. – 1990 – 385 с.

2. Даников, Н.И. Целебный фенхель. – М.: Эксмо-Пресс. – 2014 г. – 288 с.

3. Тютюнников, Б. Н. Химия жиров. 3-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Колос. – 1992 г. – 448 с.

СОРБЕНТ ИЗ СКОРЛУПЫ КОРОЛЕВСКОГО ОРЕХА

Батаева Т.А., Новикова Е.К.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

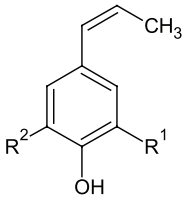
В данной статье особое внимание уделено рассмотрению скорлупы ореха макадамия. Приведен ее химический состав, определен основной компонент-лигнин. Так же представлены методы выделения лигнина и его сорбционные свойства. Определена пригодность этого вещества для использования в качестве энтеросорбента.

Ключевые слова: *скорлупа ореха макадамия, лигнин, гидролизный лигнин, сорбционные свойства, энтеросорбент.*

Орех макадамия, обладающий богатыми химическим составом, является одним из самых питательных и дорогих орехов в мире. Немецкий ботаник Фердинанд де Мюллер обнаружил и исследовал его, в 19 веке в Австралии, и назвал в честь своего друга, химика Джона Мак Адама. На сегодняшний день орех и его особенности детально изучены. Однако скорлупа макадамия, исследованная в меньшей степени, обладает интересными свойствами, целесообразными для рассмотрения.

Состав скорлупы включает в себя такие же микроэлементы, как в самом орехе, а именно: минеральный состав – железо; кальций; магний; фосфор; калий; натрий; молибден; цинк; марганец; медь; селен; хром; омега-3; омега-6. Витаминный состав – B_1; B_2; B_3; B_6; C; E; пантотеновая кислота; фолиевая кислота. Разумеется, скорлупа обогащена этими веществами в гораздо меньшей степени, однако на 47% она состоит из лигнина, ценного продукта биосинтеза, который для организма человека, будучи гидролизованным, является энтеросорбентом.

Установлено, что лигнин – это полимер трех фенольных спиртов (монолигнолов) (рисунок 1): кумарового, кониферилового и синапового, производных ароматического коричного спирта. Также в нем имеется в небольших количествах и другие мономеры. Пути биосинтеза этих веществ удобно прослеживать от аминокислоты фенилаланина. Лигнин плохо растворим в воде и органических растворителях при нормальных условиях. Обладает биологической активностью. [1]



Конифериловый (R_1=H, R_2=OCH_3)

Синаповый (R_1=R_2=OCH_3)

п-Кумаровый (R_1=R_2=H)

Рисунок 1. Общая формула монолигнола

При повышенном давлении и температуре, особенно во влажном состоянии, лигнин проявляет пластические свойства.

Говоря о методах выделения лигнина, стоит отметить две группы:

1) Методы, основанные на удалении полисахаридов, с получением лигнина в виде нерастворимого остатка;

2) Методы, основанные на переводе лигнина в раствор с последующим осаждением (получение препаратов растворимых лигнинов, гидролизный лигнин). Как и природный лигнин его нерастворимые препараты имеют сетчатую структуру, относительно сохраняют морфологическое строение клеточной стенки, однако более рыхлое. Растворимые лигнины после осаждения, очистки и сушки имеют вид порошков.

Одним из значимых методов является получение кислотных лигнинов. Данный метод основан на гидролизе углеводной части концентрированными минеральными кислотами (72 %-ной H_2SO_4 или сверхконцентрированной 41–42 %-ной HCl). Полисахариды гидролизются и переходят в раствор, а лигнин (серно- или соляно-кислотный) получается в виде остатка темно-коричневого цвета. Метод используется для количественного определения лигнина в древесине. Стоит учесть, что кислотные лигнины крайне изменены химически и для изучения строения и свойств лигнина не пригодны. Поэтому для изучения его строения и моделирования химических реакций получают растворимые препараты лигнина, используя более мягкие методы второй группы. К ним относятся методы растворения лигнина в органических растворителях (этаноле, уксусной кислоте, феноле и др.) в присутствии небольших количеств соляной кислоты (кислотный катализатор). Например, наиболее близким к природному лигнину является диоксанлигнин. Его получают обработкой древесины водным раствором диоксана в присутствии HCl. Из раствора диоксанлигнин осаждают диэтиловым эфиром. Диоксан химически инертен и не связывается с лигнином. [2,3]

Сорбционные свойства лигнина. Лигнин является энтеросорбентом, ведь структура частиц гидролизного лигнина – это развитая система микро- и макропор. Для фармацевтического использования лигнин нужно

получить специальными способами, например, полученный гидролизный лигнин обрабатывают щелочью и промывают. Далее к лигнину с влажностью 65-70% добавляют бифидобактерии в количестве 10^5-10^{10} бифидобактерий на 1 г лигнина и сиропа лактулозы с содержанием 50-70% сухих веществ в количестве 10-50% от веса лигнина. Полученный лигнин сушат и измельчают. Также возможно получение лигнина-сорбента посредством обработки гидролизного лигнина щелочью при концентрации 0,5-1,5%, гидромодуле 4-7 и температуре 20-100°С в течение 30-60 мин при перемешивании с последующими промывкой, сушкой и измельчением. Данные способы позволяют получить так называемый медицинский лигнин, на основе которого получают лекарственные препараты с высокими сорбционными и бифидогенными свойствами. Они находят применение в лечении общих интоксикаций, аллергических, вирусных, онкологических заболеваний, нарушениях жирового обмена, атеросклероза, подагры, остеохондроза, заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и дисбактериозов различного характера.

Польза ореха макадамия многогранна, начиная с его ядра и заканчивая скорлупой. По сравнению с обычным древесным углем она больше обогащена полезным компонентом лигнином. В свою очередь энтеросорбенты на основе лигнина имеют узкие поры и высокую сорбционную способность. Исходя из вышесказанного, переработанную скорлупу королевского ореха целесообразно применять для получения качественных сорбентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оболенская, А.В. Химия лигнина. СПб: ЛТА. – 1993. – 80 с.

2. Липатникова И.А., Решетников В.И. Разработка состава геля Полисорба и его биофармацевтическая оценка. Фармация. – 2004; 3: 34–35.

3. Базарнова Н.Г., Маркин В.И., Колосов П.В., Катраков И.Б., Калюта Е.В., Чепрасова М.Ю. Методы получения лигноуглеводных композиций из химически модифицированного растительного сырья // Российский химический журнал. – 2011. – Т. 55. – №1. – С. 4–9.

ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ В РАМКАХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА

Бачурина А.В., Шигарова Л.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Представлены результаты разработки инструкций по реализации элементов фармацевтической системы качества для стадии переноса технологии лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *перенос технологии, документирование, элементы фармацевтической системы качества.*

Цель переноса технологии заключается в передаче знаний о продукте и процессе для достижения стабильного выпуска продукта надлежащего качества [1]. Передача знаний отображается в документально оформленном виде. Отсутствие надлежащего документирования знаний, необходимых для передачи, с большой долей вероятности может привести к неэффективному переносу или к серьёзным проблемам при выпуске препарата.

В настоящее время методологический подход к формированию документов, необходимых для переноса технологии отсутствует, что может негативно влиять на качество лекарственного препарата.

Для минимизации возможных рисков и ошибок актуально структурировать процесс переноса технологии и сопутствующую документацию.

Реализация элементов ФСК необходима для достижения заданного при разработке качества продукта. На стадии переноса технологии эта деятельность направлена на внедрение и поддержание системы контроля, которая в дальнейшем необходима для промышленного производства качественного продукта.

Документирование деятельности по элементам ФСК обеспечивает их эффективную реализацию. Нами разработаны инструкции, которые могут использоваться предприятиями при документировании элементов ФСК на стадии переноса технологии. Общая характеристика инструкций представлена в таблице.

Инструкции охватывают вопросы производства и контроля качества и предлагают действия, общие для различных видов продукции [2].

Инструкции являются внутренними регламентирующими документами предприятия, управление которыми следует вести согласно принятой на предприятии системе документации [3].

Инструкции представлены в виде пошаговых процедур по выполнению конкретных действий b могут быть взяты за основу для разработки внутренних документов предприятия при переносе технологии.

Таким образом, систематизированный подход к процессу переноса и его документированию позволяет обеспечить эффективную передачу знаний о продукте и процессе, минимизировать возможные риски, снизить вероятность возникновения отклонений и облегчить реализацию последующих стадий жизненного цикла и будущие переносы технологии.

Таблица 1. – Инструкции по реализации элементов ФСК

Элемент ФСК		
Система мониторинга процессов и качества продукта	Система корректирующих и предупреждающих действий (CAPA)	Система управления изменениями
Наименование инструкции		
Документальное оформление элемента фармацевтической системы качества «мониторинг эффективности процесса и качества продукта» на стадии жизненного цикла «перенос технологии».	Документальное оформление элемента фармацевтической системы качества «управление отклонениями» на стадии жизненного цикла «перенос технологии».	Документальное оформление элемента фармацевтической системы качества «управление изменениями» на стадии жизненного цикла «перенос технологии».
Назначение		
Настоящий документ устанавливает порядок разработки мониторинга эффективности процесса и качества продукта, при осуществлении переноса технологии.	Настоящий документ устанавливает порядок действий при обнаружении отклонения при осуществлении переноса технологии.	Настоящий документ устанавливает порядок внедрения изменений при осуществлении переноса технологии.
Структура		
1. Наименование предприятий 2. Распределение ответственности 3. Назначение 4. Место применения 5. Исполнитель 6. Лицо, контролирующие выполнение инструкции 7. Порядок выполнения процесса 8. Перечень форм для заполнения		

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (Фармацевтическая система качества) – [Электронный ресурс] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.

2. Об утверждении правил надлежащей производственной практики: решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 77 // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/456026099.

3. Никитюк В.Г., Шакина Т.Н. Надлежащая документация фармацевтической компании – систематизация, структурирование, управление и оценка Часть 1. Структурирование и систематизация процессов и системы надлежащей документации// Фармацевтическая отрасль. – 2016; № 2 (55): 78-83.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА ФУМАРАТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ПРИ КУРСОВОМ ПРИМЕНЕНИИ В ТЕСТЕ ЧЕЛНОЧНОГО ПЛАВАНИЯ

Болотина Ю.Д., Болотова В.Ц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведена оценка влияния нового соединения этилтиобензимидазола фумарата на физическую работоспособность лабораторных животных при курсовом применении. Установлено, что в условиях тренировочного режима курсовое введение исследуемого соединения увеличивает выносливость животных в 3,8 раза и уменьшает утомляемость их в 4,9 раза по сравнению с группой контрольных мышей.

Ключевые слова: *физическая работоспособность, выносливость, этилтиобензимидазола фумарат, челночное плавание.*

В профессиональном спорте процесс восстановления организма имеет не менее важное значение, чем процесс тренировок, так как достижение высоких результатов невозможно только за счет увеличения количества и интенсивности физических нагрузок.

При выполнении физической работы в мышцах происходят глубокие изменения, обусловленные прежде всего интенсификацией процессов ресинтеза АТФ, приводящие к усилению катаболических процессов, истощению компонентов антиоксидантной системы, активации свободно-радикальных процессов и накоплению продуктов распада, в результате чего развивается обратимое утомление скелетных мышцах. При тяжелых ишемически-гипоксических процессах, возникающих в организме при истощающих физиче-

ских нагрузках, часто развивается митохондриальная дисфункция, восстановление функции мышцы не происходит и возникают необратимые изменения, связанные с дисбалансом катаболических и анаболических процессов, в результате чего развиваются различные патологии, влияющие не только на спортивные результаты, но и на качество жизни человека в целом [2].

Существующие на данный момент фармакологические средства для повышения физической работоспособности часто обладают недостаточной эффективностью, а в ряде случаев запрещены для использования у спортсменов, поэтому поиск оптимального фармакологического средства, способного в должной степени ускорять восстановительные процессы в организме и повышать устойчивость к физическим нагрузкам, остается предметом научных изысканий [2].

Материалы и методы

Исследования проводили на 30 беспородных мышах-самцах массой 22-24 г. Животных содержали в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде и корму. Лабораторные животные были рандомизированы на 3 группы (n = 10). Первая группа внутрижелудочно с помощью зонда получала новое соединение этилтиобензимидазола фумарат (ЭТБИФ) в дозе 25 мг/кг, вторая группа внутрижелудочно получала референсный препарат из группы актопротекторов – этилтиобензимидазола гидрохлорид (ЭТБИГХ) в дозе 25 мг/кг. Животным контрольной группы вводили 0,9% натрия хлорид (NaCl) в эквиобъемных количествах.

Актопротекторную активность изучали в тесте «челночное плавание» [4]. Тест «челночное плавание» осуществляли в специальном плавательном бассейне длиной 1,5 м, шириной не менее 20 см и глубиной 40 см. Бассейн заполнялся на половину своей глубины десатурированной водой температуры 22-24° С. Не менее чем за 2 часа до начала исследования животных лишали воды и корма. За 30 минут до начала эксперимента, после взвешивания, животному в области межреберья фиксировалось утяжеление (7,5% от массы тела). Предварительно обученные плаванию в бассейне животные помещались в воду в стартовой зоне головой по направлению к финишной зоне. Секундомер включали при начале перемещения животного в сторону финишной зоны и выключали при ее достижении. После этого животное без какого-либо периода отдыха сразу же возвращали в стартовую зону для нового заплыва. Эксперимент прекращали, если продолжительность плавания животного превышало 60 с, после чего животное извлекали из воды, обсушивали мягкой тканью и помещали в стандартную клетку. Оценивали скорость плавания, суммарную дистанцию, время плавания до отказа и индекс утомляемости.

Тренировку животных проводили по методике, разработанной Радько С.В. и Оковитым С.В. [1], в плавательной установке, представляющей собой 200-литровый бассейн высотой 40 см, шириной 35 см и

длинной 80 см, заполняемый водой до половины, внутри которого располагался внутренний контур из оргстекла высотой 30 см, шириной 30 см и длинной 75 см, разделенный на 10 отсеков (15х15 см каждый).

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Числовые данные, приводимые в таблице, представлены в виде: средняя арифметическая (M) ± стандартная ошибка среднего (m). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

Результаты

В ходе проведенного исследования было установлено, что через 4 недели введений и тренировок в группе, получавшей исследуемое соединение, достоверно увеличились скорость плавания, суммарная дистанция плавания и суммарное время плавания до отказа в 1,4 раза, 4,2 раза и в 3,8 раза соответственно по сравнению с контрольной группой животных. В группе мышей, которым вводили референсный препарат ЭТБИГХ данные показатели были несколько ниже, однако суммарная дистанция плавания до отказа и суммарное время плавания достоверно превышали значения контрольной группы в 3,2 раза и в 3,4 раза соответственно. Между группой ЭТБИФ и ЭТБИГХ достоверных различий выявлено не было. Через 4 недели введений препаратов индекс утомления в опытных группах уменьшился в 3,8 раза (группа ЭТБИГХ) и в 4,9 раза (группа ЭТБИФ) (таблица1).

Таблица 1. – Влияние курсового введения ЭТБИФ на физическую работоспособность мышей в тесте «челночного плавания»

№ n/n	Показатель	Контрольная группа	ЭТБИГХ	ЭТБИФ
			25 мг/кг	25 мг/кг
1.	Скорость плавания, стартовая фаза, м/мин	4,4±0,4	4,8±0,4	5,9±0,4[1]
2.	Суммарная дистанция плавания до отказа, м	68,3±9,8	219,8±18,0[1]	287,8±28,5[1]
3.	Суммарное время плавания до отказа, мин	23,9±4,2	81,5±8,6[1]	90,4±8,8[1]
4.	Индекс утомления	1,66±0,3	0,44±0,04[1]	0,34±0,04[1]

Примечание: 1 – достоверные отличия от группы контроля ($P<0,05$)

Известно, что ЭТБИГХ (бемитил) – производное имидазола вследствие близости химического строения к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот – аденину и гуанину, способен изменять активность клеточного генома и активировать синтез РНК, а в результате и синтез самых различных белков, включая структурные, транспортные и ферментные

белки [3], оказывает позитивное модулирующее действие на естественно протекающие процессы протеинсинтеза [3]. Выявлена тенденция, что новое соединение – производное имидазола – этилтиобензимидазола фумарат умеренно повышало физическую активность лабораторных животных по сравнению с этилтиобензимидазола хлоридом.

Выводы

1. Исследуемое соединение этилтиобензимидазола фумарат в дозе 25 мг/кг при курсовом введении повышает выносливость мышей в 3,8 раза, уменьшая утомляемость в 4,9 раза.

2. Актопротекторная активность этилтиобензимидазола фумарата (25 мг/кг) сопоставима с действием препарата этилтиобензимидазола гидрохлорид (25 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Радько С.В., Оковитый С.В., Куликов А.Г., Чистякова Е.Ю. Модель оценки влияния фармакологических средств на динамику адаптации к физической нагрузке //Биомедицина 2016, 3. – С. 35-42.

2. Сафонов Л.В., Португалов С.Н., Озолина Е.Н. Применение современных биофизических и фармакологических средств восстановления у спортсменов различных видов спорта после физических нагрузок различного объема и интенсивности //Методические рекомендации: Москва, ФГБУ ФНЦ ВНИИФК, 2013. – 46 с.

3. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты /Физиологически активные вещества //Межведомственный сборник науч. трудов. Киев, 1993. – Вып.25. – С.5-9.

4. Шустов Е.Б., Болотова В.Ц. Биологическое моделирование процесса формирования утомления при выполнении физических нагрузок //Биомедицина № 3. – 2013. – С. 95-104.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ *TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM L.* НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ

Болотова В.Ц., Белокуров С.С.,
Гаврилова А.В., Чепига С.Р., Флисюк Е.В.
Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведены скрининговые исследования по оценке влияния однократного перорального введения, в диапазоне доз от 1,25 мг/кг до 125 мг/кг, извлече-

ния из пажитника сенного на физическую работоспособность аутбредных животных. Установлено, что изучаемое извлечение в дозе 50 мг/кг в 1,77 раза выражено повышает физическую работоспособность лабораторных животных, по сравнению с контрольной группой мышей, а актопротекторная активность его сопоставима с действием препарата этилтиобензимидазола гидрохлорида.

Ключевые слова: *физическая работоспособность, вынужденное плавание, извлечение из пажитника, этилтиобензимидазола гидрохлорид, актопротекторная активность.*

Лекарственные растения и препараты на их основе широко применяют в медицинской практике для комплексного лечения различных заболеваний. Фитопрепараты содержат комплексы биологически активных веществ, которые обеспечивают неограниченные перспективы для их терапевтического применения. Для повышения физической работоспособности, в основном, применяются препараты из группы фитоадаптогенов в том числе лимонник, женьшень, гуарана.

Пажитник сенной (пажитник греческий, шамбала) Trigonella foenum-graecum L. – семейства Бобовые (Fabaceae), содержит белки и углеводы, калий, фосфор, магний, железо, кальций, витаминами А, С, В, РР, фолиевую кислоту, каротиноиды, фитостерины (диосгенин, ямогенин, гитогенин, тигогенин и гликозиды диосцин и ямосцин), флавоноиды, сапонины, слизистые и горькие вещества, эфирные масла, жирное масло, аминокислоты, полисахариды и др. [3].

В настоящем экспериментальном исследовании изучали извлечение из плодов пажетника сенного – сухой экстракт пажетника (СЭП), которое было получено сотрудниками кафедры технологии лекарств СПХФУ Белокуровым С.С. и Флисюк Е.В. методом ультразвуковой экстракции при частоте 22 кГц и времени экстракции 60 мин [1].

Водно-спиртовое извлечение пажитника относится к малотоксичным веществам. При пероральном введении мышам-самцам средняя летальная доза (ЛД50) извлечения пажитника, по методу Миллера-Тейнтера, составляет более 5000 мг/кг.

Ранее было установлено, что семена пажитника и некоторые их фракции обладают широким спектром фармакологической активности [4-5], включая анксиолитический и седативный [4], гиполипидемический [5], антиоксидантный [5], гипогликемический [5] и иммуномодулирующий эффекты [5].

В связи с чем является актуальным изучение влияния сухого водно-спиртового экстракта из плодов пажитника сенного, содержащего комплекс биологически-активных веществ (БАВ), на физическую работоспособность аутбредных мышей самцов.

Экспериментальная часть

Исследования проводились на 48 беспородных мышах-самцах массой 22-24 г, в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Животные содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде и корму.

Лабораторные животные были рандомизированы на 3 группы. Первая группа получала извлечение из пажитника сенного – сухой экстракт пажитника (СЭП) в диапазоне доз от 1,25 до 125 мг/кг, вторая группа получала референсный препарат из группы актопротекторов – этилтиобензимидазола гидрохлорид (ЭТБИГХ) в дозе 25 мг/кг. Животным контрольной группы вводили изотонический раствор натрия хлорида в эквиобъемных количествах.

Исследование проводили в тесте «вынужденное плавание». Экспериментальная установка представляет собой 200-литровый бассейн (40×35×80 см), заполняемый водой до половины за сутки до теста. Внутри него располагался контур из оргстекла (30×30×75 см), разделенный на 10 отсеков (15х15 см каждый). Лабораторным животным в области межреберья фиксировался груз, составляющий 7,5% от массы тела. Во время теста животных помещали в отсек бассейна и сразу включали секундомер. Критерием окончания теста являлось отсутствие у животного плавательных движений или неудачные попытки всплыть на поверхность, после чего животное извлекали из бассейна, обсушивали мягкой тканью и помещали в стандартную клетку [2].

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 6.0 с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде: средняя арифметическая (M) ± стандартная ошибка среднего (m). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

Проведено первичное скрининговое исследование извлечения, сухого экстракта, из плодов пажитника сенного в диапазоне доз от 1,25 мг/кг до 125 мг/кг. В группах мышей, которым вводили СЭП в дозах 10, 25, 50, 75 и 100 мг/кг наблюдали увеличение физической работоспособности в 1,68 раза ($p = 0,04598$), 1,4 раза ($p = 0,02254$), в 1,77 раза ($p = 0,00302$), в 1,3 раза ($p = 0,02648$) и 1,63 раза ($p = 0,01281$) соответственно, а ЭТБИГХ повышал данный показатель в 1,69 раза ($p = 0,00482$) по сравнению с группой контрольных животных (таблица 1). При этом, статистически значимых различий по актопротекторному действию между группами животных, которым однократно перорально вводили ЭТБИГХ 25 мг/кг и СЭП 50 мг/кг не было выявлено.

Таблица 1. – Влияние однократного перорального введения исследуемых препаратов на продолжительность плавания аутбредных мышей

№ n/n	Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Продолжительность плавания	
				M±m, сек	Прирост к контролю, сек
1.	Контроль – изотонический раствор натрия хлорида	10 мл/кг	19	1507,0±117,4	0
2.	ЭТБИГХ	25	12	2550,7±315,2[1]	+1043,7
3.	СЭП	1,25	10	473,0±202,3[1]	-1034,0
4.	СЭП	10	10	2535,0±373,0[1]	+1028
5.	СЭП	12,5	10	2100,6±411,3	+593,0
6.	СЭП	25	10	2104,0±225,0	+597,0
7.	СЭП	50	10	2669,5±343,5[1]	+1162,5
8.	СЭП	75	10	1999,8±176,9	+492,8
9.	СЭП	100	10	2455,1±360,8[1]	+948,1
10.	СЭП	125	10	1687,0±642,4	+180,0

Примечание: 1 – достоверные отличия от исходного уровня, $p<0,05$.

В настоящем исследовании было показано, что получение сухого экстракта плодов пажитника методом ультразвуковой экстракции позволяет выделить максимально полно комплекс БАВ, который в условиях повышенных физических нагрузок, оказывая благоприятное влияние на обменные процессы клеток и антиоксидантное действие [5], защищает органы от негативного действия активных форм кислорода, что способствует, в том числе, оптимизации энергетических ресурсов скелетных мышц и увеличить выносливость мышей самцов.

Выводы

1. Исследуемое извлечение пажитника сенного, при однократном пероральном введении в дозе 50 мг/кг, способствует повышению физической работоспособности, особенно выносливости, у мышей.

2. Установлено, что актопротекторное действие извлечения из плодов пажитника (доза 50 мг/кг) было сопоставимо с эффектом этилтиобензимидазола гидрохлорида (доза 25 мг/кг).

3. В ходе данного исследования было установлено, что извлечение из плодов пажитника сенного является перспективным объектом для соз-

дания на его основе нового фитопрепарата, повышающего физическую работоспособность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокуров С.С., Флисюк Е.В., Смехова И.Е. Выбор метода экстрагирования для получения извлечений из семян пажитника сенного с высоким содержанием биологически активных веществ. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019; 8(3): 35–39.

2. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Берзин И.А., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В., Семенов Х.Х., Станкова Н.В., Болотова В.Ц. Методические рекомендации по биомедицинскому (доклиническому) изучению лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность // ФМБА России, М. – 2017. – 134 с.

3. Орловская, Т.В. Фармакогностическое исследование некоторых культивируемых растений с целью расширения их использования в фармации. Автореф, на соиск. ст. д.фарм.н. // Пятигорск, 2011. – 358 с.

4. Akbari M., Rasouli H., and Bahdor T. Physiological and pharmaceutical effect of fenugreek: a review. //IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR) . – 2012; 2 (4):49–53.

5. Yadav U.C.S., Baquer N.Z. Pharmacological effects of Trigonella foenum-graecum L. in health and disease. // Pharmaceutical Biology. – 2014; 52(2);243–254.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА *MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU*

Буланов М.Д., Глазова Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Протеаза, амилаза и липаза – это ферменты, которые играют большую роль в процессах, происходящих в желудке и кишечнике человека. Также, они находят широкое применение в различных отраслях промышленности. В связи с этим, поиск альтернативных источников протеаз является актуальной задачей. *Medusomyces Gisevii Lindau* имеет потенциал стать одним из промышленных продуцентов гидролитических ферментов.

Ключевые слова: *чайный гриб, культивирование, культуральная жидкость, ферменты, кислая протеаза, амилаза, циклодекстрины.*

Известно, что pH культуральной жидкости чайного гриба приходит в равновесие на уровне 3,5 [1]. Однако pH питательной среды после её приготовления (настой чая с глюкозой) оказался около 6-6,5. Было выдвинуто предположение, что, установив pH в благоприятном значении, можно получить активные кислые протеазы при меньшей затрате времени на культивирование.

Приготовленную питательную среду опытных образцов доводили до pH 3,5, контрольные оставляли без изменений.

Результаты приведены на рисунке 1 в виде зависимостей C/Cисх = f(τ), где τ – время культивирования, сутки; C, Cисх – концентрация общего белка в пробе и в исходном растворе соответственно, мг/мл; C/Cисх – относительная концентрация общего белка; A/Aисх = f(τ), где A, Aисх – активность кислой протеазы в пробе и в исходном растворе соответственно, мкAU/мл; A/Aисх – относительная активность кислой протеазы.

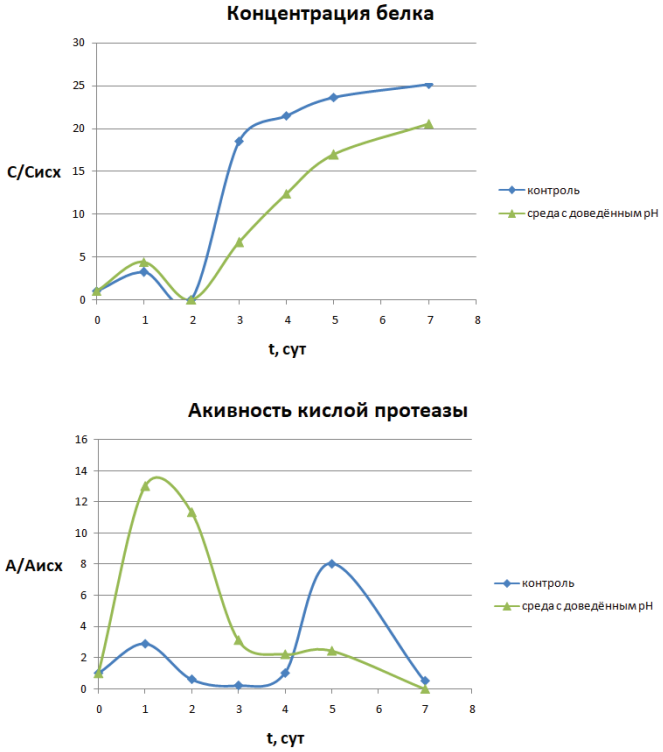


Рисунок 1. Зависимость относительной концентрации общего белка, относительной активности кислой протеазы от времени культивирования

Как видно из графиков, при культивировании чайного гриба в питательной среде с pH 3,5, биосинтез кислых протеаз достигает максимума уже на первые сутки, тогда как в контрольных образцах – лишь на 5-6 сутки. Более того, активность протеаз опытных образцов была в 2 раза выше, чем в контрольных.

Далее была изучена динамика накопления кислых протеаз в течение первых суток культивирования на питательной среде с pH 3,5. Для этого приготовленную питательную среду (настой чая с глюкозой) доводили до pH 3,5 и проводили культивирование в течение 24 часов. Каждый час проводили отбор проб, в которых измеряли концентрацию белка и активность кислой протеазы. Результаты приведены на рисунке 2 в виде зависимостей C/Cисх = f(τ), где τ – время культивирования, сутки; C, Cисх – концентрация общего белка в пробе и в исходном растворе соответственно, мг/мл; C/Cисх – относительная концентрация общего белка; A/Aисх = f(τ), где A, Aисх – активность кислой протеазы в пробе и в исходном растворе соответственно, мкAU/мл; A/Aисх – относительная активность кислой протеазы.

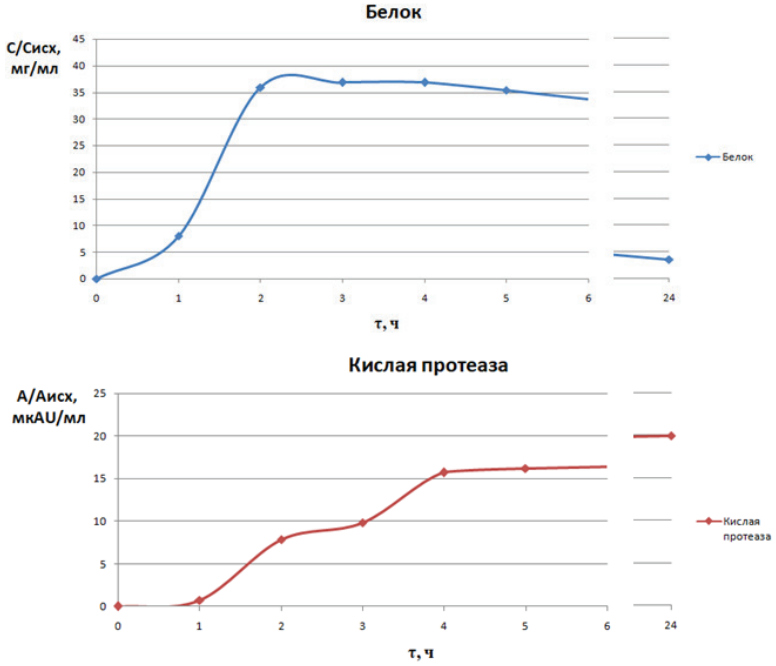


Рисунок 2. Зависимость относительной концентрации общего белка, относительной активности кислой протеазы от времени культивирования в течение суток

Из графиков видно, что наиболее активный биосинтез кислой протеазы происходит в течение первых 4 часов. В дальнейшем скорость биосинтеза падает, и активность кислых протеаз незначительно монотонно увеличивается. Максимальная протеолитическая активность наблюдалась на 24 часа культивирования. Поэтому съём активной культуральной жидкости можно проводить уже на 4-5 час биосинтеза.

Из предыдущих исследований известно [2], что протеазы чайного гриба расщепляют остальные гидролитические ферменты культуральной жидкости – амилазы и липазы. Из литературы известно, что циклодекстрины обладают способностью стабилизировать ферменты [3]. Было выдвинуто предположение, что данное свойство циклодекстринов может помочь преодолеть инактивирующее влияние протеаз на иные ферменты нативного раствора. Для проверки данного предположения проводили культивирование чайного гриба с добавлением циклодекстринов в питательную среду с pH 3,5. Результаты представлены на рисунке 3 в виде зависимости Ci= f(τ) Aiп= f(τ), Aia = f(τ), где Aiп – протеолитическая активность, а Aia – амилолитическая активность.

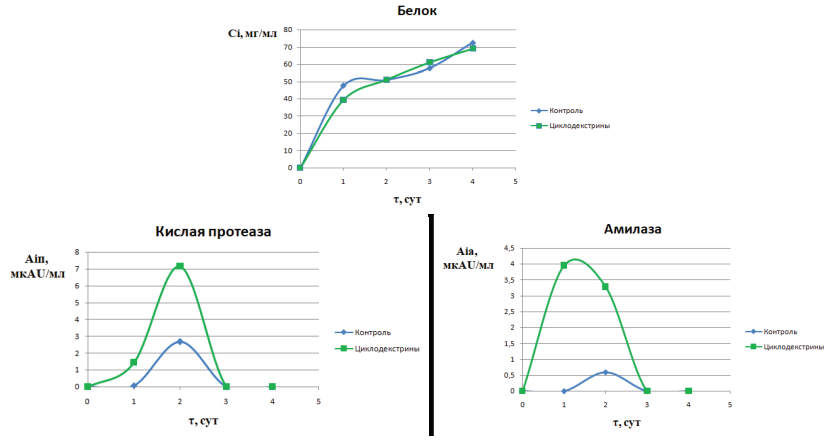


Рисунок 3. Зависимость концентрации общего белка, активности кислой протеазы и активности амилазы от времени культивирования в присутствии циклодекстринов

Как видно из графиков, при культивировании чайного гриба с циклодекстринами амилаза проявляет заметно большую активность по сравнению с контролем и сохраняет эту активность в присутствии значительного количества кислых протеаз.

Таким образом, было подтверждены данные о том, что циклодекстрины могут стабилизировать ферменты. Это свойство можно использовать

для защиты активных амилаз чайного гриба от разлагающего действия протеаз. В дальнейшем работа будет продолжена в отношении стабилизации липаз от действия протеаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даниелян, Л.Т. Чайный гриб (Kombucha) и его биологические особенности. М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 176 с.

2. Буланов, М.Д. Очистка и концентрирование нативного раствора чайного гриба / М.Д. Буланов, Н.В. Глазова // Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». – СПб.: Изд-во СПХФА, 2018. – С. 189 – 193.

3. Бунятян Н.Д., Заинкова Н.В., Муравьева Т.И., Омельянова А.П., Глазова Н.В. Иммобилизация протеиназ с целью создания мягких лекарственных и косметических форм // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-3. – С. 514-517

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Буланова А.С., Ананьева Е.П., Яковлев И.П.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изучена противобактериальная активность новых производных из группы азолов и пиридинсодержащего соединения на широком спектре бактерий. Для установления минимальной ингибирующей концентрации использован метод серийных разведений.

Ключевые слова: *азолы, пиридинсодержащее соединение, минимальная ингибирующая концентрация (МИК), антибактериальное действие.*

Смешанные инфекции – это заболевания, вызванные действием двух и более возбудителей. По некоторым данным, смешанные инфекции составляют около 50% случаев инфекционных заболеваний человека. Такие заболевания характеризуются сложностью диагностики, профилактики и лечения [1].

Исследуемые соединения показали наличие выраженного антифунгального действия преимущественно в отношение *Candida albicans* [2,3]. Дрожжеподобные грибы *C. albicans* часто встречаются в очагах смешан-

ных инфекций в особенности при инфекциях мочеполовых путей, вызванных бактериями. Поэтому целесообразным было исследовать антибактериальную активность изучаемых производных.

Для определения минимальной ингибирующей концентрации исследуемых соединений использовали метод серийных разведений в мясопептонном бульоне [4]. Применяли суспензию тест-культуры концентрацией 10^5 КОЕ/мл. Инкубировали в течение 24 часов при температуре 36-37°С. Из пробирок с отсутствием видимого роста проводили высев на плотную питательную среду (мясопептонный агар). После инкубирования производили учёт результатов.

В качестве тест-культур были выбраны:

Грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa.*

Грамположительные бактерии*: Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, B. subtilis*.

В качестве препарата сравнения использовали ванкомицин – антибиотик группы гликопептидов, проявляющий активность в отношении грамположительных бактерий.

Объектами исследования являются следующие гетероциклические соединения:

1-3-(2-бензил)-2-{(Z)-[3-(2-бензил) 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2 (3H) илиден] метил}-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-3-ий хлорид

2-3-(2-цианоэтил)-2-{(Z)-[3-(2-цианоэтил)-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2 (3H) илиден] метил}-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-3-ий хлорид

3-2-(пиридин-2-ил)-2-тиоксоацетамид

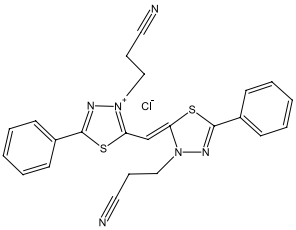
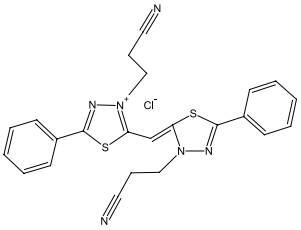
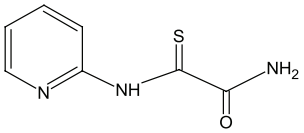
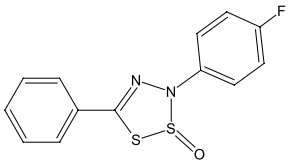
4-3-(4-фторфенил)-5-фенил-3H-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид

Соединения получены на кафедре органической химии СПХФУ. Строение доказано методами: ЯМР 1H и 13C – спектроскопией и рентгеноструктурным анализом. Состав синтезированных соединений подтвержден элементным анализом.

Все изучаемые соединения оказались неэффективными в отношении грамотрицательных бактерий. Результаты исследования противобактериальной активности в отношении грамположительных бактерий приведены в таблице 1.

Соединение №1 (тиадиазол с бензильным заместителем) показало антибактериальную активность в отношении *St. aureus* при более высоких значениях минимальной ингибирующей концентрации чем препарат сравнения – ванкомицин. Однако, данное соединение оказалось более эффективным в отношении рассматриваемых грамположительных бактерий, и его противобактериальное действие сопоставимо с активностью ванкомицина в отношении *Bacillus cereus* и *B. subtilis* (таблица 1).

Таблица 1. – Антибактериальная активность исследуемых соединений 1-4

№	*St. aureus*		*B. cereus*		*B. subtilis*	
	МИКст	МИКц	МИКст	МИКц	МИКст	МИКц
1 	4	16	-	2	-	2
2 	250	500	63	250	16	31
3 	31	250	125	500	-	125
4 	8	31	16	125	-	125
Ванкомицин	-	2	-	2	-	2

МИКст – минимальная ингибирующая концентрация статическая, мкг/мл
МИКц – минимальная ингбирующая концентрация цидная, мкг/мл

Соединения 2-4 оказались менее эффективными, чем препарат сравнения. В данном контексте следует отметить, что замена бензильного фрагмента на цианоэтильный в составе тиадиазольного производного (соединение №2) привело к значительному снижению антибактериальной активности (таблица 1).

Таким образом, было выявлено соединение №1 (тиадиазол с бензильным заместителем), обладающее выраженным антифунгальным действием и, к тому же, противобактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смешанные инфекции // бмэ.орг URL: https://бмэ.орг/index.php/СМЕШАННЫЕ_ИНФЕКЦИИ (дата обращения: 16.10.2019).

2. Буланова А.С. Сравнительная оценка антифунгальной активности новых производных тиадиазола и дитиадиазола. – Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С. 25-26.

3. Буланова А.С., Ананьева Е.П., Яковлев И.П. Изучение антифунгального действия новых гетероциклических соединений. Проблемы медицинской микологии. – СПб.: Изд-во Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2019. 21(2):47.

4. Миронов А.Н. [и др.]. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Гриф и К, Москва, 2012. – 944 с.

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИИ ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЕЙ

Васильева П.А., Смехова И.Е., Русак А.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассматриваются гидрофильные гелеобразователи на примере карбопола, метилцеллюлозы и поэтиленоксидов. Исследуется зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига и делается вывод о реологических свойствах данных основ.

Ключевые слова: *карбопол, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленоксиды, гидрофильные основы.*

На современном фармацевтическом рынке большое место занимают мягкие лекарственные формы на гелевой основе. Такие препараты легко нано-

сятся; впитываются, не оставляя жирных следов; обладают высокой высвобождаемостью действующих веществ; имеют приятные органолептические свойства. Кроме того, благодаря созданию высокостабильных систем, часто используются как ингредиент для получения суспензионных мазей, что очень важно при наличии нерастворимых действующих веществ. Актуальными основами на сегодняшней день являются гидрофильные гелеобразователи [1]. Изучение реологии мягких лекарственных форм имеет большое значение, так как она влияет на намазываемость мазей, экструзию их из тубы.

Целью данной работы являлось выбор основы для геля противовоспалительного действия. Для достижения этой цели изучили реологию наиболее часто встречающихся гелеобразователей, которые разрешены в фармацевтической практике: карбопола 974 – P NF, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) 6CPS и полиэтиленоксидов (ПЭО).

Исследования проводились на цилиндрическом ротационном вискозиметре «Реотест 2.1» при возрастании скорости вращения ротора и в обратном порядке.

В ходе работы было установлено, что в концентрации 0,8% ГПМЦ не обладает достаточной структурированностью (представляет собой слегка вязкую мутноватую жидкость). На графике зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига заметна петля Гистерезиса (рисунок 1), однако ее наличие говорит лишь о начальной структурированности системы, которая не является достаточной для использования в производстве гелей как мягких лекарственных форм: вязкость данного раствора слишком мала для основы.

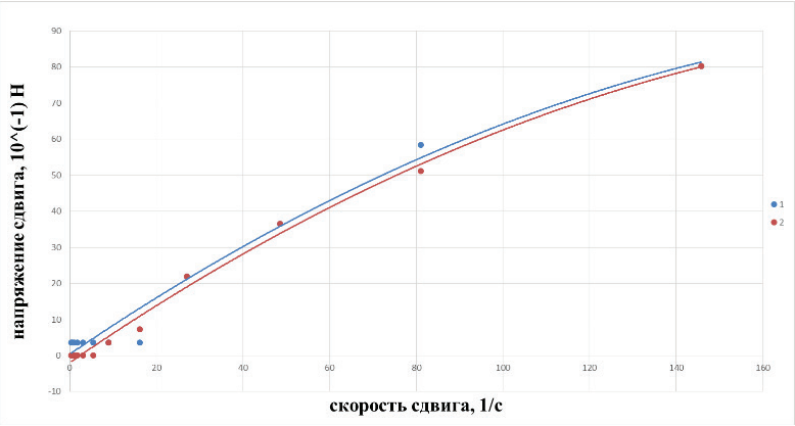


Рисунок 1. Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для ГПМЦ 0,8%

В случае 0,8% карбопола вязкость раствора достигает приемлемой вязкости, чтобы использовать этот раствор как основу. На графике (рису-

нок 2) наблюдается петля Гистерезиса, которая свидетельствует о структурированности системы.

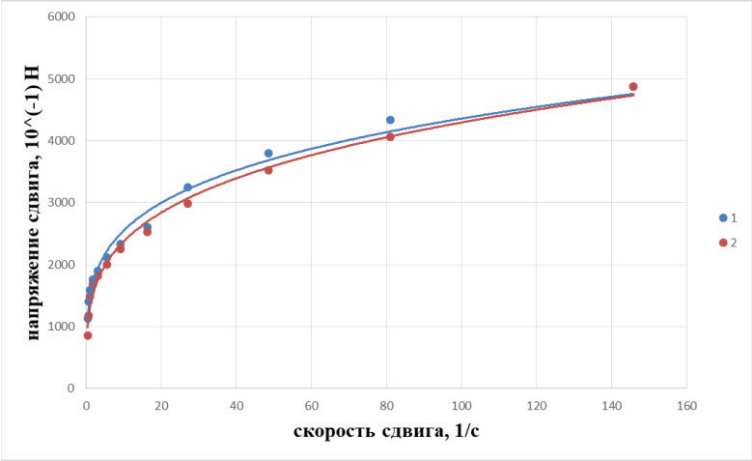


Рисунок 2. Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для карбопола 0,8%

Далее исследовались комбинации двух гелеобразователей: ПЭО 400 и ПЭО 1500. Создавались различные системы с разным содержанием этих веществ. Все образовывали петлю Гистерезиса (рисунок 3, 4, 5), что подтверждает хорошую структурированность этих систем. Растворы представляли собой мутные белые жидкости различной вязкости. Оптимальными свойствами обладал образец с содержанием ПЭО1500 и ПЭО 400 в соотношении 15:85 (рисунок 4).

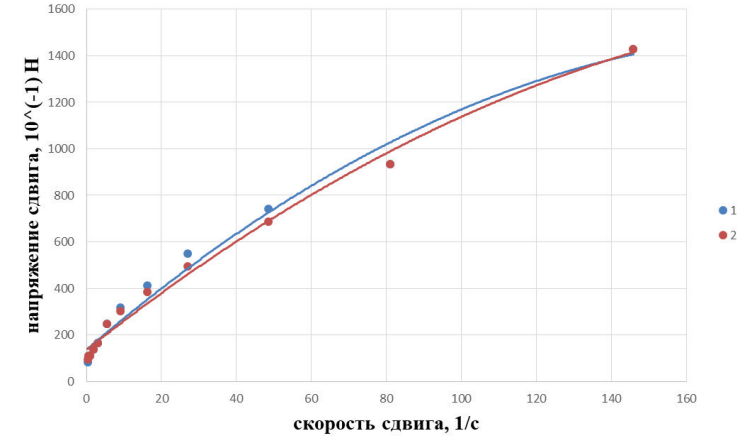


Рисунок 3. Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для ПЭО 1500 и ПЭО400 в соотношении 90:10

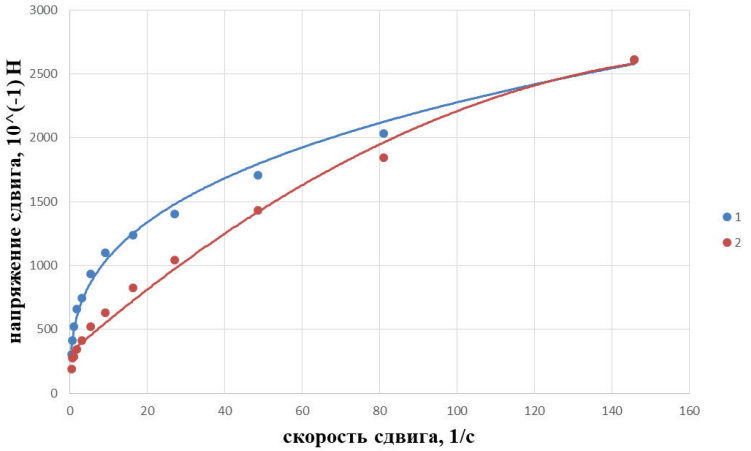


Рисунок 4. Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для ПЭО1500 и ПЭО400 в соотношении 15:85

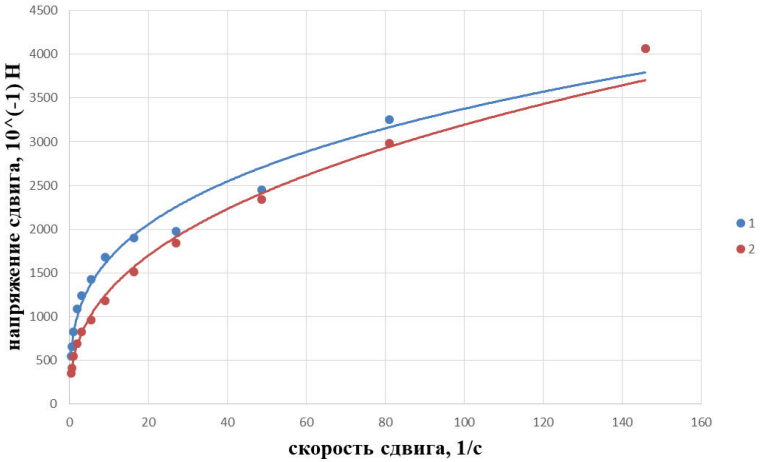


Рисунок 5. Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для ПЭО1500 и ПЭО400 в соотношении 20:80

Таким образом, было доказано, что растворы ГПМЦ в низких концентрациях не структурируются и, тем самым, не подходят в качестве основы для геля противовоспалительного действия. Растворы карбопола в концентрации 0,8% обладают хорошими реологическими свойствами, однако, исходя из своей химической структуры данные основы нужно

осторожно сочетать с действующими веществами, чтобы не происходило связывание. Лучшие реологические свойства имеют основы, содержащие несколько гелеобразователей, которые обладают синергетическим действием. В зависимости от содержания компонентов вязкость ПЭО варьируется и при комбинации этих гелеобразователей можно подобрать оптимальный состав основы. Комбинируя эти гелеобразователи можно подобрать оптимальный состав основы. В данном случае было решено использовать основу с содержанием ПЭО1500 и ПЭО400 в соотношении 15:85, так как этот состав обладает нужными для данного геля реологическими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова М.А., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 49. – №9. – 2015. – С. 39-46.

СИСТЕМА «ФАРМАКОНАДЗОР» КАК ОСНОВНОЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ АНАЛИЗА БЕЗОПАСНОТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Вуль В.Ф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье обсуждается проблема оценки соотношения «польза-риск» находящихся в обращении лекарственных препаратов. Показаны преимущества использования системы «Фармаконадзор» для фармацевтических производственных компаний, в том числе с точки зрения принятия самостоятельных решений в отношении целесообразности поддержания регистрации того или иного лекарственного препарата.

Ключевые слова: *система «Фармаконадзор, лекарственные препараты, соотношение «польза-риск», нежелательные побочные реакции.*

Соотношение пользы и риска лекарственных препаратов является динамическим показателем, который может изменяться с течением времени. Для оценки такого соотношения необходимо иметь в виду образ «идеального лекарственного средства», не существующего в реальности. Польза от такого препарата заключается в том, что он имеет явный положительный эффект в течение длительного времени либо приводит к

полному излечению или предотвращению развития заболевания. Риск применения такого лекарственного средства соответствует низкому уровню: побочные эффекты минимальны и обратимы, имеют легкую степень тяжести.

Методов оценки соотношения «польза-риска» очень много. Все эти методы можно разделить на количественные и качественные. Среди количественных методов основными считаются три – это оценка длительности, частоты и клинической значимости. Частоту в данном аспекте можно оценить объективно, так как есть возможность изучить статистические данные по результатам клинических исследований, а также данные системы «Фармаконадзор» о возникавших нежелательных побочных реакциях (далее НПР) и сделать соответствующие выводы. Клиническую значимость и длительность объективно оценить нельзя, так как отсутствуют шкалы стандартизации [2].

В ряде качественных методик используется несколько характеристик. Во-первых, это серьезность соотношения «польза-риск», которое бывает высокой, средней и низкой. Высокая серьезность предусматривает угрозу человеческой жизни, с возможностью летального исхода. Средняя серьезность приводит к утрате трудоспособности, низкая – доставляет неудобства. Вторая характеристика – длительность НПР, которая бывает постоянной, длящейся долгое время и кратковременной, в зависимости от предполагаемого эффекта от препарата. Третья характеристика – частота регистрации НПР в лечебных учреждениях: часто встречающиеся, периодически и редко проявляющиеся НПР. При оценке таких критериев принимается соответствующее решение [3].

Для объективной оценки «польза-риск» необходимо проанализировать большой объем информации. Все это обусловливает необходимость разработки стандартизованных методов оценки. К таким критериям относятся прозрачность, устойчивость модели, согласованность. Критерий прозрачности необходим для отслеживания логики принятия верного решения, исключения ошибок в постановке диагноза и последующей помощи пациенту. Устойчивость модели обеспечивает невозможность совершения ошибки, максимально учитывается вероятность возможного риска при принятии решений. Критерий согласованности исключает вероятность разногласий при наличии идентичных данных и критериев оценки.

Самый популярный метод оценки «польза-риск» – это метод «троек», который рассчитывается по формуле отношения шкалы пользы к сумме частот трех наиболее частых и трех наиболее серьезных нежелательных реакций, поделенных на 6, то есть отношение шкалы пользы

к шкале нежелательных побочных реакций. Для определения шкалы пользы также оценивается эффективность лекарственных препаратов. Она рассчитывается как произведение частоты излечения, серьезности заболевания и продолжительности болезни.

Согласно приказу Росздравнадзора от 2 августа 2018 года о порядке проведения мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов, даны следующие рекомендации по оценке пользы и риска [1]. В отношении пользы производится оценка таких аспектов, как клинически доказанная значимость, действенность и длительность положительного эффекта, исследование эффективности у пациентов, для которых недоступно альтернативное лечение, а также выраженность эффекта. В отношении риска рассматривается клинический эффект, например, то, насколько возможна обратимость нежелательных побочных реакции, их частота, уровень токсического эффекта. При результирующей оценке пользы и риска максимально учитываются положительные и отрицательные влияния, а также доказательная база с описанием воздействия на пациента.

Данные о медицинском препарате, которые аккумулируются в рамках стандартной процедуры фармаконадзора (сбора извещений, систематизации по препаратам/сериям, анализе), не предоставляют полной информации о возможном развитии нежелательных побочных реакций у пациентов, так как при этом не отмечаются все подробностей развития НПР. В то же время функционирующая в РФ система «Фармаконадзор» проводит регистрацию и предоставляет объективные сведения для исследований, определяющих частоту и тяжесть побочных реакций для оценки пользы и риска лекарств [4]. Одним из самых важных решений при выборе лекарственного препарата является его безопасность. Необходимым требованием к фармаконадзору в сфере обращения лекарственных средств для человека является систематизация методов оценки пользы и риска, стремление к созданию универсальной модели оценки, распознавание ранее неизученных побочных эффектов от применения лекарственных препаратов. Очень важно производить расчеты рисков и анализ проводимых исследований.

Таким образом, проблема состоит в том, что использование любого лекарственного средства, так или иначе, связано с риском. Для минимизации побочных реакций необходимо осуществлять ряд процедур, для того чтобы тот или иной препарат максимально положительно влиял на пациента. Благодаря усовершенствованию действующего законодательства в сфере обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации происходит усиление контроля над разработкой, регистрацией, произ-

водством и обращением лекарственных средств. В настоящее время при возникновении нежелательных побочных реакций с высокой серьезностью (летальный исход либо длительная/необратимая потеря трудоспособности) Росздравнадзор при проведении расследований требует от производителей лекарственных средств (либо владельцев Регистрационных удостоверений (далее РУ)), вызвавших данные реакции, проведения анализа соотношения «польза-риск». Производитель/владелец РУ имеет право доступа к информации системы «Фармаконадзор» о нежелательных побочных реакциях по своим препаратам. И таким образом имеет возможность аккумулировать объективную информацию о всех нежелательных побочных реакциях, которые отмечены в лечебных учреждениях страны, на определенный лекарственный препарат и даже на его отдельные серии. Проведя анализ, производитель имеет возможность самостоятельно оценить нежелательные побочные реакции и отнести их к индивидуальной непереносимости ограниченного количества пациентов, у которых они отмечались, либо пересмотреть соотношение «польза-риск» и проинформировать регуляторные органы (Росздравнадзор, Минздрав России) о таком изменении. Достоверно установить соотношение «польза-риск» в процессе проведения клинических испытаний весьма сложно, поскольку объем клинических испытаний всегда ограничен и измеряется сотнями пациентов, а применение препаратов в медицинской практике – это всегда многие тысячи пациентов. Именно система «Фармаконадзор» дает объективные и достоверные сведения о НПР за длительный период времени. И самое главное, дает возможность фармпроизводителям/владельцам РУ самостоятельно принимать решения о целесообразности поддержания регистрации того или иного лекарственного препарата, его производства и обращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Росздравнадзора от 02.08.2018 N 5072 "Об утверждении Порядка проведения мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов" // Режим доступа: http://www.pravo.gov.ru.

2. Казаков А.С., Затолочина К.Э., Романов Б.К., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю. Система управления рисками – важная часть Правил надлежащей практики фармаконадзора (ОУР) // Безопасность и риск фармакотерапии, 2016. – (1): 21-27.

3. Лепахин В.К., Романов Б.К., Никитина Т.Н., Снегирева И.И. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2012. – 2:19-20.

4. Лин А.А., Соколов Б.И., Орлов А.С. Фармацевтический рынок: сегмент клинических исследований лекарственных препаратов. Проблемы современной экономики, 2015; 12: 288-293.

5. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. Фармконадзор. – М.: Изд. ОКИ «Буки Веди», 2019. – С. 248.

АДАПТАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ К КОНКРЕТНЫМ УСЛОВИЯМ РАЗРАБОТКИ ТВЁРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ РУКОВОДСТВ ICH

Высоцкая А.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Исследованы современные системы управления качеством, проанализированы способы и предложены подходы для внедрения руководств ICH в подразделение разработки готовых лекарственных форм.

Ключевые слова: *руководства ICH, разработка, управление качеством.*

Цель фармацевтической разработки – создать обоснованный процесс производства, обеспечивающий надлежащее качество продукции, чтобы постоянно выпускать продукцию с заданными функциональными характеристиками. В соответствии с руководством ICH Q8 качество должно быть заложено в продукт при разработке и обеспечено при производстве [1]. Это означает, что существует тенденция к изменению мышления от реактивного подхода к проактивному.

Для осуществления фармацевтической разработки, оптимизации продукта или процесса, управления его качеством, могут быть использованы следующие подходы:

• «традиционный» («One variable at a time» -изменения одной переменной за раз), осуществляется путем изменения значения одного отдельного фактора за раз, пока дальнейшее улучшение не будет достигнуто;

• дизайн эксперимента (Design of experiment) – это подход, предполагающий построение тщательно отобранного набора экспериментов, в которых все соответствующие факторы изменяются одновременно [2];

• комбинированный, сочетающий в себе «традиционный» подход и применение Дизайна эксперимента.

Применение «традиционного» подхода не обязательно дает информацию об оптимуме. Это особенно верно, когда между факторами в системе существует взаимодействие. Такое взаимодействие может быть учтено в случае использования элементов дизайна эксперимента.

Предпочтительным является комбинированный подход к разработке, так как обладает гибкостью «традиционного» подхода и подчиняется основным принципам QbD (quality by design). В процессе изучения концепции QbD, была предложена следующая последовательность действий для организации процесса фармацевтической разработки:

1. Определение TPP (target product profile) – формата для краткого изложения программы разработки лекарств, описанного в терминах концепции инструкции по применению будущего препарата.

2. Определение QTPP (quality target product profile). То есть определение цели разработки на ранней стадии на основе имеющихся знаний и опыта, включая ретроспективные данные по аналогичным препаратам или свойств референтного лекарственного препарата.

3. На основании QTPP и оценки рисков происходит формирование pCQA (potential critical quality attributes) – потенциальных критических показателей качества лекарственного препарата. Обновленный и окончательный список CQA и диапазонов будет основан на неклинических испытаниях; клинические результаты фаз I, II и III; и аналитические возможности. Между тем, периодический анализ первоначальной оценки риска должен снижать оценки риска, так как в течение жизненного цикла продукта приобретается расширенная информация о продукте.

4. Определение потенциальных критических параметров процесса (pCPP – potential critical process parameters) с применением оценки рисков. Параметры процесса – это входные данные процесса, которыми можно напрямую управлять. Параметр процесса считается критическим, когда его изменчивость влияет на CQA, и, следовательно, должен контролироваться, чтобы гарантировать, что процесс производит продукт требуемого качества. В процессе разработки могут быть выделены контролируемые параметры процесса (KPP – key process parameters), изменчивость которых не влияет на CQA, но влияет на сам процесс производства, поэтому должен контролироваться и находиться в пределах соответствующего диапазона. В результате исследований могут быть определены NOR (normal operating range) и PAR (proven acceptable range) диапазоны для CPP и KPP [3]. Диапазон PAR шире, чем NOR. В случае попадания в данный диапазон требуется выполнить установленные действия с целью возврата процесса в рабочий диапазон, при этом на выходе качество продукта гарантировано.

5. Определение потенциальных критических показателей материалов (pCMA – potential critical material attributes) с применением оценки рисков. Под материалами понимается вспомогательные вещества, реагенты, растворители, технологические добавки, промежуточные продукты, материалы для упаковки и маркировки [3]. Несмотря на то, что подавляющее большинство вспомогательных веществ в препаратах являются фармакологически инертными, они могут оказывать сильное влияние на физические или физиологические свойства ГЛФ. Следовательно, понимание показателей материалов и потенциальной изменчивости выбранных вспомогательных веществ препарата очень важно. Систематическим способом получения понимания продукта является идентификация всех потенциальных критических показателей материалов (pCMA). Необходимо идентифицировать MA (material attributes) с высоким уровнем риска и потенциально критические, используя процесс оценки риска, основанный на научных знаниях и опыте разработки. Далее выбираются MA высокого риска и устанавливаются уровни или диапазоны для дальнейшего исследования на основании исследовательского опыта или данных референтного препарата.

6. Определение потенциальных критических показателей качества полупродуктов (pCQA полупродукта) с применением оценки рисков;

7. Оптимизация производства и рецептуры.

8. По совокупности данных осуществляется повторная оценка рисков с последующим обновлением CQA, CPP, CMA, CQA полупродукта.

9. Результатом разработки является стратегия контроля разработки. Стратегия контроля дает понимание, как все контроли и параметры процесса в совокупности обеспечивают уверенность в качестве продукта, описывает и регламентирует, как обеспечить заявленное качество продукта.

10. Стратегия контроля передается для изучения в подразделение производства, на которое предполагается дальнейший трансфер.

11. Далее предполагается непрерывный мониторинг и улучшение процесса производства продукта.

12. Сведения о научной разработке актуализируют по мере получения новых знаний на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата. То есть, важно понимать, что исследования по фармацевтической разработке следует продолжать и после регистрации препарата и вести в рамках фармацевтической системы качества. Данная последовательность действий применима для разработчиков АФС и ГЛФ.

Принятие QbD фармацевтическими компаниями переводит модель разработки лекарств с ретроспективного качества на перспективный научно-ориентированный подход. Предложенная последовательность действий позволит структурировать процесс разработки, сделает его «про-

зрачным» для внешних и внутренних аудитов и станет надежной основой для промышленного производства препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH, Q8(R2) Pharmaceutical Development (ICH, November 2009).
2. Haigney S. Quality by Design in Solid-Dosage Manufacturing. Pharmaceutical Technology, 2015; 39 (9):26–3.
3. Schlindwein S.W., Gibson M. Pharmaceutical Quality by Design: A Practical Approach, Wiley, 2018. P. 368.

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Галеева Ж.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье описывается процесс оценки рисков качества фармацевтического производства, используемые инструменты по управлению рисками и их контролю. Процесс управления рисками качества создан для обеспечения проактивного подхода к выявлению, оценке и контролю потенциальных рисков для качества, проводимых на фармацевтическом производстве на регулярной основе, а также для оценки рисков при принятии локальных решений, начале действия новых регуляторных требований, влияющих на качество лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *управление рисками, фармацевтическое производство, оценка рисков, проактивный подход.*

Управление рисками, связанными с качеством, является неотъемлемой частью эффективной системы менеджмента качества фармацевтического производства. Компании используют риск-ориентированный подход, который гарантирует, что процессы соответствуют требованиям системы менеджмента качества и локальным регуляторным требованиям [1].

Основополагающими являются следующие принципы управления рисками:

• оценка рисков должна быть направлена на защиту пациента;

• при оценке рисков необходимо использовать научный подход и знания;

• уровень усилий, затраченных на оценку, документирование и устранение рисков должен соответствовать уровню рисков;

• где применимо, принципы непрерывного улучшения системы менеджмента качества должны быть применимы.

Деятельность по управлению рисками качества осуществляют кросс-функциональной командой, которую возглавляет сотрудник отдела обеспечения качества. Кросс-функциональная команда включает экспертов в различных сферах. Для каждого процесса управления рисками определяются лица, имеющие необходимый опыт и знания, имеющие право принимать надлежащие и своевременные решения по управлению рисками качества.

Управление рисками качества требует совместной работы представителей, входящих в состав Комитета по качеству, а также других необходимых отделов для идентификации, оценки рисков и разработки CAPA (corrective action/preventive action) с ее последующим закрытием [1].

Управление рисками для качества на фармацевтическом производстве должно включать систематические процессы, предназначенные для координации, облегчения и совершенствования принятия научно-обоснованных решений в отношении рисков. Карты (схемы) процессов могут быть использованы для облегчения понимания, разъяснения и анализа сложных процессов и связанных с ними потенциальными рисками [2.] Возможные этапы, применяемые для планирования процесса управления рисками для качества на фармацевтическом производстве, могут включать следующее:

• определение проблемного и/или представляющего риск вопроса, включая соответствующие предположения, устанавливающие возможность риска;

• сбор исходной информации и/или данных о потенциальной опасности, вреде или влиянии на здоровье человека, которые имеют отношение к общей оценке рисков;

• выбор экспертов в группу (комитет), по общей оценке, рисков, назначение стартового совещания;

• определение лидера группы и необходимых ресурсов;

• проработка карт процессов (при необходимости) для целей определения рисков на каждом шаге процесса, визуализации шагов и их взаимосвязей и выявления критических шагов процесса.

Общая оценка рисков состоит из следующих этапов:

1. идентификация рисков;
2. анализ рисков;
3. оценка рисков.

Идентификация является описанием проблемы или аспектов риска на основании имеющихся данных и информации. Анализ риска – это предварительная оценка риска, связанная с идентификацией опасностей, процесс установления качественной и количественной связи между вероятностью происшествия и тяжестью потенциального вреда. Для некоторых инстру-

ментов управления рисками возможность определить опасность (способность к выявлению) также является фактором оценки риска. На основании анализа данных проводится оценка риска. Термин «оценка риска» («Risk evaluation») означает сравнение идентифицированного и проанализированного риска с установленными критериями приемлемости [5].

Далее кросс-функциональная команда (где необходимо) проводит оценку риска по следующим критериям: степень тяжести последствий, вероятность возникновения и возможность обнаружения. Рекомендованная шкала 1-3-5 (Низкий, Средний, Высокий).

Значение приоритетности риска (RPN), полученное путем умножения трех категорий, показывает финальное значение риска: низкий 1 – 24, средний 25-74, высокий 75-125 [4]. Для Высоких и средних рисков должна быть определена корневая причина и разработаны соответствующие предупреждающие и корректирующие действия. Разработка CAPA для низких рисков может не потребоваться.

Контроль рисков предполагает принятие решения по снижению и/или принятию рисков. Целью контроля рисков является снижение рисков до приемлемого уровня или его устранение. Количество приложенных для контроля рисков усилий должно быть пропорционально критичности рисков. Для понимания оптимального уровня рисков лица, ответственные за принятие решения, могут использовать разные процессы, в том числе анализ баланса «выгода-затраты». Снижение рисков сосредоточено на процессах уменьшения или устранения рисков для качества при превышении установленного (приемлемого) уровня. Снижение рисков может включать меры, предпринимаемые для уменьшения тяжести и вероятности вреда. CAPA должна содержать описание действия, ответственного за выполнение и срок. Как часть стратегии контроля рисков могут использоваться процессы, улучшающие способность к выявлению опасности и рисков для качества. Внедрение мероприятий по снижению рисков может приводить к выявлению новых рисков в систему или к возрастанию критичности других существующих рисков. Таким образом, после внедрения процесса снижения рисков рекомендовано периодически пересматривать общую оценку рисков для установления и оценки какого-либо возможного изменения рисков. Рекомендовано определить, какого уровня риска предполагается достичь, чтобы проверить эффективность после окончания запланированных действий [3].

Принятие рисков – это управленческое решение. Принятие рисков может быть официальным решением принять окончательные риски или может быть пассивным решением, если окончательные риски не установлены. Некоторые виды вреда не могут быть полностью устранены даже с использованием лучших практик управления рисками для качества. В таких случаях может быть принято решение о признании примененной

стратегии управления рисками подходящей, а также о том, что риски для качества снижены до установленного (приемлемого) уровня. Такой приемлемый уровень будет зависеть от многих параметров и должен быть определен в каждом отдельном случае и утвержден соответствующим руководством высшего уровня [3].

Выводы. Таким образом, управление рисками должно быть постоянно действующей частью процесса управления качеством на фармацевтическом производстве. Риски в системе менеджмента качества должны формально пересматриваться не реже 1 раза в год. Кроме того, пересмотр может быть осуществлен после отзывов, критических/ значительных замечаний аудитов и инспекций. Результаты оценки рисков следует пересматривать с учетом новых знаний и опыта. Целью является проверка эффективности проведенных действий, выявление новых рисков, пересмотр критичности рисков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хамид Молах А., Лонг М., Бейсмен Г.С. Управление рисками в фармацевтическом производстве. – М.: ВИАЛЕК, 2014. – С. 15-123.

2. Управление рисками для качества «Quality Risk Management ICH Q9» / Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа: https://www.ich.org (дата обращения: 19.10.2019).

3. Управление рисками для качества «Quality Risk Management ICH Q10» / Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа: https://www.ich.org (дата обращения: 19.10.2019).

4. WHO guidelines on quality risk management/ Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа: https://www.who.int (дата обращения: 19.10.2019).

5. ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011 Менеджмент риска. Методы оценки риска.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ВЫДЕЛЕНИЯ КУМАРИНОВ ИЗ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ

Гасанов Т.Н., Ароян М.В., Каухова И.Е.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Разработана технология выделения кумаринов из природных источников. Предложен способ выделения и очистки кумарина из смеси кумаринов с близкими физико-химическими свойствами.

Ключевые слова: *донник лекарственный, выделение кумаринов и их производных, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, УЗ-экстракция.*

В последние годы широкое применение в различных областях биотехнологии, медицины, пищевой и косметической промышленности находят биологически активные соединения, выделенные из лекарственного растительного сырья. Природные кумарины являются основой для многих лекарственных препаратов и биологически активных добавок, привлекают внимание разработчиков новых лекарственных препаратов [1].

Производные кумарина имеют важное практическое значение. Основные области их приложения – химия, биология, медицина, нанотехнологии. Кумариновые структуры являются ключевыми фрагментами многих природных и синтетических биологически активных соединений [2]. Производные кумарина обладают свойствами антибиотиков и антикоагулянтов, например, дикумарол и варфарин. Кумарины природного происхождения 8-метоксипсорален и новобицин используются при лечении некоторых форм рака и бактериальных инфекций. Замещенные кумарины представляют интерес для получения комплексообразователей, ингибиторов коррозии, используются в парфюмерии и косметологии, производстве ароматизаторов, а также для наработок в области поиска новых лекарственных средств [3]. Поэтому представляло интересным разработать технологию выделения кумаринов из лекарственного растительного сырья донника лекарственного.

Донник лекарственный Melilotus officinalis. – травянистый представитель семейства Бобовые (лат. Fabaceae), распространен по всей территории европейской части страны, кроме северных и северо-восточных районов, на Кавказе, в Западной Сибири и Средней Азии [4].

Трава донника лекарственного содержит кумарин (до 0,9%), кумаровую (кумариновая) кислоту, лактон оксикумариновой кислоты 0,4-0,8% (максимальное его количество обнаружено в цветках), галактикозид мелилотозида, расщепляющийся при гидролизе на 0-кумариновую кислоту и глюкозу, дикумарол, дигидрокумарин, мелилотин (3,4-дигидрокумарин), мелилотовую кислоту, гликозид мелилотозид, сапонины, дубильные вещества, флавоноиды, производные пурина, жироподобные вещества (до 4,3%), белки, крахмал, эфирное масло (прежде всего в цветках), витамины (аскорбиновая кислота, токоферол, каротин). Из свежей травы донника лекарственного выделен гликозид кумариген, из которого при сушке образуются кумарин и производные пурина, белок (до 17%), тироподобные вещества (до 4,5%), эфирные масла (около 0,01%) и флавоноиды (2,03%).

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали партии травы донника лекарственного, заготовленные в соответствии с требованиями фармакопеи. В результате входного контроля сырья было установлено, что партии сырья соответствуют по показателям качества требованиям ГФ 14 изд. [4,5]. Для выделения кумаринов из растительного сырья в качестве экстрагентов, растворителей были взяты водно-спиртовая смесь (70 %) и петролейный эфир. Экстракцию проводили в ультразвуковой бане при нагревании до 55°С и в течение 30 минут. Процесс выделения проводили в несколько стадий:

1. Экстракцией лекарственного растительного сырья (ЛРС) органическим растворителем (смесью этанол-вода с 70 % спирта) получают сумму кумаринов и сопутствующих веществ.

2. Водно-спиртовой слой отделяют, отработанное сырьё переносят в колбу.

3 Выпариванием водно-спиртового слоя получают концентрат кумаринов, которой обрабатывают 50-100 мл петролейным эфиром.

4. Полученное эфирное извлечение обрабатывают 0,5% водным раствором КОН для очистки извлечения от фенолов.

5. Далее извлечение обрабатывают 10% спиртовым раствором КОН. Происходит разрыв лактонного кольца и образуются кумарины, которые переходят в водный слой. А в органическом растворителе остаются балластные вещества (смолы, стерины, спирты),} органическую фазу отделяют.

6. Водно-щелочной слой подкисляют разбавленной 0,1 М HCl. Происходит замыкание лактонного кольца, образуются кумарины, которые экстрагируют органическим растворителем (петролейным эфиром).

7. Органический слой отгоняют – получают сумму кумаринов, которую очищают и разделяют с помощью тонкослойной хроматографии.

Результаты. В процессе работы по предлагаемой технологии было выделена смесь кумаринов и идентифицирован кумарин методами ТСХ и УФ-спектроскопии. Спектр снимали на приборе Shimadzu UV-mini 1240.

Проводилось подтверждение присутствия кумарина в пробе с помощью анализа на ТСХ пластинке Сорбфил. Было обнаружена флуоресценция пятен стандарта и выделенного кумарина в УФ-приборе ЛенХром УФО-кабинет 254-365. Пластинку проявляли под раствором йода, с дальнейшем высушиванием. По схожим значения Rf стандарта кумарина и выделенного подтверждаем его присутствие в эфирном извлечении.

Заключение. В ходе проделанной работы предложена технология выделения из травы донника лекарственного очищенной суммы кумаринов. Выход кумарина по предлагаемой технологии составил от 35 до 73%.

Методами ТСХ и УФ-спектроскопии установлено наличие кумаринов в очищенном экстракте, идентифицирован кумарин с количественном содержанием до 7,2 мг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh, H. Rational Approaches, Design Strategies, Structure Activity Relationship and Mechanistic Insights for Therapeutic Coumarin Hybrids/ Singh, H., Vir Singh, J., Bhagat, K., Kaur Gulati, H., Sanduja, M., Kumar, N. Sharma //Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2019. – V 27: 3477-3510.

2. Diederich, M. F. Natural dimers of coumarin, chalcones, and resveratrol and the link between structure and pharmacology/ Diederich, M. F //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – V 182: 111637.

3. Ibrar, A. Developing hybrid molecule therapeutics for diverse enzyme inhibitory action: Active role of coumarin-based structural leads in drug discovery/ Ibrar, A., Shehzadi, S. A., Saeed, F., & Khan, I.// Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2018. – V 26: 3731-3762.

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

5. Aroyan M.V., I. E. Kaukhova, K. A. Gor'kaya, A. A. Kurmanova. Determination of merchandising parameters of melilotus officinalis crude sample// Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2018; 16:12–12.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ

Голубев А.Н., Сорокин В.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Разработан план эксперимента для определения состава лекарственного препарата на основе очищенного экстракта клевера лугового травы.

***Ключевые слова**: планирование эксперимента, клевер луговой трава, quality by design.*

Разработка лекарственных препаратов очень сложный и длительный процесс. Получая новый лекарственный препарат необходимо учитывать множество различных факторов, влияющих на конечный продукт. Для облегчения работы используются различные технические средства,

одним из таких средств являются статистические программы, позволяющие облегчать процесс разработки. В данных программах существует инструмент – планирование эксперимента, помогающий исследователю оценивать влияние различных факторов (состав, технологические параметры, условия окружающей среды) на создаваемый лекарственный препарат. Так же планирование эксперимента позволяет внедрять в разработку основные принципы концепции Quality by design (качество через разработку), что является полезным при дальнейшем жизненном цикле препарата [1].

В качестве объекта исследования используются таблетки с очищенным экстрактом клевера лугового травы, который был выбран в качестве основного компонента. Лекарственные вещества, входящие в состав экстракта обладают комплексным действием на организм (ранозаживляющее действие, укрепление иммунитета, очистка организма от шлаков и токсинов, снижение уровня холестерина). Для придания необходимых органолептических и технологических свойств используются различные вспомогательные вещества. Компоненты, используемые нами при разработке состава таблеток, приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Вспомогательные вещества [2]

№ п/п	Наименование	Назначение
1	Лактоза	Наполнитель, придает таблетке массу, является не фармакологически активным в организме
2	Кальция фосфат	наполнитель, придает таблетке прочность, за счет свойств связывает компоненты
3	Крахмал кукурузный	Разрыхлитель, позволяет таблетке распадаться при попадании в организм
4	Микрокристаллическая целлюлоза	Сочетает в себе свойства разрыхлителя (за счет набухающих свойств и связывающего вещества (за счет пористости и пластичности)

Для создания плана эксперимента использовали статистический программный пакет JMP. Основной задачей работы является определение оптимального компонентного состава таблетки для обеспечения ее действия и соответствия показателям качества для таблеток. Для выполнения этой задачи необходимо использовать специальный план эксперимента – Mixture Design (дизайн смеси) [3]. Для его создания необходимо определиться с границами содержания каждого компонента, нами определены следующие границы для таблетки массой 0,5 г:

1) экстракт клевера лугового травы – 50 мг;

2) лактоза от 0,25 до 0,425 мг;

3) микрокристаллическая целлюлоза от 0,0329 до 0,1895 мг;

4) крахмал кукурузный от 0,015 до 0,065 мг;

5) Кальция фосфат от 0,017 до 0,0667 мг.

После определения границ изменения содержания компонентов выбраны отклики, то есть показатели, на которые оказывает влияние состав лекарственного препарата.

В качестве откликов, характеризующих качество таблеток использовали следующие:

1. распадаемость в соответствии с ОФС.1.4.2.00013.15 «Распадаемость таблеток и капсул»;

2. прочность на раздавливание в соответствии с ОФС.1.4.2.00011.15 «Прочность таблеток на раздавливании»;

3. прочность на истирание в соответствии с ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость» [4].

После ввода переменных (компонентов таблетки) и откликов (показателей качества) определена схема, по которой построен план эксперимента. Так как содержание каждого компонента в таблетке имеет ограничения, оптимальным будет план «Extreme Vertices» (план крайних точек) [5].

В данном случае в качестве точек для экспериментов определяются тетраэдром, вершинами которого являются установленные границы для каждого из компонента. Точки внутри тетраэдра, на его поверхности и вершинах являются экспериментальными точками и будут использоваться в качестве контрольных в проводимых испытаниях [3].

Для выполнения действий предложен следующий алгоритм:

1. На верхней панели выбрать DOE > Classical > Mixture Design.

2. В разделе Responses ввести необходимые отклики, для добавления новых полей выбрать Add Responses.

3. В поле Factors ввести переменные (компоненты состава) в столбцы Values ввести соответственно нижнюю и верхнюю границу содержания каждого компонента.

4. В окне Specify Factors выбрать Continue, в списке выбрать Extreme Vertices (поле degree изменять не рекомендуется, так как это может привести к статистической ошибке при проведении опытов и дальнейшем анализе данных).

Полученный план эксперимента представлен на рисунке 1.

	Лактоза	Крахмал кукурузный	Кальция фосфат	МКЦ	Распадаемость	Прочность на раздавливание	Прочность на истирание
1	0,764	0,039	0,093	0,104	•	•	•
2	0,6905	0,039	0,043	0,2275	•	•	•
3	0,714	0,039	0,143	0,104	•	•	•
4	0,664	0,089	0,143	0,104	•	•	•
5	0,6655	0,089	0,043	0,2025	•	•	•
6	0,764	0,089	0,043	0,104	•	•	•
7	0,567	0,139	0,043	0,251	•	•	•
8	0,714	0,089	0,093	0,104	•	•	•
9	0,567	0,089	0,143	0,201	•	•	•
10	0,664	0,139	0,093	0,104	•	•	•
11	0,567	0,089	0,093	0,251	•	•	•
12	0,6405	0,139	0,043	0,1775	•	•	•
13	0,6155	0,139	0,093	0,1525	•	•	•
14	0,5905	0,139	0,143	0,1275	•	•	•
15	0,814	0,039	0,043	0,104	•	•	•
16	0,567	0,039	0,143	0,251	•	•	•
17	0,567	0,139	0,143	0,151	•	•	•
18	0,567	0,039	0,043	0,351	•	•	•
19	0,567	0,039	0,093	0,301	•	•	•
20	0,6405	0,039	0,143	0,1775	•	•	•
21	0,6155	0,089	0,143	0,1525	•	•	•
22	0,6655	0,039	0,093	0,2025	•	•	•
23	0,614	0,139	0,143	0,104	•	•	•
24	0,714	0,139	0,043	0,104	•	•	•
25	0,567	0,089	0,043	0,301	•	•	•
26	0,567	0,139	0,093	0,201	•	•	•

Рисунок 1. Скриншот плана эксперимента из программы JMP

Таким образом в рамках работы был составлен план эксперимента для разработки состава таблеток. Он предполагает получение 26 экспериментальных партий таблеток, после анализа которых, будет определен оптимальный состав таблеток с экстрактом клевера очищенного травы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beg Sarwar, Md Saquib Hasnain, Pharmaceutical Quality by design Principles and applications. – Academic Press, 2019. – 432 p.

2. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства.Т.1 – М.: Издательство БИНОМ, 2012. – 328 с.

3. Snee Ronald, Roger Hoerl.. Strategies for Formulations Development: A Step-by-Step Guide –Using JMP. Cary, NC: SAS Institute Inc., 2016.

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

5. SAS Institute Inc. 2016. JMP 13 Design of Experiments Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПАСТИЛКИ: ПОНЯТИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Гундорина А.Д., Криштанова Н.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Пастилки – современная лекарственная форма с широким спектром применения. Под термином «пастилки» понимают различные варианты формы по цели и пути применения.

Ключевые слова: *пастилки, государственная фармакопея, контроль качества.*

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке присутствуют различные средства в форме пастилок. Это и лекарственные средства, и биологически-активные добавки (БАД) к пище. Однако нет единообразного понимания формы – пастилки.

В качестве действующего вещества в пастилки вводят различные растительные компоненты (эфирные масла, сухие экстракты, плоды и ягоды), продукты жизнедеятельности пчел, например, мед, а также фармацевтические субстанции – кодеин, декстрометорфан, носкапин, дифенилгидрамин, бензидамид и их соли, витамины С и группы В, микроэлементы и минералы [1, 2].

Для лечения инфекционно – воспалительных заболеваний полости рта и горла в качестве отхаркивающих и антисептических средств применяют растительные пастилки (Доктор Мом (Юник Фармасьютикал Лабораториз»), Горпилс (Джепак), Аджисепт (Agio Pharmaceuticals), Неотрависил (Lozen Pharma Pvt. Ltd.), Септолете (КРКА)). Их необходимо рассасывать, что сближает их с леденцами. Также в аптечном ассортименте присутствуют пастилки – карамели с натуральным соком и витаминами – Натурино.

В виде БАДов на рынке представлено множество жевательных пастилок, содержащих комплекс поливитаминов для детей: Супрадин Кидс (Bayer) мишки/рыбки, Бэби Формула кальций/спокойствие мишки (Эвалар), Дюфа мишки (Эбботт), Ортомоль (Orthomol pharmazeutische Vertriebs GmbH); для взрослых – Нау Фудс, Цинка пиколинат (Солгар).

Применение лекарственной формы пастилки позволяет доставить необходимые лекарственные вещества непосредственно в кровь, что в свою очередь не только ускоряет появление лечебного эффекта и увеличивает биодоступность, но и позволяет применять лекарственные вещества в меньшей дозе. Пастилки могут содержать и иные фарма-

цевтические субстанции, которые будут всасываться в желудке или кишечнике.

Следует отметить, что достоинствами пастилок являются приятный вкус, поскольку предусмотрена маскировка горького вкуса многих субстанций корригентами и ароматизаторами; форма и консистенция, которые повышают приверженность особенно детей и подростков; возможность индивидуального дозирования количества лекарственных веществ в пастилках; при рассасывании пастилки благодаря слюне переходят в эмульсию или суспензию, в которой биологически активное вещество находится в тонко распределенной форме, и в таком виде пребывает в ротовой полости и попадает желудок; простота технологии и введения фармацевтических субстанций; пастилки удобны также для повсеместного применения, поскольку не требуют запивания водой, каких-либо приспособлений для доставки лекарственного вещества в организм и стерильных условий. Недостатком пастилок является невозможность использования больными с сахарным диабетом, поскольку в состав большинства пастилок входит сахар (но можно заменить сахар на заменители).

В составе пастилок необходимо присутствие вспомогательных веществ:

• для поддержания постоянной формы: желатин, агар-агар, камедь, крахмал, пектины, природные загустители – гидроколлоиды (гуммиарабик, трагакант), водорастворимые или природные полимеры из каучуков, альгинатов, каррагена, содержащие полидиметилоксаны;

• корриггенты запаха: ментол, натуральные ароматизаторы;

• корригенты вкуса: сорбит, ксилит, маннитол, сахарная пудра, корица, ванилин, лимонная кислота, сироп глюкозы [3].

Действующая Государственная Фармакопея Российской Федерации дает следующее определение пастилок – твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой упруго – пластичную основу с равномерно распределенным в ней действующим веществом / веществами, предназначенная для рассасывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке [4].

В литературе имеются сведения по различным путям применения:

• пастилки для разжевывания;

• пастилки для рассасывания;

• пастилки для прикрепления к нёбу;

• трансбуккальные пастилки;

• вспененные пастилки (такие пастилки растворяются или распадаются в водной среде для высвобождения лекарственного вещества в полости тела) [5];

• гумми-пастилки (твердые растворы).

Таким образом, под термином «пастилки» понимают различные варианты формы по цели и пути применения, что приводит к разночтениям в требованиях к их технологии и контролю качества. Государственная фармакопея акцентируется на пастилках для рассасывания и действующее вещество должно оказывать только местное действие в ротовой полости. На наш взгляд, необходимо расширить понятие «пастилки» и конкретизировать требования к пастилкам жевательным, т.к. они представляют собой иную форму по сути, а соответственно, должны иметь особенности контроля их качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Композиции, создающие ощущение, и системы их доставки: пат. № 2350091, Россия, 2009 / Лаккис Д., Петтигру С. – Дата регистрации: 10.08.2005. – № заявки: 2007108793/13.

2. Калинин Д.А., Лабутина С.В., Соколова А.В. Разработка оптимального состава и технологии пастилок для рассасывания из лекарственного растительного сырья // Материалы 63-й всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием Молодежь, наука, медицина, 2017. – С. 656-657.

3. Технология лекарств промышленного производства: учебник; перевод с укр. / В. И. Чуешов [и др.]. – Винница: Нова Книга, 2014. – 696 с.

4. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – 14 изд., М., 2018.

5. Крумме М. Вспененная пастилка, содержащая привитой сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля. – Патент на изобретение. – № патента: 2437648. – Россия, 2011. – Дата регистрации: 04.12.2006. – № заявки: 2008124311/15.

ВЫДЕЛЕНИЕ МАКРОЛИДНОГО АНТИБИОТИКА ИМБРИЦИНА ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ STREPTOMYCES IMBRICATUS

Гусев А.В., Котова Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведена оптимизация процесса выделения макролидного неполиенового антибиотика имбрицина из культуральной жидкости Str. imbricatus методом твердофазной экстракции.

Ключевые слова: *неполиеновые антибиотики, имбрицин, твердофазная экстракция, Str. imbricatus.*

Главной задачей агропромышленного комплекса РФ является обеспечение населения в соответствии с нормами качественными, биологически полноценными продуктами питания растительного и животного происхождения. С помощью микробиологических методов в целях повышения фитосанитарной стабилизации агросистем создаются и изучаются новые средства защиты растений, в частности, антибиотиков немедицинского назначения, позволяющих повысить урожайность. Одним из таких препаратов является неполиеновый макролидный противогрибковый антибиотик имбрицин, являющийся объектом исследования данной работы.

По данным элементного анализа [2] имбрицин, вероятно, имеет эмпирическую формулу $C_{57}H_{103}N_3O_{20}$ и является антибиотиком необычной структуры, так как содержит в своей молекуле гаунидиновую кислоту.

В работах Сухаревич [2] и Медведевой с сотруд. [3] изложены результаты исследования механизма ингибирующего действия имбрицина на микромицеты. Оно заключается в увеличении проницаемости клеточных мембран грибов, вследствие чего из клеток удаляются жизненно важные метаболиты.

Имбрицин характеризуется высокой активностью и низкой токсичностью и в настоящее время используется в сельском хозяйстве при обработке семян хлопчатника для предотвращения заболеваний их корневой гнилью, вилтом и др [4]. В лаборатории Всероссийского института защиты растений (ВИЗР) показана высокая антагонистическая активность антибиотика в отношении бактерий – возбудителей опасных заболеваний растений.

Исследованиями последних лет [3] установлено, что имбрицин является эффективным биоцидом для борьбы с микоповреждениями бумаги и превосходит многие вещества, используемые для этих целей, по эффективности и отсутствию негативного действия на свойства бумаги и др.

Учитывая вышеуказанные свойства имбрицина и возрастающую потребность в препарате такого действия, можно предположить, что области его применения в будущем могут быть значительно расширены.

Экспериментальная часть. Ферментацию культуры продуцента проводили в колбах Эрленмейера №135 (оптимизированной). Культивирование продолжалось в течение 96 часов при температуре 27±1°С и постоянном перемешивании (на качалке при 220 мин-1).

Имбрицин является внутримицелиальным антибиотиком.

Первым этапом выделения антибиотика являлось отделение мицелия, содержащего целевой продукт, от нативного раствора. Так как куль-

туральная жидкость имеет очень высокое сопротивление фильтрации, проводились исследования по ее предварительной обработке (тепловая коагуляция, кислотная коагуляция, обработка полиэлектролитом), однако значительно понизить общее сопротивление не удалось. Поэтому отделение проводилось на центрифуге при 8000 об/мин.

Для оптимизации процесса экстрагирования осуществляется подбор таких условий его проведения, при которых выход целевого продукта будет максимальным. В качестве подбираемых параметров были выбраны: экстрагент и его концентрация, соотношение фаз и длительность проведения процесса.

При выборе экстрагента были подобраны следующие растворители: изопропиловый спирт, этиловый спирт, диметилформамид (ДМФА) и ацетон в различных концентрациях. Экстрагирование осуществлялось при непрерывном встряхивании на шейкере (300 мин$^{-1}$).

Определеине содержания имбрицина в экстракте проводили спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-2000, измеряя величины оптических плотностей растворов экстрактов в этиловом спирте при двух длинах волн: 240 и 270 нм. Раствором сравнения выступал 96% этиловый спирт.

Содержание антибиотика рассчитывали по формуле:

$$A = (Д_{240} – Д_{270}) \cdot 67,5 \cdot P_1 \cdot P_2,$$

где А – содержание антибиотика в экстракте, мкг/мл;

$Д_{240}$ – оптическая плотность спиртового раствора при длине волны 240 нм;

$Д_{270}$ – оптическая плотность спиртового раствора при длине волны 270 нм;

P_1 – разведение пробы при экстрагировании;

P_2 – разведение экстракта.

67,5 – коэффициент пропорциональности, рассчитанный методом наименьших квадратов зависимости между результатами спектрофотометрического и биологического анализов исследуемой пробы.

В ходе экспериментов было установлено, что содержание имбрицина в экстракте зависит от выбора растворителя и его концентрации. На рисунке 1 представлена зависимость содержания антибиотика в экстракте от вида используемого экстрагента.

Показано, что наиболее эффективным экстрагентом из исследованных является изопропиловый спирт. Причем среди растворов изопропилового спирта различных концентраций наиболее высокое содержание антибиотика обнаружено в 80% растворе.



Рисунок 1. Зависимость содержания антибиотика в экстракте от вида используемого экстрагента

При проведении исследований по подбору оптимального соотношения фаз использовались следующие: 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5. Обнаружено, что максимальный выход антибиотика наблюдается при соотношении фаз 1:3.

Также изучалась кинетика экстракции при времени 15, 30, 45 и 60 минут. Было установлено, что оптимальная продолжительность процесса составляет 30 минут, так как дальнейшее увеличение времени не оказывает существенного влияния на выход целевого продукта.

Таким образом, при проведении процесса экстракции при оптимальных условиях выход составил 65%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оноприенко В.В., Карапетян М.Г., Гладкова Л.Н. Изучение химии имбрицина: отчет о НИР. – М.: Ин-т биоорганической химии им. Шемякина АН СССР; 1979 – С.1-8.

2. Сухаревич М.Э. Регуляция биосинтеза имбрицина и механизм его действия на грибы: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.23 – СПб.; 1997; 156.

3. Медведева Н.Г. Гоголушко Н.Б., Сухаревич М.Э., Рыбальченко О.В., Яковлева Е.П. Влияние имбрицина на рост и ультраструктуру клеточной поверхности микромицетов. Микология и фитопатология, 1996; 30 (1): 17-21.

4. Шенин Ю.Д,, Белахов, В.В., Рожкова Н.Г. Фунгицидная активность имбрицина и его солей. Антибиотики и химиотерапия, 1996; 41 (6): 18-22.

ТРЕХМЕРНАЯ ПЕЧАТЬ КАК СПОСОБ СОЗДАНИЯ МНОГОСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК

Гусев К.А., Самбурская М.В., Терентьева О.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрен метод трёхмерной печати в качестве альтернативного способа производства многослойных твёрдых лекарственных форм, содержащих несовместимые фармацевтические субстанции.

Ключевые слова: *3D печать, аддитивные технологии, твёрдые лекарственные формы, таблетки, несовместимость.*

Российский фармацевтический рынок активно развивается в последнее десятилетие. В качестве приоритетной задачи было поставлено обеспечение населения лекарственными препаратами (ЛП) высокого качества в необходимом количестве и по доступной цене.

Лекарственные средства (ЛС) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний занимают важное место среди отечественных ЛП. Одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ). Это связано с широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления), а также с тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт головного мозга, которые приводят к инвалидизации населения или смерти.

Наличие у пациентов нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и безопасность монотерапии гипотензивными ЛП обуславливают необходимость применения комбинации ЛС [1]. Наиболее предпочтительными являются комбинации препаратов в одной таблетке. Поэтому задача создания ЛП, удобных в применении, а главное – эффективных, является актуальной.

На данный момент на территории Российской Федерации зарегистрировано 133 наименования комбинированных гипотензивных ЛП, 75% из них зарегистрированы зарубежными компаниями. Однако их относительно высокая стоимость не позволяет врачам повсеместно назначать такие препараты пациентам. Разработка экономически доступных отечественных ЛП существующих комбинаций, а также вывод на рынок новых комбинаций, для лечения АГ является актуальной задачей и современным перспективным направлением развития фармацевтической отрасли.

До настоящего времени в государственных реестрах Российской Федерации, Республики Беларусь, Украины и Казахстана не зарегистрирован препарат, содержащий в своем составе рамиприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) и лерканидипин (блокатор кальциевых каналов). В патентной литературе (как зарубежной, так и отечественной) нет описания композиций на основе данных субстанций. Отсутствие данных по наличию фиксированной комбинации заявленных действующих веществ, по-видимому, связано со сложностью в изготовлении такого продукта, так как согласно литературным источникам, лучшую стабильность рамиприл и лерканидипин проявляют в средах с различной кислотностью. Таким образом, существует необходимость в разработке двухкомпонентного ЛП, содержащего несовместимые активные фармацевтические субстанции [2].

После приёма внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Приём пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом, в печени путём гидролиза), в результате которого образуется его единственный активный метаболит – рамиприлат.

Лерканидипин полностью всасывается после приема внутрь. C_{max} в плазме крови достигается через 1,5–3 ч и составляет (3,3±2,09) и (7,66±5,9) нг/мл после приема 10 и 20 мг лерканидипина соответственно.

Совместное нахождение рамиприла и лерканидипина в любых видах полупродуктов, значительно влияет на появление примесей, которые повышают токсичность и снижают безопасность данного комбинированного ЛП.

На данный момент существует технология двухкомпонентных таблеток рамиприл и лерканидипин, которая позволяет решить проблему возникновения побочных продуктов, основанная на последовательном прессовании слое, содержащих субстанции, на двухроторном таблетпрессе. Для каждого действующего вещества используется соответствующий состав таблетируемой массы, который обеспечивает необходимую кинетику высвобождения каждого действующего вещества [2]. Однако, для получения двухслойных таблеток данной технологией необходимо уникальное оборудование, что делает ее дорогостоящей и сложной в исполнении. Кроме того, необходимо контролировать и учитывать адгезию между слоями, которая может влиять на прочность таблеток.

В качестве альтернативной технологии получения двухслойных таблеток был предложен способ трёхмерной печати методом послойного наплавления (FDM-печать). Данная технология позволяет работать одновременно с 2-3 различными материалами или составами в зависимости от конструкции принтера.

Для печати методом послойного наплавления необходимо предварительно разработать состав и технологию нитей различного состава с рамиприлом и лерканидипином. Нити получают методом экструзии горячего расплава. Экструдат в виде нити, содержащий действующее вещество, подаётся в печатную головку принтера, где расплавляется и продавливается через сопло на поверхность рабочего стола или на предыдущие, уже напечатанные слои, создавая трехмерный объект. После того, как одно сопло напечатает первую половину таблетки, второе сопло допечатает оставшуюся половину таблетки, в результате таких операций будет получена двухслойная таблетка, содержащая два действующих вещества в разных слоях. Изменяя состав нитей, содержащих фармацевтические субстанции, можно менять кинетику высвобождения рамиприла и лерканидипина, достигая максимального терапевтического эффекта.

В результате реализации данного подхода может быть разработана технология получения двухслойных таблеток, содержащих несовместимые субстанции. Предлагаемый способ получения таблеток предусматривает масштабирование процесса или модификацию технологии под промышленное производство без заметного увеличения себестоимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mancia G., G. De Backer, Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. Guidelines for the Management of Arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial hypertension of the European society of hypertension (Esh) and of the European society of Cardiology (EsC). J. hypertens, 2007; 25:1105-1187

2. Шадрин, А.А. Разработка двухкомпонентных таблеток, содержащих несовместимые фармацевтические субстанции: диссертация канд. фарм. наук: 14.04.01 / Шадрин Алексей Анатольевич – СПб, 2019. – 217 с.

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К БИЗНЕС-ПЛАНИРОВАНИЮ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Дармина М.А., Екшикеев Т.К.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Системный подход является основополагающим подходом к описанию и исследованию структуры бизнес-планирования инновационной деятельности фармацевтического предприятия.

Ключевые слова: *системный подход, фармацевтическая промышленность, инновационная деятельность, бизнес-планирование.*

Введение. Системный подход к бизнес-планированию инновационной деятельности на фармацевтическом предприятии необходим для упорядочения и получения достоверной информации. Основная суть системного подхода заключается в комплексном исследовании всех составных элементов, компонентов и взаимосвязей процесса планирования разработки, реализации и финансирования при создании инноваций на фармацевтическом производстве. Поэтому главным преимуществом системного подхода является возможность рассматривать сложные объекты, явления и процессы во взаимосвязи составляющих их элементов, изучении этих элементов в отдельности и во взаимовлиянии друг с другом.

Цель исследования: перечислить основные аспекты системного подхода к бизнес-планированию инновационной деятельности на фармацевтическом предприятии; рассмотреть подсистемы внутри системного подхода и их основное предназначение; а также выделить особенности присущие фармацевтической промышленности, которые необходимо учитывать при использовании системного подхода к бизнес-планированию инновационной деятельности.

Основной метод исследования при написании статьи – изучение теоретического материала по данной теме, а именно научных статей и диссертаций, а также практический опыт работы на фармацевтическом предприятии.

Согласно целям исследования, используя системный подход к бизнес планированию инновационной деятельности на фармацевтическом предприятии можно:

- подробно исследовать инновационную деятельность и основные её особенности. А именно капиталоемкость, долговременность, рискованность, наукоемкость;
- учесть внешние воздействия и внутренние изменения, характеризуемые скачкообразными тенденциями в течение всего жизненного цикла инноваций;
- обеспечить целенаправленность процесса планирования инновационной деятельности для достижения и реализации главных целей фармацевтического предприятия в условиях развития инновационной составляющей;
- обеспечить взаимосвязь выполняемых функций, задач и участников процесса планирования инновационной деятельности с достижением поставленной цели.

Таким образом, системный подход представляет собой ряд исследований, при которых планирование инновационной деятельности выступает как сложная открытая система, состоящая из подсистем более низкого

порядка, функционирующая по принципу «черного ящика», имеющего вход, выход и процесс в системе. [1] Таким образом, в рамках системного подхода бизнес-планирование инновационной деятельности можно представить, как систему управляемой и управляющей подсистем, модель функционирования которой представлена на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, в состав управляющей подсистемы, отвечающей за субъект управления в рамках системного подхода бизнес-планирования инновационной деятельности, входят ресурсная, обеспечивающая, функциональная, реализующая системы. [1]

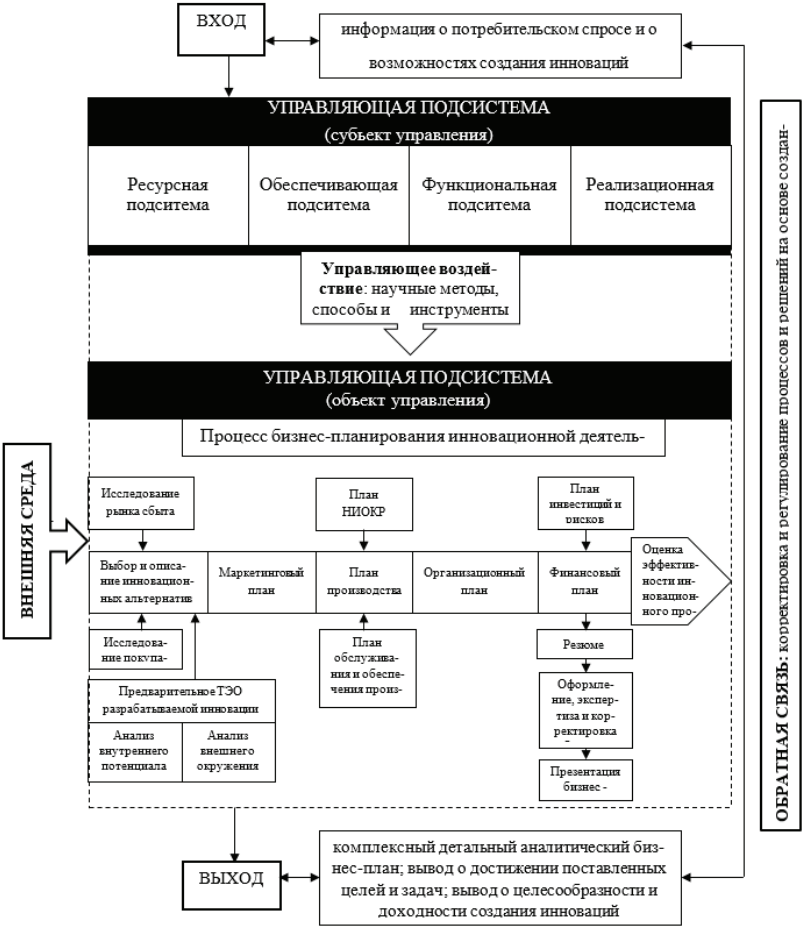


Рисунок 1. Структурная модель функционирования системы бизнес-планирования инновационной деятельности в рамках системного подхода

Таким образом, ресурсная система необходима, потому что она позволяет обеспечить процесс бизнес-планирования инновационной деятельности всеми необходимыми ресурсами в нужные сроки.

Обеспечивающая система нужна, так как она включает в себя нормативно-методическое, информационно-правовое, технологическое и научное обеспечение.

Без функциональной системы не получится организовать инновационную деятельность, проанализировать рынок, профинансировать инновационную деятельность, и самое главное дать адекватную оценку эффективности бизнес-плана.

С помощью реализационная подсистемы происходит интегрирование единства элементов действий, способных выполнять относительно независимые функции для достижения главной цели системы.

При применении системного подхода к бизнес-планированию инновационной деятельности фармацевтического предприятия, необходимо учитывать некоторые особенности присущие фармацевтической промышленности:

– инновационная деятельность фармацевтических предприятий является частью общей стратегии экономического развития хозяйствующих субъектов.

- управленческие решения и контроль за их исполнением по аспектам инновационной деятельности фармацевтических предприятий осуществляют специально созданные структуры управления.

- должны быть созданы информационные системы, обосновывающие инновационные решения. При этом должны быть определены объемы и содержание информационных потребностей эффективного управления инновационной деятельностью; выявлены соответствующие внешние и внутренние источники информации; организован постоянный мониторинг экономических процессов предприятий и конъюнктуры рынка.

- необходимо анализировать эффективность управления инновационной деятельностью фармацевтических предприятий.

- планирование инновационной деятельности должно осуществляться с учетом текущих, оперативных, операционных и финансовых бюджетов фармацевтических предприятий. [2]

Таким образом, для осуществления бизнес-планирования инновационной деятельности на фармацевтическом предприятии с помощью системного подхода, эту самую деятельность необходимо представить, как сложную систему, состоящую из нескольких взаимодополняющих подсистем, при этом учитывая особенности фармацевтической промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солнцева, Е.В. Системный подход к бизнес-планированию инновационной-инвестиционной деятельности предприятия. Экономинфо. Воронеж, ВГТУ, 2005; 4: 13-18.

2. Ганеева, И.М. Особенности управления инновационной деятельностью на российских предприятиях фармацевтической промышленности. Российское предприниательство, 2010; 10: 106-111.

3. Екшикеев, Т.К. Экономика и инновации: учебное пособие. Направления подготовки: 18.04.01 – Химическая технология и 19.04.01 – Биотехнология. Уровень высшего образования – магистратура. Для высших учебных заведений – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – 104 с.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТАБЛЕТОК «ВИНПОТРОПИЛ» МЕТОДОМ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ И ПРОИЗВОДНОЙ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Денисов М.А., Саушкина А.С., Гаврилов Л.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

На примере твердой лекарственной формы «Винпотропил» компании ЗАО «Канонфарма продакшн» показана возможность использования инфракрасной спектроскопии и производной инфракрасной спектроскопии в качестве идентификации активных фармацевтических субстанций, находящихся в их составе.

Ключевые слова: *инфракрасная спектроскопия, производная инфракрасная спектроскопия, «Винпотропил».*

Метод инфракрасной спектроскопии в фармацевтическом анализе широко используется для идентификации подлинности фармацевтических субстанций [1,2,3]. В нашем исследовании мы изучаем возможность использования суммарного инфракрасного спектра готовой лекарственной формы, а так же его производной для идентификации действующих веществ в двухкомпонентных таблетках «Винпотропил», в состав которых входят пирацетам 400 мг и винпотропил 5 мг.

Пробоподготовка проводилась в соответствии ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области» [4].

Предварительно нами были изучены особенности инфракрасных спектров активных фармацевтических субстанций. Нами были выявлены общие

максимумы поглощения и свободные максимумы поглощения от наложения в этой комбинации веществ при длинах волн 4000-400 $см^{-1}$ (таблица 1).

Таблица 1. – Характеристики ИК-спектров субстанций в дисках калия бромида

Фармацевтическая субстанция	Максимумы поглощения, $см^{-1}$	Свободные полосы поглощения, $см^{-1}$
Пирацетам	3345; 3172; 2932; 1494; 1455; 1194; 1171; 1072; 1033; 952; 900; 861; 720; 568; 507	3345; 3172; 1494; 1171; 1072; 1033; 952; 900; 568
Винпоцетин	2932; 1455; 1194; 1116; 1095; 1019; 988; 875; 861; 777; 720; 507	1116; 1095; 1019; 988; 875; 777

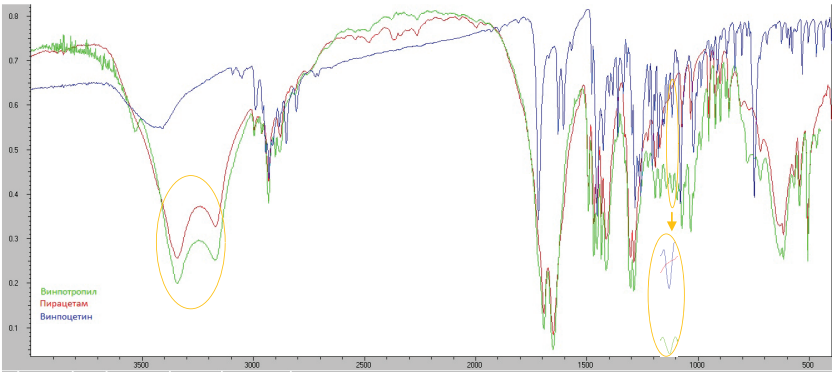


Рисунок 1. Инфракрасные спектры таблеток «Винпотропил» и фармацевтических субстанций пирацетама, винпоцетина

Сравнение с максимумами поглощения активных фармацевтических субстанций (рисунок 1), входящих в состав таблеток «Винпотропил», позволяет идентифицировать полосы поглощения суммарного ИК-спектра с максимумами при 3345; 3172; 1494; 1171; 1072; 1033; 952; 900; 568 $см^{-1}$ принадлежащие пирацетаму, а 1116; 1095; 1019; 988; 875; 777 $см^{-1}$ винпоцетину. Они проявляются несмотря на разницу в количественном содержании указанных субстанций и подтверждают их наличие в исследуемом образце. Полосы поглощения винпоцетина незначительны по своей интенсивности и присутствуют в ограниченном количестве за счет большой разницы в количественном соотношении 1:80.

С целью увеличения надежности нами была использована производная инфракрасная спектроскопия. Полученная производная представляет из себя

кривую с разнонаправленными полосами поглощения. Часть полос направлена в сторону увеличения оси ординат (полосы со знаком +), другая в сторону уменьшения (полосы со знаком –). При рассмотрении производных действующих активных компонентов нами было выявлено, что каждый из них имеет индивидуальный набор полос поглощения (таблица 2). При рассмотрении производной инфракрасного спектра нами был выбран участок длин волн равный 2000-400 $см^{-1}$, на наш взгляд он несет больше количество информации.

Таблица 2. – Характеристики производных ИК-спектров субстанций в дисках калия бромида

Фармацевтическая субстанция	Полосы поглощения $см^{-1}$		Свободные полосы поглощения, $см^{-1}$	
	со знаком +,	со знаком –	со знаком +	со знаком –
Пирацетам	1700; 1497; 1473; 1420; 1229; 1036; 926; 905; 865; 620; 550	1683; 1488; 1448; 1299; 1280; 1069; 919; 800; 713; 560; 503	1700; 1497; 1420; 1229; 926; 905; 620	1683; 1488; 1448; 1299; 1069; 919; 713
Винпоцетин	1473; 1209; 1121; 1098; 1085; 1036; 865; 750; 550	1358; 1280; 1093; 1014; 1001; 868; 800; 743; 501	1209; 1121; 1098; 1085; 750	1358; 1093; 1014; 1001; 868; 743

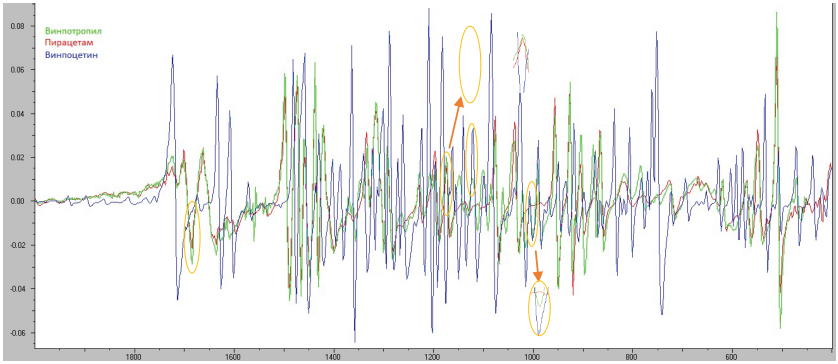


Рисунок 2. Производные инфракрасных спектров таблеток «Винпотропил» и фармацевтических субстанций пирацетама, винпоцетина

Сравнение полос поглощения лекарственных субстанций (рисунок 2), входящих в состав таблеток «Паноксен», позволяет идентифицировать полосы поглощения производной ИК-спектра с положительными максимумами при 1700; 1497; 1420; 1229; 926; 905; 620 $см^{-1}$ как принадлежащие пирацетаму , а при 1209; 1121; 1098; 1085; 750 $см^{-1}$ – винпотропилу. В то

же время отрицательные максимумы при 1683; 1488; 1448; 1299; 1069; 919; 713 $см^{-1}$ принадлежат пирацетаму, а при 1358; 1093; 1014; 1001; 868; 743 $см^{-1}$ – винпотропилу.

По нашему мнению, производная суммарного инфракрасного спектра позволяет повысить надёжность идентификации диклофенака натрия при совместном присутствии с парацетамолом даже при значительной разнице в их количественном содержании.

Заключение. На примере таблеток «Винпотропил», содержащих винпоцетин и пирацетам, показана возможность их идентификации без предварительно разделения методом инфракрасной спектроскопии при совместном присутствии. За счет использования производной ИК-спектроскопии установлена возможность повышения надёжности идентификации минорных ингредиентов сложных смесей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. – 2-е изд. – В 2-х т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / МЗ Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А.А. Щерякова. – Молодечно: Типография «Победа», 2012. – 1220 с.

2. Европейская фармакопея 9.8 [Электронный ресурс]. – Режим доступа URL: http://online6.edqm.eu/ep908/ (Дата обращения 27.09.2019)

3. The United States Pharmacopeia and National Formulary 2018. Main edition plus Supplements 1 and 2. – USP 41 – NF 36. – 2018. – 8200p.

4. Государственная Фармакопея РФ XIV издания, ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области» [Электронный ресурс]. – Режим доступа URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/745/index.html (Дата обращения 25.09.2019)

ПРИМЕНЕНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ И МОДИФИКАЦИИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ТАБЛЕТОК

Доломанжи А., Коцур Ю.М., Флисюк Е.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Твердые дисперсии представляют значительный интерес в качестве эффективного средства улучшения скорости растворения и, следователь-

но, биодоступности ряда гидрофобных лекарственных веществ (ЛВ). Кроме того, твердые дисперсные системы (ТДС) могут быть использованы как инструмент для создания лекарственных форм (ЛФ) с модифицированным высвобождением. В статье указаны типы ТДС в зависимости от их поколения, методы высвобождения ЛВ, а также, преимущества использования ТДС.

Ключевые слова: *твердые дисперсные системы, поколения твердых дисперсных систем, носители твердых дисперсных систем, биодоступность.*

Более 40% активных фармацевтических субстанций (АФС), находящихся в стадии разработки, представляют собой плохо растворимые в воде лекарственные средства. Плохая растворимость активного фармацевтического ингредиента (АФИ) является преградой для изготовления традиционных ЛФ из-за пониженной биодоступности и, следовательно, ограничивают клиническое использование данных веществ. Путем получения ТДС можно значительно улучшить биодоступность АФИ, более того, ТДС являются доступным и недорогим методом.

Твердая дисперсия, определяемая как дисперсия одного или нескольких активных ингредиентов в носителе или матрице в твердом состоянии, является эффективной стратегией для улучшения растворения плохо растворимых в воде лекарственных средств (ЛС) для повышения их биодоступности.

В процессе производства или хранения аморфная форма АФИ из твердой дисперсии может быть преобразована в кристаллическую форму. Для преодоления данных недостатков ТДС проходят различные стадии, именуемые поколениями твердых дисперсий [1].

Твердые дисперсии подразделяются на несколько поколений.

ТДС первого поколения представляют собой кристаллическую дисперсию. В кристаллических твердых дисперсиях кристаллическое ЛС диспергированно в твердом носителе и образует эвтектическую или монотектическую смесь.

В эвтектической смеси увеличивается площадь поверхности ЛС, это обеспечивает лучшую смачиваемость, за счет чего улучшается скорость растворения и биодоступность ЛС.

Из-за того, что ЛВ растворимо в различных пропорциях в носителе, существуют ограничения использования первого поколения ТДС. Если растворимость ЛВ в носителе равна 1%, то в случае, если доза вещества равна 100 мг, масса носителя должна быть равной 9900 мг, что значительно превышает максимальный вес одной таблетки.

Другим недостатком кристаллических твердых дисперсий является высокая термодинамическая стабильность носителей, что снижает скорость их растворения по сравнению с аморфными твердыми дисперсиями [2,3].

ТДС второго поколения содержат аморфные носители, которые в основном являются полимерами.

В аморфных твердых растворах ЛВ и носитель полностью растворимы друг с другом и образуют гомогенную смесь. Использование полимеров приводит к растворению кристаллического ЛС, и поэтому они существуют в одной фазе. В случае аморфных суспензий АФИ имеет ограниченную растворимость в носителе или имеет очень высокую температуру плавления, структура неоднородна, образуются две фазы.

В обоих случаях, в аморфных ТДС АФИ диспергируется в очень малых размерах (молекулярные, аморфные частицы или мелкие кристаллы) и в пересыщенном состоянии в аморфных носителях вследствие принудительной солюбилизации. Аморфные носители также могут повышать смачиваемость и диспергируемость лекарств, а также препятствовать процессу осаждения лекарств, когда аморфные ТДС растворяются в воде.

Эти свойства наряду с высокой скоростью растворения аморфных носителей из-за низкой термодинамической стабильности носителей с аморфным состоянием повышают растворимость и скорость высвобождения лекарств.

Тем не менее, перенасыщение ЛС может вызывать его осаждение и уменьшать концентрацию ЛС in vitro или in vivo. Препарат, также, может рекристаллизоваться в охлажденном состоянии в процессе приготовления (охлаждение или удаление растворителя) и при хранении [2, 3].

Для предотвращения нежелательных явлений в третьем поколении ТДС обладают дополнительными поверхностными активными свойствами. В случае, когда носитель не обладает данным свойством, добавляются поверхностно-активные носители.

Поверхностно-активные вещества, используемые в качестве носителей, включают полоксамер, Compritol® 888 ATO, Gelucire® 44/14, INUTEC® SP1 и Soluplus®

Другие поверхностно-активные вещества и эмульгаторы, такие как лаурилсульфат натрия, Твин 80, d-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS 1000), полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло и лаурат сахарозы используются в качестве добавок в ТДС.

Введение поверхностно-активных веществ или эмульгаторов в ТДС улучшает не только профиль растворения, но также физическую и химическую стабильность лекарственного средства [2, 3].

ТДС четвертого поколения представляют собой твердые дисперсии с контролируемым высвобождением.

Для замедления высвобождения ЛС используются нерастворимые или набухающие в воде полимеры. Медленное контролируемое высвобождение позволяет постепенно высвобождать дозу препарата, уменьшая

тем самым побочные эффекты, а терапевтический эффект становится более длительным и постоянным.

Наиболее часто полимерами, применяемыми с целью пролонгации высвобождения ЛС из ТДС, являются этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, EUDRAGIT® RS, RL, полиэтиленоксид и карбоксивинилполимер (Carbopol) [3].

Наиболее часто встречаемые носители в твердых системах являются: полиэтиленгликоль (ПЭГ), поливинилпирролидон (ПВП), поливиниловый спирт (ПВС), кросповидон (ПВП-CL), поливинилпирролидон-поливинилацетатный сополимер (ПВП-PVA), полиакрилаты, полиметакрилаты, мочевина, полиолы и их полимеры [2].

Твердые дисперсии могут уменьшать размер частиц лекарственного средства до молекулярных уровней, в то время как другие традиционные методы уменьшения размера частиц имеют предел около 2-5 мкм, которые легко агломерируются в составе, в процессе растворения или во время хранения. Даже в случае осаждения АФИ в ТДС, вследствие перенасыщения в среде растворения, размер осажденных частиц все еще находится в диапазоне субмикрона (<1 мкм), а растворение этих частиц все еще выше, чем у микрочастиц, полученных другими способами. Более того, осажденные АФИ могут также существовать в аморфных или различных кристаллических формах, имея низкую термодинамическую стабильность (более высокое энергетическое состояние), чем частицы других лекарственных средств, что приводит к более быстрому растворению в ситуациях *in vivo*.

Несомненным преимуществом использования твердых дисперсных систем является изменение полиморфного состояния АФИ в носителе от кристаллической до аморфной формы. В целом снижение кристалличности ЛС улучшает скорость растворения, поскольку для разрушения кристаллической решетки во время процесса растворения требуется меньше энергии, что увеличивает растворимость ЛС [2, 3].

Существует два основных механизма высвобождения ЛС из ТДС: контролируемое высвобождение АФИ и контролируемая деградация носителя.

Когда ТДС диспергируются в воде, носители быстро растворяются или поглощают воду. В некоторых случаях образуется концентрированный слой носителя или гелевый слой.

В случае, если ЛВ растворяется в этом слое и вязкость этого слоя достаточно высока, чтобы предотвратить диффузию лекарства через него, то скорость высвобождения АФИ будет зависеть от диффузии. Этот механизм высвобождения именуется контролируемым высвобождением.

Если ЛС нерастворимо или труднорастворимо в концентрированном слое, высвобождение происходит непосредственно при контакте с водой,

и профиль растворения будет зависеть от свойств частиц ЛС (полиморфное состояние, размер частиц, растворимость вещества).

Фактически, оба эти механизма часто возникают одновременно, потому что ЛВ может быть частично растворимым или захваченным в концентрированном несущем слое [3].

ТДС в настоящее время считаются одним из наиболее эффективных методов решения проблемы низкой биодоступности плохо растворимых в воде ЛС. Данный эффект достигается за счет увеличения растворимости комплекса носитель-активное вещество, аморфной фракции, смачиваемости частиц и пористости частиц. Более того, усовершенствование новых оптимизированных технологий производства, которые легко масштабируются, также позволяют все чаще использовать ТДС в создании новых лекарственных форм, с улучшенным и контролируемым высвобождением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deshmane S.V., Deshmane V., Biyani K.R. Characterization of solid dispersion: a review characterization of solid dispersion: a review. Journal of pharmaceutical Investigation, 2014; 4: 584-589

2. Kim K. T. et al. Solid dispersions as a drug delivery system //Journal of pharmaceutical Investigation. 2011; 3: 125-142.

3. Vo C. L.N., Park C., Lee B.J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2013; 3:799-813.

ПОЛИМЕРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Доломанжи И., Коцур Ю.М., Флисюк Е.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Создание новых систем и средств доставки лекарственных средств (ЛС) направлено на повышение терапевтической эффективности, переносимости и безопасности лекарственной терапии. Для достижения фармакологического эффекта, в ЛС с модифицированным высвобождения используют полимеры с различными физико-химическими свойствами.

***Ключевые слова**: модифицированное высвобождение, вспомогательные вещества, полимеры.*

В производстве твердых лекарственных форм (ЛФ) с модифицированным высвобождением лекарственных веществ (ЛВ) используется большой ассортимент вспомогательных веществ, в том числе полимерных продуктов.

Полимерные вспомогательные вещества позволяют программировать скорость или место высвобождения лекарственного вещества из таблеток в организме. В зависимости от степени управления процессом высвобождения разделяют ЛФ: с контролируемым высвобождением и пролонгированные. Обе эти группы в зависимости от фармакокинетики могут подразделяться на ЛФ с периодическим, непрерывным, отсроченным высвобождением. Пролонгированные ЛФ позволяют сократить частоту приема, курсовую дозу препарата и снизить частоту побочных эффектов [1].

Полимеры для системы доставки лекарств классифицируются по следующим характеристикам:

- происхождение: натуральные, синтетические или их комбинации;
- химическая природа: на основе белка, полиэфира, производных целлюлозы и т.д.;
- стабильность основной цепи: разлагаемые или не биоразлагаемые;
- растворимость: гидрофильным или гидрофобным [2].

Простейшими способами улучшения биодоступности ЛВ являются: улучшение его растворения путем введения солюбилизирующих реагентов, таких как растворимые полимеры. Уникальность полимеров зависит от совокупности их качеств и свойств, к наиболее значимым из которых относят происхождение (природное или синтетическое), молекулярную массу, определяемую количеством мономерных звеньев и характером связей между ними, указывающим на их пространственную структуру.

Все более важное значение синтетические полимеры приобретают в создании новых лекарственных форм уже известных терапевтических средств и в качестве заменителей восков, жиров и масел. Полимеры используют в качестве компонентов основы для паст, мазей и пластырей, а также для стабилизации растворов, эмульсий, суспензий.

Пролонгированного высвобождения можно добиться с помощью матричных таблеток или применением пленочных покрытий. Такие матрицы создают условия для непрерывного, равномерно продленного высвобождения и поддерживающего действия лекарственного вещества.

По способности полимерных вспомогательных веществ взаимодействовать с жидкой средой организма матрицы подразделяют на гидрофильные и гидрофобные, а по способности высвобождать лекарственное вещество в зависимости от реакции среды – на pH зависимые и pH-независимые (инертные матрицы). Материалом гидрофильных матриц слу-

жат набухающие полимеры: производные целлюлозы, акриловой кислоты, поливинилового спирта и др. [3]

В качестве инертных матриц используют не растворимые в воде полимеры: поливинилхлорид, полиэтилен, полиуретаны, сополимеры винилацетата и винилхлорида, этилцеллюлоза. Для создания каналов в слое полимера, не растворимого в воде, в матрицу таблетки вводят водорастворимые компоненты (полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, лактозу, пектин и др.), которые, вымываясь из каркаса таблетки, создают условия для постепенного высвобождения лекарственного вещества [3].

Из гидрофильных полимеров, используемых в качестве матриц таблеток пролонгированного действия, широко применяются производные целлюлозы. Эффективность гидроксипропилметилцеллюлозы, создающей диффузионный барьер, подтверждена на большом количестве активных ингредиентов. Широкий диапазон молекулярных масс этого полимера обеспечивает образование гелей с заданной вязкостью, что важно для производства растворимых матричных таблеток.

Другая группа полимеров, используемых для приготовления матричных таблеток, составляют поперечносшитые карбоксиакриловые (карбоксивиниловые) полимеры. В водной среде карбополы сильно набухают (1000-кратно), образуя гелевый слой. Гелевый слой формируется при pH от 4,0 до 6,0 в течение 10 мин. Т. к. показатель pKa этих полимеров колеблется от 6,0 до 0,5, гидроксилы карбоксильных групп на остове полимера ионизируются, что приводит к электростатическому отталкиванию полимерных цепей и увеличению степени набухания. На этом свойстве основывается получение лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Карбополы обладают адгезивными свойствами по отношению к слизистым оболочкам [4].

Широкое практическое применение в качестве матриц таблеток получили сополимеры акриловой и метакриловой кислот, характеризующиеся различной скоростью растворения.

Новым классом носителей для пероральных ЛФ являются полимерные наночастицы размером 15-150 нм – наносферы, нанокапсулы, наноэмульсии и т.п. Перспективы их использования в создании пероральных ЛФ связаны с высокой стабильностью наночастиц в ЖКТ и способностью защищать инкапсулированные ЛВ от агрессивных факторов ЖКТ, что особенно важно для ЛС белковой природы и гормонов. Благодаря использованию современных полимерных материалов можно модулировать физико-химические свойства наночастиц (гидрофильность, заряд), биологическое поведение (внутриклеточное проникновение, биоадгезия, целенаправленная доставка) и характер высвобождения ЛВ (замедленное, триггерное). Поверхность наночастиц может быть модифицирова-

на благодаря размещению лигандов и других поверхностно активных веществ. Благодаря наноразмерам и большой площади поверхности наночастицы способствуют улучшению трансмукозальной абсорбции ЛВ. Наибольшее внимание уделяется использованию нанотехнологий для пероральных систем доставки инсулина и гепарина [5].

Для формирования оболочек применяют высокомолекулярные соединения животного и растительного происхождения. Их номенклатура представлена декстранами, белками, альгинатами, пектинами, природными смолами, производными целлюлозы, синтетическими полимерами. Из синтетических полимеров применяют поливиниловый спирт, полиолефины, полиамиды, поливинилацетат, полилактиды, полигликолиды.

Для создания кишечно-растворимых оболочек используются pH-чувствительные полимеры, имеющие растворимость в диапазоне pH >5 (производные целлюлозы, метакриловой кислоты и др.): они нерастворимы при низких значениях pH (в желудке), но быстро растворяются при попадании в среду с оптимальным значением pH (в тонкой кишке) [5].

Производство лекарственных препаратов с модифицированными высвобождения базируется на применении новых полимерных материалов, которые дают возможность прогнозировать технологические и биофармацевтические параметры. Представленные полимерные материалы обеспечивают стабилизацию, улучшают физические свойства лекарственных форм, в том числе с контролируемым высвобождением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хишова О.М., Рафалович Е.О. Современные подходы в создании лекарственных средств модифицированным высвобождением. Межд. науч.-практич. журн. «Рецепт», 2018; 3(21) :338-350.

2. Chandel P, Rajkumari, Kapoor A, Polymers – A Boon To Controlled Drug Delivery System, International research journal of pharmacy (IRJP), 2013; 4(4):28 – 34.

3. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Алексеев В.К. и др. соавт. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Российский химический журнал, 2010; 54(6) :87-93.

4. Алексеев К.В., Блынская Е.В. и др. соавт. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождения. Фармация, 2009; 6: 49-55.

5. Леонова М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть II. Клиническая фармакология. – 2009; 3: 18-26.

ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН: НОВЫЕ ТРЕБОВАНИЯ В РЕГУЛИРОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПРОБЛЕМЫ. ПРЕДЛОЖЕНИЯ АССОЦИАЦИИ ДЛЯ ИХ РЕШЕНИЯ

Дурманова М.И.
Ассоциация поддержки и развития фармацевтической деятельности РК, Алматы, Республика Казахстан

На основании Послания Первого Президента Республики Казахстан – Елбасы Н.А. Назарбаева народу Казахстана от 31 января 2017 года «Третья модернизация Казахстана: глобальная конкурентоспособность» проводятся внесения изменений и дополнений в законодательство Республики Казахстан в сфере обращения лекарственных средств.

Ключевые слова: *регулирование лекарственных средств, законодательство РК, регулирование цен, регистрация, регистрационное досье, оценка технологий здравоохранения.*

В настоящее время в фармацевтической отрасли Республики проводятся масштабные реформы. Ключевым документом для проведения реформирования стал Закон РК от 28.12.2018 года №211-VI «О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты по вопросам обращения лекарственных средств и медицинских изделий» был разработан в соответствии с Посланием Первого Президента Республики Казахстан – Елбасы Н.А. Назарбаева народу Казахстана от 31 января 2017 «Третья модернизация Казахстана: глобальная конкурентоспособность» [1,2].

Законом внесены поправки в 14 законодательных актов, в том числе в Кодексы:

О здоровье народа и системе здравоохранения, Предпринимательский, об Административных правонарушениях [3, 4, 5].

Внесены изменения в 34 ранее действующих и разработано 13 новых приказов Министра здравоохранения РК:

- введено регулирование цен на лекарственные средства, реализуемые в коммерческом сегменте рынка;
- утверждены на законодательном уровне и являются обязательными к исполнению правила этического продвижения лекарственных средств и медицинских изделий (ЛС и МИ);
- внедрена процедура комплексной оценки технологий здравоохранения;
- проведены изменения в правилах выписывания, хранения рецептов, оптовой и розничной реализации ЛС и МИ;

- ведется работа в направлении усиления пострегистрационного контроля;

- внесены изменения в правила надлежащих фармацевтических практик;

- изменен порядок проведения инспекций на соответствие требованиям GxP;

- пересмотрены условия государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье ЛС и МИ;

- внедряется система рационального применения ЛС и МИ;

- произведена передача функции по выдаче лицензий на осуществление фармацевтической деятельности из компетенции местных исполнительных органов и акиматов гг. Нур-Султан и Алматы в ведение МЗ РК;

- введение механизма бессрочной перерегистрации ЛС и МИ, произведенных в условиях GMP и ISO 13 485;

- внесены изменения в процедуру оценки безопасности и качества ЛС;

- созданы электронные паспорта здоровья и запланирован переход на электронные рецепты с 2020 года в рамках внедрения цифрового здравоохранения;

- осуществлен переход на электронный закуп ЛС и МИ в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и системы обязательного социального медицинского страхования (ОСМС) через веб-портал закупок;

- в связи с введением ОСМС расширяется перечень ЛС, закупаемых единым дистрибьютором (для обеспечения на стационарном, амбулаторном уровнях, и детей до 18 лет);

- вводится механизм сооплаты ЛС в рамках ОСМС;

- усилена административная ответственность за нарушения требований и правил в области обращения ЛС и МИ (увеличены штрафы и введена такая жесткая мера, как приостановление действия лицензии на фармацевтическую деятельность).

Выводы. Таким образом, в рамках внесения изменений и дополнений в Законодательство РК будут достигнуты следующие цели:

- обеспечение доступности ЛС для населения;

- гармонизация законодательства РК в сфере обращения ЛС и МИ РК с международными нормами и требованиями, в том числе стран Организация экономического сотрудничества и развития и Евразийский экономически союз;

- устранение пробелов, противоречий и коллизий в действующем законодательстве в сфере ЛС и МИ;

- введение системы прослеживаемости товаров от производителя до конечного потребителя путем маркировки лекарств средствами идентификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Послание Первого Президента Республики Казахстан – Елбасы Н.А. Назарбаева народу Казахстана от 31 января 2017 «Третья модернизация Казахстана: глобальная конкурентоспособность»

2. Закон РК от 28.12.2018 года №211-VI «О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты по вопросам обращения лекарственных средств и медицинских изделий».

3. Кодекс РК от 18 сентября 2009 года № 193-IV Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».

4. Кодекс Республики Казахстан от 5 июля 2014 года № 235-V ЗРК «Об административных правонарушениях».

5. Кодекс Республики Казахстан от 29 октября 2015 года № 375-V ЗРК «Предпринимательский кодекс Республики Казахстан».

РОЛЬ АССОЦИАЦИИ ПРИ ВНЕДРЕНИИ НАДЛЕЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРАКТИК В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Дурманова М.И.
Ассоциация поддержки и развития фармацевтической деятельности РК, Алматы, Республика Казахстан

На основании Послания Первого Президента Республики Казахстан – Елбасы Н.А. Назарбаева народу Казахстана «Стратегия вхождения Казахстана в число 50-ти наиболее конкурентоспособных стран мира» обозначена необходимость внедрения Международных стандартов качества. Надлежащая аптечная практика (GPP) регламентирует фармацевтическую деятельность аптечных организаций. Переход аптечных организаций Республики на стандарт GPP должен быть осуществлен до 2023 года.

Ключевые слова: *законодательство республики Казахстан, надлежащая аптечная практика (GPP), ассоциация, национальная палата предпринимателей РК «Атамекен».*

В Послании Первого Президента Республики Казахстан – Елбасы Н.А. Назарбаева народу Казахстана «Стратегия вхождения Казахстана в число 50-ти наиболее конкурентоспособных стран мира. Казахстан на пороге нового рывка вперед в своем развитии» была обозначена необходимость внедрения Международных стандартов качества [1].

С 2006 года активно осуществляется разработка и внедрение надлежащих практик. Утверждены Правила проведения инспектирования по надлежащим фармацевтическим практикам.

В 1991 году на совещании ведущих специалистов Европы из 10 стран мира с развитым розничным сектором фармацевтического рынка был впервые введен термин «Надлежащая аптечная практика» – GPP (Good Pharmacy Practice). В 1993 году руководство по GPP было принято Международной Фармацевтической Федерацией (FIP) и одобрено Всемирной Организацией Здравоохранения в качестве основы для создания национальных стандартов отрасли с учетом особенностей каждого государства. В нашей стране Государственный стандарт «Надлежащая аптечная практика. Основные положения» впервые был утвержден в 2006 году. В настоящее время он регламентируется двумя основными нормативно-правовыми документами: Кодексом РК от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» и приложением 5 к приказу Министра здравоохранения и социального развития от 27 мая 2015 года №392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» [2, 4].

Ассоциация поддержки и развития фармацевтической деятельности Республики Казахстан, основываясь на пожеланиях членов Ассоциации и предпринимателей розничной реализации лекарственных средств и медицинских изделий, обратилась в регуляторный орган с просьбой предоставить переходный период по внедрению Надлежащей аптечной практики (GPP) на основании Рекомендаций проведенных Парламентских слушаний от 12 мая 2017 года. Законом Республики Казахстан от 28.12.2018 года № 211 – VI «О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты по вопросам обращения лекарственных средств и медицинских изделий» утвержден переходный период внедрения GPP до 2023 года» [3]. С 2020 года предусматривается, что в рамках обязательного медицинского страхования будет работать единая информационная система здравоохранения, в рамках которой выписывание рецептов будет осуществляться в электронном формате. Войти в данную систему и обслуживать выписанные рецепты смогут аптеки, работающие в соответствии с требованиями Надлежащей аптечной практики (GPP). Рецептурный отпуск на сегодняшний день в республике составляет порядка более 75 % лекарственного оборота в аптечных организациях, следовательно, внедрение стандарта необходимый этап качественного обслуживания населения.

Национальные стандарты создаются с учетом особенностей каждого государства. Изучив нормативно-правовую базу, учитывая особенности функционирования казахстанских аптечных организаций, Ассоциацией поддержки и развития фармацевтической деятельности РК совместно с

Национальной палатой предпринимателей РК были поданы предложения в Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения РК по внесению изменений в Приложение 5 «Надлежащая аптечная практика» приказа Министра здравоохранения и социального развития РК от 27 мая 2015 года №392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» об исключении из приказа пунктов, не относящихся к функциям аптечных организаций.

Все предложения основаны на том, что необходимо ввести четкое разграничение в деятельности медицинских организаций и субъектов в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий. Поданы предложения исключить:

- наличие кабинета врача;
- ведение фармацевтического досье;
- диагностическое тестирование (определение сахара в крови, подтверждение беременности и т.д.) посетителей аптек.

Выводы. Приказом Министра здравоохранения РК от 8 мая 2019 года №КР-ДСМ71 «О внесении изменений и дополнений в Приказ МЗСР РК от 27 мая 2015 года №392 «Об утверждении стандартов надлежащих фармацевтических практик» утверждена новая редакция стандарта GPP, исключена деятельность, не относящаяся к фармацевтической деятельности [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Послание Первого Президента Республики Казахстан – Елбасы Н.А. Назарбаева народу Казахстана «Стратегия вхождения Казахстана в число 50-ти наиболее конкурентоспособных стран мира. Казахстан на пороге нового рывка вперед в своем развитии»

2. Кодекс РК от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения».

3. Закон Республики Казахстан от 28.12.2018 года № 211 – VI «О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты по вопросам обращения лекарственных средств и медицинских изделий».

4. Приказ Министра здравоохранения и социального развития от 27 мая 2015 года №392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик».

5. Приказом Министра здравоохранения РК от 8 мая 2019 года №КР-ДСМ71 «О внесении изменений и дополнений в Приказ МЗСР РК от 27 мая 2015 года №392 «Об утверждении стандартов надлежащих фармацевтических практик».

БАЛЬЗАМЫ-ОПОЛАСКИВАТЕЛИ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Евстигнеева К.С., Буракова М.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изучены жидкие средства для полости рта, их применение в области лечения и профилактики заболеваний полости рта. Проанализирован ассортимент бальзамов-ополаскивателей для полости рта, содержащих растительные экстракты, представленных на рынке, выделены тенденции.

Ключевые слова: *бальзам-ополаскиватель для полости рта, ассортимент, рынок.*

В рамках современных тенденций средств для ухода за полостью рта особое внимание уделяется косметическим средствам, которые ассоциируются с натуральными продуктами. Приобретают популярность средства, содержащие растительные компоненты. Биологически активные вещества (БАВ) в их составе помогают снимать первые симптомы заболеваний, а также избежать их возникновения.

Жидкие средства для полости рта определяются ГОСТ Р 51577-2000 (Средства гигиены полости рта жидкие) как «водные, спиртоводные или водно-спиртовые растворы, содержащие лечебно-профилактические вещества, они также могут содержать влагоудерживающие, связующие, поверхностно-активные, вкусовые, ароматические и консервирующие добавки в различных комбинациях, а также красители» [1].

Ополаскиватели для полости рта делятся на две основные группы:

1. Гигиенические используются для дезодорирования, освежающего эффекта, уничтожения неприятного запаха и отбеливания зубов.

2. Лечебные ополаскиватели предназначены для обеспечения дополнительного терапевтического эффекта. [4]

В качестве косметических средств используют также бальзамы-ополаскиватели для полости рта. Этот продукт помимо гигиенических свойств оказывать широкий спектр терапевтического действия за счёт включенных в состав БАВ. [3].

В основу бальзамов-ополаскивателей входят такие компоненты как вода, глицерин, сорбитол, полиэтиленгликоль, камеди. Их надлежащее сочетание позволяет ополаскивателю приобрести оптимальную структуру и соответствующие потребительские свойства.

В качестве активных компонентов используют антимикробные добавки – триклозан, этиловый спирт, хлоргексидин диглюконат. В стоматологии используют растительные экстракты, содержащие группы соединений, обладающие разными фармакологическими свойствами, а также их комбинации. Это позволяет расширить спектр возможного действия продукта и усилить его.

Основные действия средств растительного происхождения, применяемых в стоматологии:

- антибактериальное действие;
- противовоспалительное действие;
- ускорение регенерации пародонта;
- стимулирование кровообращения;
- вяжущее действие.

Таким образом, можно условно разделить сырьё на следующие группы по его действию на организм: бактериостатические и антисептические, противовоспалительные, иммуностимулирующие, вяжущие. [2]

В производственной практике используют лекарственные растительные экстракты, содержащие флавоноиды, дубильные вещества, терпены и терпеноиды. На рисунке 1. представлены лекарственные растения, часто встречающиеся в рецептурах ополаскивателей для полости рта.



Рисунок 1. Пример лекарственного растительного сырья, используемого в производстве бальзамов-ополаскивателе для полости рта

Проведен анализ ассортимента ополаскивателей, представленных в магазинах, интернет-магазинах, аптеках города Санкт-Петербург. В исследовании участвовало 103 продукта 24 компаний, 8 стран.

Была отмечена тенденция к производству бальзамов-ополаскивателей, содержащих растительные экстракты, соки и эфирные масла. Существует также тенденция к их обособлению как продукта в отдельные от зубных паст линейки.

По результатам выявлено, что максимальная доля продукции, представленной в продаже, произведена в России (51%), на втором месте США (22%), третью позицию занимает Республика Беларусь (14%) (Рисунок 2). Средняя цена на продукты (за 1.00 мл) колеблется в диапазоне от 0,22 до 4,11 р. Средняя цена – 1,19 р.

Самой дорогой оказался продукт Curaprox Perio Plus Forte CHX 0,20% (Швейцария, Curaden International AG), самым дешевым – Ополаскиватель для полости рта SILVER DENT Комплексный уход (Республика Беларусь, Modum).

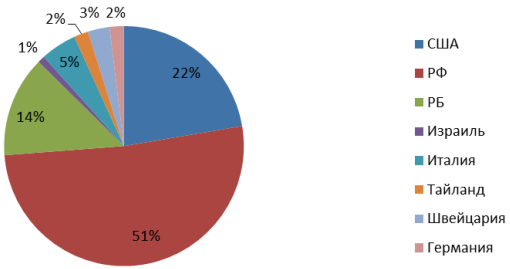


диаграмма 1

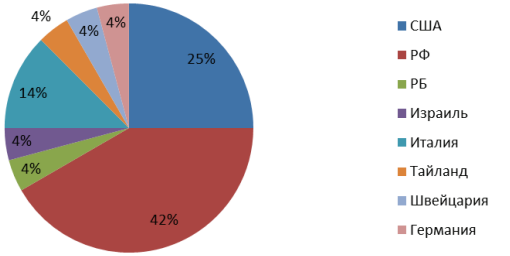


диаграмма 2

Рисунок 2. Анализ рынка ополаскивателей для полости рта. Распределение продукции исследуемой выборки по странам (диаграмма 1) и распределение рассматриваемых компаний по странам (диаграмма 2)

В результате исследования выявлено, что бальзамы-ополаскиватель являются перспективным косметическим средством для дальнейшей разработки. В настоящее время существует множество инновационных под-

ходов в данной сфере, которые могут обеспечить теоретическую базу для нового поколения данной продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 51577-2000 Средства гигиены полости рта жидкие. Общие технические условия, М.: Стандартинформ, 2008.

2. Солдатова, Л.Н. Ополаскиватели для полости рта [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://asepta.ru/spravochnik/gigiena/opolaskivatelidlya-rta/ (Дата обращения 11.09.19)

3. Данилевский, Н.Ф. Фитотерапия в стоматологии / Н.Ф. Данилевский, Т.Д. Зинченко, И.А. Кодола // Киев: Здоровья. – 1984. – 176 с.

4. Профилактика заболеваний зубов и полости рта [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.med-prof.ru/services5.html (Дата обращения 11.09.19)

АНАЛИЗ ПРОЦЕДУР ФОРМИРОВАНИЯ ЗАПИСЕЙ ПО ПРОИЗВОДСТВУ В ДОСЬЕ НА СЕРИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Жаркова А.И.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведен анализ формирования производственной части досье на серию лекарственных препаратов. Выделена обязательная для внесения в досье информация, которая определена Приказом о надлежащей производственной практике, а также приведена дополнительная информация о данных, вносимых в записи по производству.

Ключевые слова: *досье на серию, записи по производству, стандартные операционные процедуры.*

Безопасность и эффективность лекарственных средств определяется качеством АФИ и вспомогательных веществ, а также валидированностью всех процессов, применяемых при производстве. Однозначно, что производство лекарственного препарата должно нормироваться в соответствии с регламентирующими документами, чтобы обеспечить качество и эффективность, заданные на этапе разработки. Однако если препарат будет производиться не по нормам, то нельзя с уверенностью сказать об одинаковых свойствах и эффективности препарата в разных сериях. Ведь

одну серию могли выполнить по одним стандартам, а другую по другим. Поэтому для производства идентичных серий лекарственного препарата существует досье на серию препарата.

В приказе №916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики» досье на серию описывается как документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, в том числе выдачу разрешения на ее выпуск, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции [1]. Досье на серию должно содержать записи по производству серии, записи по упаковке серии и другие документы, подтверждающие производство серии в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики, а также документы для реализации серии.

Также приказ №916 определяет общую информацию, которую необходимо включать в записи по производству серии, по упаковке серии, по отбору проб, по приемке каждого вида исходного сырья, а также первичных, вторичных и печатных упаковочных материалов. Все эти данные должны быть внесены в досье на серию.

В основу формирования протоколов и испытаний по производству серии препарата, которые войдут в досье на серию, лежит определение контрольных (критических) точек производства. Тех слабых мест, которые необходимо контролировать постоянно или с определённой периодичностью Контрольные точки определяются для каждого препарата отдельно. Так как даже при одинаковой технологии производства и похожих составах, могут быть незначительные изменения вспомогательных веществ из-за которых могут полностью измениться записи по производству серии препарата, в новые протоколы могут войти дополнительные испытания, или увеличена частота этих испытаний. А для препаратов, изготавливаемых по разным технологиям, записи по производству серии препарата будут отличаться кардинально. Правила надлежащей производственной практики определяет общие моменты, которые должные быть включены в любые записи по производству серии, не зависимо от того какую лекарственную форму будет производить предприятие. К обязательным данным, которые необходимо внести в записи по производству, относятся:

− наименование и номер серии продукции;

− даты и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий;

− фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;

− номер серии и (или) номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество исходного сырья каждого вида (включая

номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);

− основные технологические операции или действия, а также основное используемое оборудование;

− записи по контролю в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;

− выход продукции на различных стадиях производства;

− описание отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;

− подпись лица, ответственного за технологический процесс, с указанием даты.

Это далеко не все данные, которые нужно указать в записях по производству досье на серию. В законодательстве Российской Федерации нет документа, который четко бы определял конкретный состав досье на серию. В Приказе №916 лишь упоминаются основные аспекты, которые были перечислены выше.

Поэтому каждое предприятие само определяет, какие испытания и протоколы будут включены в досье на серию.

За основу может взяться досье препарата, который уже производят на данном производстве, и у которого похожие технологические стадии. В таком случае на производстве делают тестовые серии нового препарата по существующему шаблону досье и по результатам всех послестадийных контролей и выходного контроля делают оценку, о количестве необходимых изменений в досье на серию. В итоге может получиться совершенно новое досье на серию, так как глубокая оценка показала невозможность использования досье другого препарата, например, из-за выявления новых контрольных точек.

Формирование досье на серию на каждом отдельном предприятии начинается со сбора данных на разных стадиях производства. Сбор данных может занимать достаточно много времени, ведь в досье включаются не только технологические характеристики производства, но и аналитические и микробиологические исследования, а также обзоры изменений, отклонений и претензий по качеству, данные по логистике и т.д.

Формирование записей по производству или части досье на серию «Производственный процесс» производится по технологическим инструкциям, описывающим выполнение операций технологического процесса и по стандартным операционным методикам на выполнение операций технологического процесса, в которых содержатся определенные заполняемые формы, которые и вносятся в протоколы записей по производству.

Записи по производству состоят из протоколов, описывающих каждую технологическую операцию, которые должны следовать друг за другом в порядке осуществления технологических операций. Каждая технологическая операция должна сопровождаться протоколом, включающем в себя тестирование оборудования, которое находится на производственном участке. В протоколы работы технологического участка должны быть внесены данные по материальному балансу материалов, используемых на данной технологической стадии, а также материалы, доказывающие, что стадия прошла в рамках действующих технологических инструкций и стандартных операционных процедур. При проведении работ на любом оборудовании используется маркировка об очищении и готовности к работе, эта информация должна быть внесена в записи по производству для каждой технологической операции. Также для каждого сырья используется своя маркировка, которую нужно указывать в протоколах. Если на каком-либо этапе производства отбираются пробы продукта, это должно быть зафиксировано в записях по производству. После каждой технологической операции нужно привести сведения об отчистке участка и оборудования в виде протокола или маркировки.

Для дальнейшего производства препарата после записей по производству в досье может быть включено разрешение Уполномоченного лица на перемещение продукта на другой участок/цех. Такое разрешение, включенное в досье, будет доказывать, что Уполномоченное Лицо на всех стадиях производства отслеживает производство продукции в рамках нормативной документации.

Таким образом, одна из важнейших функций досье на серию – показать все этапы производства Уполномоченному Лицу, чтобы Уполномоченное Лицо с полной ответственностью, зная все нюансы на технологических этапах, возможные отклонения, паспорта качества на АФИ и вспомогательные вещества, а также результаты выходного контроля, могло выдать разрешение на реализацию данной серии. Именно досье на серию дает Уполномоченному Лицу уверенность что серия была изготовлена в соответствии с нормативной документацией и стандартами GMP, а также, что серия соответствует регистрационному досье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении правил надлежащей производственной практики: Приказ министерства промышленности и торговли российской федерации от 14 июня 2013 г. n 916 // Собрание законодательства. – 2013 – С. 170.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ РЕВЕНЯ СЕРДЦЕВИДНОГО (*RHEUM CORDATUM* LOSINSK.), ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ

Жумашова Г.Т., Сакипова З.Б.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Разработан рациональный состав и оптимальная технология таблеток, покрытых оболочкой, с экстрактом ревеня сердцевидного. Установлены критерии качества таблеток в соответствии с фармакопейными требованиями. Изучена стабильность состава таблеток в процессе хранения в течение 9 месяцев в рамках долгосрочных испытаний (Real Time Testing); исследования в этом направлении продолжаются.

***Ключевые слова*:** *экстракт густой ревеня, фармацевтическая разработка, антраценпроизводные, оценка качества таблеток, критерии стандартизации.*

Создание импортозамещающих лекарственных препаратов, в том числе растительного происхождения, является актуальной задачей фармацевтической отрасли Республики Казахстан (РК).

Внедрение в медицинскую практику отечественных конкурентоспособных лекарственных препаратов будет способствовать успешной реализации Стратегического плана Министерства Здравоохранения РК на 2017-2021 гг. и позволит обеспечить лекарственную безопасность страны.

Заболевания пищеварительной системы имеют не только физиологическое, но и социальное происхождение. Современный ритм жизни, частые нарушения режима труда, отдыха и питания, постоянные психоэмоциональные перенапряжения приводят к развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), либо к обострению уже имеющихся патологических процессов.

Одной из самых широко используемых групп лекарственных препаратов, применяемых в коррекции функциональных нарушений деятельности пищеварительной системы, являются слабительные средства, среди которых значительный удельный вес имеют растительные препараты. Слабительные фармакологические свойства наиболее ярко выражены у растений, содержащих антраценпроизводные.

Одним из перспективных источников антраценпроизводных является ревень сердцевидный (*Rheum cordatum* Losinsk.), растение рода Ревень *Rheum* L., семейства *Polygonaceae*, произрастающее на территории Казахстана.

Фармацевтическая разработка представляет собой комплексные экспериментальные исследования для научного обоснования вида лекарственной формы, ее состава и структуры, технологии получения, типа упаковки, стабильности и контроля. Правильно проведенная фармацевтическая разработка является своеобразным гарантом производства качественных лекарственных препаратов.

Цель работы – экспериментально-теоретическое обоснование разработки рационального состава, оптимальной технологии и критериев стандартизации таблеток с экстрактом ревеня сердцевидного.

Материалы и методы. Объект исследования – стандартизированный экстракт густой ревеня сердцевидного. В работе были использованы следующие вспомогательные вещества фармакопейного качества: магния гидроксикарбонат (DMV Fonterra, Германия), натрия кроскармеллоза (Roquette, Франция), микрокристаллическая целлюлоза (JRS Pharma, Германия), Plasdone S-630 (Ashland, Америка), магния алюмометасиликат (Fuji Chemical Industries, Япония), кальция стеарат (Peter Greven, Германия), оболочка пленочная *Opadry* 85F18422 White (Colorcon), вода очищенная.

При составлении алгоритма фармацевтической разработки препарата использовались следующие материалы: методическое руководство ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [1], ICH Q9 «Управление рисками для качества» [2], ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» [3] и ICH Q11 «Разработка и производство лекарственных субстанций» [4].

Результаты исследования и их обсуждение. В результате анализа фармацевтического рынка РК выявлена потребность в слабительных препаратах, относящихся согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации к группе «А 06». Установлено, что отечественных слабительных препаратов на основе лекарственного растительного сырья из ревеня отсутствуют. В ходе проведения анализа слабительных препаратов по лекарственным формам было установлено, что основная часть представлена таблетками и порошками для приготовления раствора для приема внутрь [5]. Точность дозирования, фармацевтическая эквивалентность, высокая биодоступность, возможность нанесения покрытий, позволяющих маскировать неприятные органолептические свойства, удобство применения и хранения позволили обосновать таблетки как рациональную лекарственную форму.

Изучение физико-химических и технологических свойств активной субстанции и таблетируемой массы (фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, угол естественного откоса) определили выбор состава и метода таблетирования через влажную грануляцию. Массу таблетировали на роторном таблеточном прессе (Dott Bonapace, CPR-18, Италия).

Разработаны 50 экспериментальных моделей массы для таблетирования в вариантах сочетания вспомогательных веществ и активной суб-

станции в эффективной дозе 300 мг в одной таблетке; из них получены таблетки – ядра, среди которых 4 модели соответствовали предъявляемым критериям отбора.

Для сохранения свойств таблеток и придания механической защиты таблетки-ядра покрывали плёночной оболочкой *Opadry* 85F18422 White при заданных параметрах в виде суспензии. Состав суспензии обеспечивал однородность пленочного покрытия, гладкую поверхность таблетки и улучшенный глянец. Покрытие осуществляли на высокоэффективном оборудовании для нанесения пленочной оболочки (Colter BGB-10F).

На основании изучения фармацевтической эквивалентности вышеуказанных моделей, выбран следующий состав (таблица 1).

Таблица 1. – Состав таблетки, покрытой оболочкой

Состав ядра	Содержание	
	мг	мас., %
Густой экстракт корня ревеня	300,0	48,08
Магния гидроксикарбонат	128,40	20,58
Натрия кроскармеллоза	60,0	9,62
Микрокристаллическая целлюлоза 102	48,0	7,69
Plasdone S-630	3,60	0,58
Магния алюмометасиликат	54,0	8,65
Кальция стеарат	6,0	0,96
Суммарно: ядро таблетки	600,0	
Масса оболочки	24,0	3,85
Масса таблетки, покрытой оболочкой	624,0	100,0

Установлены критерии оценки качества таблеток, покрытых оболочкой, с экстрактом ревеня сердцевидного: описание, идентификация, средняя масса и отклонение от средней массы, распадаемость, растворение, истираемость, потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота, количественное определение.

Выводы. Анализ номенклатуры казахстанского фармацевтического рынка слабительных средств показал преобладание доли импортных препаратов в данном сегменте, в связи с чем прослеживается необходимость создания слабительных лекарственных препаратов на основе субстанции из отечественного лекарственного сырья ревеня сердцевидного. Эффек-

тивная доза активной субстанции в виде экстракта густого ревеня сердцевидного составляет 300 мг.

На основании результатов исследования некоторых физико-химических и технологических параметров активной субстанции и таблетируемой массы разработан рациональный состав и выбран метод получения таблеток через влажное гранулирование.

Определены критерии качества таблеток в соответствии с требованиями ГФ РК.

Установлено постоянство состава таблеток за период 9 месяцев в рамках исследовании стабильности, изучение в этом направлении продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Q8: Фармацевтическая разработка / пер. с англ. – К.: Виалек, 2008 – 40 с.

2. ICH Q9: Управление рисками по качеству / пер. с англ. – К.: Виалек, 2008 – 38 с.

3. ICH Q10: Фармацевтическая система качества / пер. с англ. – К.: Виалек, 2008 – 34 с.

4. ICH Q11: Разработка и производство фармацевтических субстанций (химические и биологические/биотехнологические субстанции) / пер. с англ. – К.: Виалек, 2011 – 35 с.

5. Zhumashova G.T., Sakipova Z. B., Sayakova G.M., Jankulov D.M. A marketing analysis of the Kazakhstani pharmaceutical market of laxatives. Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2018; 1: 310-318.

ОБОРУДОВАНИЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ: ОТ ПРОЕКТИРОВАНИЯ ДО ВАЛИДАЦИИ

Загвозкина А.С.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Динамичное развитие фармацевтического сектора приводит к развитию и расширению производства лекарственных препаратов. Важное место занимает проектирование, приемка, эксплуатация и валидация фармацевтического оборудования на предприятиях.

Ключевые слова: *фармацевтическое оборудование, проектирование, приемка, эксплуатация, валидация.*

За последние несколько десятилетий фармацевтическая отрасль стала одним из востребованных направлений развития во всем мире. Активный рост фармацевтического рынка привел к строительству большого количества фармацевтических предприятий.

Строительство новых производств должно соответствовать требованиям GMP в области проектирования и технических решений. Особое место при создании плодотворного производства занимает надлежащее оборудование и его дальнейшая правильная эксплуатация.

Согласно принципам GMP EU и PIC/S, фармацевтическое оборудование должно быть спроектировано, сооружено, установлено и обслужено в соответствии со своим предназначением (то есть соответствовать характеру выполняемых технологических процессов). Строение оборудования должна обеспечивать минимальный риск ошибок, а также гарантировать возможность качественной очистки и обслуживания для предотвращения перекрестной контаминации, накопления пыли или загрязнений, а также других факторов, негативно влияющих на качество производимой продукции.

Основное технологическое оборудование для производства лекарственных средств, в большинстве случаев, разрабатывается специально для каждого заказчика. Оценка возможности соответствия оборудования требованиям GMP формируется с технического задания и с оценки (квалификации) самого технического задания, которое должно быть согласовано с изготовителем.

Проектная документация на оборудование подлежит обязательной квалификации. Для производственных участков, а также для оборудования рационально выполнение квалификации конструкции, целью которой является получение документального подтверждения соответствия проекта конструкции критическим аспектам GMP по обработке продукции, требованиям безопасности, эргономики и экологии.

При проектировании оборудования, его дальнейшего изготовления и приемки проводят также оценку рисков с учетом положений риск-менеджмента качества. Наиболее подходящими инструментами управления рисками являются предварительный анализ эксплуатационной безопасности и/или анализ эксплуатационной безопасности и трудоспособности.

Изготовление оборудования проводится на территории изготовителя. При этом не все узлы, детали и комплектующие изготовитель разрабатывает и производит сам. Поэтому прежде, чем приступить к работе, изготовитель должен разработать собственный план-график работ с изложением сведений о размещении заказов и поставки отдельных материалов и комплектующих от субподрядчиков. Материалы и комплектующие поставляются с соответствующей документацией, необходимой для заказчика оборудования. В большинстве случаев изготавливаемая единица

оборудования (технической системы) представляет собой индивидуальную модель для конкретного заказчика, однако она может входить в категорию серийных (стандартных) моделей.

Приемка оборудования у изготовителя должна быть точно спланирована и задокументирована; необходимо понимать назначение и функциональные возможности оборудования, особенности проводимых с его помощью процессов, требуемые режимы работы и контроля и ряд других аспектов. Приемка у изготовителя может осуществляться в несколько этапов. Перед приемкой необходимо подготовить перечень вопросов, которые необходимо рассмотреть при приемочной оценке оборудования. Свидетельство оценки необходимо заверить документально.

Приемка осуществляется на месте у заказчика, при этом следует проводить квалификационные испытания. Все этапы приемки необходимо проводить коллегиально со специалистами изготовителя и специалистами заказчика.

Предквалификационная подготовка может включать доставку оборудования на предприятие заказчика, установку на месте и растаривание (из транспортной упаковки), крепление, сборку узлов и комплектующих, подключение к энергоносителям и технологическим средам.

Квалификация оборудования в рамках приемки оборудования на месте может включать два основных вида испытаний: квалификация монтажа и квалификация функционирования. Квалификация эксплуатационных характеристик технологического оборудования должна показать его способность проводить обработку конкретной продукции в рамках установленных технологических процессов. Поэтому данный вид квалификации сочетают с валидацией технологического процесса и осуществляют после приемки оборудования и введения его в эксплуатацию. Однако, если имеется возможность и рациональность проведения, то испытание квалификации эксплуатационных характеристик может быть проведено на моделирующих смесях. В таком случае квалификация включается в процедуре приемки на месте, и решение о приемке оборудования и введения его в эксплуатацию осуществляется по результатам всего обязательного комплекса квалификационных испытаний [1].

Важное место в системе оборудования занимает человеческий ресурс. Необходимо привлечь широкий круг специалистов, для того чтобы в технической части контракта были учтены все необходимые условия и аспекты. В число привлекаемого персонала целесообразно включить персонал технической службы, службы контроля качества, представителей подразделений потребителей/пользователей оборудования, специалистов по квалификации.

Вместе с тем важно безошибочно подобрать состав специалистов (комиссии), которые будут выполнять приемку оборудования у изготовителя. Приемку должны осуществлять специалисты, имеющие соответствующую квалификацию (прежде всего в технических вопросах), понимаю-

щие предназначение и условия последующего применения оборудования, знающие специфику правильной оценки оборудования (технической системы) и относящиеся в дальнейшем к непосредственной эксплуатации и техническому обслуживанию. Также важно, чтобы специалисты хорошо разбирались в основах использования оборудования для обеспечения качества производимой продукции.

Особое место занимает очистка производственного оборудования, которая является одной из важнейших задач производства из-за кругового использования одного и того же оборудования для проведения различных технологических процессов. Валидация очистки является неотъемлемой частью этого процесса. Необходимым требованием GMP является анализ и оценка рисков при проведении валидации. Важно еще на стадии разработки технологии предугадать оценку риска получения некачественного продукта вследствие неполной очистки оборудования, для того чтобы понимать вероятные пути решения возможных проблем [2].

Для удобства и продуктивного развития фармацевтической отрасли необходимо взаимодействие фармацевтических компаний с производителями фармацевтического оборудования. Оборудование играет важнейшую роль в процессе создания лекарственного препарата, поэтому его производство должно отвечать все требованиям и стандартам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитюк В.Г., Шакина Т.Н. Оборудование на фармацевтическом производстве. Проектирование и приемка – основные аспекты. Фармацевтическая отрасль. Инновационное оборудование и технологии для фармы. 2012, 2 (31): 30-38.

2. Абрамова Е., Алексеева Н., Егоров А. Аттестация/квалификация (валидация) оборудования и аналитических методов в фармацевтическом производстве. Аналитика. Стандартизация. 2012, 1 (2): 60-62.

ВЫБОР И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ГЕЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО «ЦЕТИДЕНТ»

Загорулько Е.Ю., Караваева А.С.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье обоснован выбор и определены показатели качества разработанного геля стоматологического «Цетидент» с цетилпиридиния хлоридом. Предложен проект спецификации на гель.

Ключевые слова: *антисептик, гель стоматологический, цетилпиридиния хлорид, показатели качества.*

В результате комплекса исследований разработаны состав и технология геля стоматологического «Цетидент», содержащего 0,5 % антисептика катионного поверхностно-активного вещества – цетилпиридиния хлорида («Диаэм», Россия), основного гелеобразователя использован полоксамер 407 (BASF, Германия). На данном этапе исследования определяли показатели и устанавливали нормы качества для разработанного геля.

На основании анализа требований ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы» и ОФС.1.4.1.0008.18 «Мази» выбраны следующие показатели качества для геля стоматологического «Цетидент»: описание, pH водного извлечения, динамическая вязкость, подлинность и количественное определение цетилпиридиния хлорида, микробиологическая чистота, требования к упаковке, маркировке, хранению и сроку годности [1].

В исследовании использованы программируемый вискозиметр Brookfield DV-II+PRO (Brookfield Engineering Laboratories, Inc., США), pH-метр-милливольтметр pH-410 («Аквилон», Россия); спектрофотометр СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия). Использовали три серии геля «Цетидент».

При определении описания установлено, что гель стоматологический «Цетидент» представляет собой прозрачную однородную массу светло-желтого цвета со слабым запахом.

Значение pH 5% водного извлечения стоматологического геля «Цетидент» составило 6,15±0,05.

Для определения подлинности ЦПХ использовали метод спектрофотометрии. Сравнивали спектры водной вытяжки геля (разведение 1:100) и раствора ГСО цетилпиридиния хлорида (ООО «Аналитик-Хим», Россия). Установлено, что спектры исследуемых образцов имеют максимумы поглощения при длине волны 258±2 нм. Максимум при данной длине волны характерен для спектра цетилпиридиния хлорида [2, 3].

При исследовании динамической вязкости образцов геля установлено, что её значение при скорости сдвига 20 $с^{-1}$ составило 140000±450 мПа·с (шпиндель 6).

Для количественного определения цетилпиридиния хлорида использовали метод прямой спектрофотомерии при сравнении с раствором ГСО. Содержание ЦПХ в геле «Цетидент» составило 0,52%.

Образцы геля заложены на естественное хранение для определения срока годности, предполагаемый срок годности – 2 года.

На основании анализа полученных результатов исследования и анализа нормативных требований к гелю как лекарственной форме [1, 4] установлены нормы качества для геля стоматологического «Цетидент» и предложен проект спецификации (таблица 1).

Таблица 1. – Проект спецификации на гель стоматологический «Цетидент»

Показатель	Метод	Нормы
Описание	Визуальный	Прозрачный однородный гель светло-желтого цвета со слабым запахом
pH водного извлечения	ГФ XIV	5,5–6,5
Подлинность	Спектрофотометрия (цетилпиридиния хлорид)	Максимум поглощения спектра водного раствора геля (1:100) должен совпадать с максимумом спектра поглощения водного раствора ГСО ЦПХ и находится в пределах 258±2 нм
Динамическая вязкость	ГФ XIV	130 000–150 000 мПа·с
Количественное определение, %	Спектрофотометрия (цетилпиридиния хлорид)	0,48–0,52
Масса содержимого упаковки, г	ГФ XIV	20,0±1,0
Микробилогическая чистота	ГФ XIV	Категория 2
Упаковка	Банки темного стекла объёмом 20 мл, укупоренные крышками полимерными натягиваемыми	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В сухом месте, при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

Таким образом, определены показатели и установлены нормы качества для геля стоматологического «Цетидент».

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание. Том 2. – М., 2018. – 1451 с. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/index.html (дата обращения – 19.09.2019).

2. European Pharmacopoeia 9.0, Vol. II. Cetylpyridinium Chloride. – EDQM, 2017. – P. 2025–2026. (дата обращения – 19.09.2019).

3. Cetylpyridinium chloride. – URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cetylpyridinium_chloride#section=Pharmacology-and-Biochemistry (дата обращения – 15.10. 2019).

4. 182. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание. Том 1. – М., 2018. – 1814 с. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/ HTML/index.html (дата обращения – 19.09.2019)

ХРАНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОПТОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ: ВАЛИДАЦИЯ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ

Золотарева Н.Г., Петручок Т.И.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрены подходы и нормативные требования к валидации компьютерных систем, используемых при хранении лекарственных средств в оптовых фармацевтических организациях. Предложена методология квалификация проектной документации – первого этапа валидации компьютеризированных систем.

Ключевые слова: *оптовая фармацевтическая организация, хранение лекарственных средств, валидация (квалификация) компьютеризированной систем.*

Валидация ключевых процессов, составляющих фармацевтическую деятельность, находит все более широкое распространение в практике, что обусловлено возрастающими требованиями к качеству и безопасности лекарственных средств. Валидация позволяет документально подтвердить, что конкретный процесс, методика или система будут постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям [1].

Необходимость валидации компьютеризированных систем (КС) в процессе хранения лекарственных средств отражена в стандарте GDP (Good Distribution Practice), принятом Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 80 [2], а также в приказе Министерства Здравоохранения РФ от 31.08.2016 г. № 646н «Об утверждении правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения». Таким образом, фармацевтические организации, использующие при хранении лекарственных средств системы, заменяющие разделение зон хранения, в том числе посредством электронной обработки данных, должны валидировать данные КС [3].

В настоящее время выделяют три вида валидации КС: перспективную, ретроспективную и повторную (ревалидация), которая, в свою очередь может быть плановой и внеплановой (например, в качестве коррекции по результатам выявленного несоответствия). Перспективная валидация является предпочтительнее ретроспективной, так как она проводится перед началом разработки КС и соответствующего программного обеспечения и проект перед началом его реализации может быть проверен на соответствие требованиям нормативной документации, системы качества, стандартов GDP, GSP и пр. Ретроспективная валидация проводится в тех случаях, когда КС уже разработана и, возможно, функционирует.

Принципиальные подходы к валидации КС изложены Правилах GMP (Good Manufacturing Practice), GAMP V (Good Automated Manufacturing Practice), руководстве ITIL (Information Technology Infrastructure Library), стандартах серии ISO (International Organization for Standardization). В Российской Федерации нормативными документами являются ГОСТы, созданные на основе международных документов (ГОСТ Р 52249-2009. «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»; ГОСТ Р ИСО 9000-2015 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь»; ГОСТ Р ИСО/МЭК 12207-2010 «Информационная технология. Системная и программная инженерия. Процессы жизненного цикла программных средств» и т.д.). Однако организации, осуществляющие фармацевтическую деятельность, должны самостоятельно определить объекты, объемы и сроки валидации, создать группу валидации, составить валидационный мастер-план, распределить ответственность между лицами и разработать форму валидационных протоколов и отчетов.

Валидационную группу целесообразно сформировать на подготовительном этапе. В ее состав необходимо ввести специалиста с фармацевтическим образованием (заведующий складом), специалистов IT-службы и отдела обеспечения качества. Важным элементом подготовительного этапа является обучение заинтересованных и ответственных лиц основным аспектам валидации, общим принципам документирования работ по валидации КС.

Процесс валидации КС состоит из ряда последовательных этапов – квалификации проектной документации (DQ, design qualification), квалификации инсталляции (IQ, installation qualification), квалификации функционирования (OQ, operational qualification), квалификации эксплуатации (PQ, performance qualification). При этом на первом этапе – квалификации проектной документации, определяются ключевые требования и характеристики КС, от которых напрямую зависит проведение последующих этапов валидации. В определении критически важных функций КС в обязательном порядке должен принимать участие специалист с фармацевтическим образованием, хорошо знающий процесс хранения лекарственных средств. В спецификации требований пользователя он подробно описывает, каким нормативным

требованиям КС должна соответствовать, чем КС будет управлять, с каким программным обеспечением и оборудованием взаимодействовать, кто будет ей пользоваться. В зону ответственности специалиста с фармацевтическим образованием – пользователя КС, также входит проверка полного соответствия функциональной спецификации требованиям пользователя.

В таблице 1 представлена характеристика и методология проведения первого этапа валидации КС.

Таблица 1. – Валидация КС

Этап валидации	Цель	Объект валидации	Документация/ Ответственные
Квалификация проектной документации (DQ)	Документальное подтверждение пригодности проекта	1: URS Спецификация требований пользователя (User Requirements Specifications, URS) определяет требования и пожелания заказчика к КС. Какие процессы должны быть реализованы, какие функции и задачи КС должна выполнять. Особое внимание уделяется критически важным функциям системы: установление критических остатков товара; заказ и возврат; оприходование на складе, систематизация при хранении, идентификация товара; формирование отпускных цен, в том числе на ЖНВЛП; сборка; реализация; инвентаризация; списание; формирование отчетов, статистика; контроль сроков годности; выявление фальсифицированной и забракованной продукции; карантинное хранение товара.	Функциональная спецификация. Составляет заведующий складом, согласование – руководитель отдела обеспечения качества.
		2: FS Функциональная спецификация (Functional Specification, FS) описывает функции системы с учетом требований пользователя и бизнес-процессов организации в целом; данные, которыми оперирует КС; взаимодействие с другим программным обеспечением и категориями пользователей; параметры КС и ее визуальное оформление.	Спецификация программного обеспечения. Составляет: специалист IT-отдела, согласование – руководитель отдела обеспечения качества, IT-директор.
		3: TS Технические требования к КС (Technical Specification, TS). Составляются IT специалистами и описывают технические средства и программные решения для разрабатываемой системы. Описывает необходимую инфраструктуру – сервера, сетевые средства, резервное копирование данных, рабочие станции сотрудников, необходимые операционные системы и дополнительное программное обеспечение и пр.	Спецификация аппаратного обеспечения. Составляет: специалист IT-отдела, согласование – IT-директор.

Первый этап валидации КС заканчивается составлением валидационного протокола DQ, а также утверждением отчета DQ. Результаты квалификации проектной документации включаются в финальный отчет, в котором, в случае успешного прохождения всех этапов валидации, указано, что КС соответствует нормативным требованиям.

Таким образом, валидация КС (этап DQ), являясь важным требованием действующего законодательства, обеспечивает документированное подтверждение того, что КС надлежащим образом спроектирована и ее использование в дальнейшем приведет к ожидаемым результатам и исключит риск возникновение ошибок, которые могут критически повлиять на качество лекарственных средств при хранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 80 «Об утверждении правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках евразийского экономического союза».

3. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 646н «Об утверждении правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения».

АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ НА РЫНКЕ БАЗИСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДРУГИХ ФОРМ ДЕМЕНЦИИ В РОССИИ

Извеков Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведен анализ процессов импортозамещения и динамики цен на российском рынке лекарственных препаратов, используемых в базисной терапии болезни Альцгеймера и других форм деменции.

Ключевые слова: *анализ фармацевтического рынка, болезнь Альцгеймера, деменция, базисная терапия, импортозамещение.*

Деменция представляет собой нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется утратой приобретенных интеллектуальных способностей, ухудшением мышления, памяти, внимания, речи и поведения [1].

Чаще всего деменция развивается в пожилом возрасте, но она не является естественным процессом старения. Самой распространённой формой деменции в настоящее время является болезнь Альцгеймера, на долю которой приходится до 60-70 % всех случаев деменции [2].

Согласно данным ВОЗ, каждый год регистрируется до 7,7 млн. новых случаев деменции, и к 2030 году во всем мире будет насчитываться 65,7 млн. больных деменцией (к 2050 – 115, 4 млн.) [3]. Несмотря на высокую активность в сфере исследований и разработок, эффективные средства борьбы с деменцией пока не найдены. Используемые в настоящее время лекарственные препараты (ЛП) способны только временно замедлить развитие клинических проявлений деменции. В качестве базисной терапии лечения болезни Альцгеймера и других форм деменции в настоящее время во всем мире используются четыре препарата: МНН Мемантин, ингибитор глутаматных NMDA-рецепторов, и ингибиторы ацетилхолинэстеразы – МНН Ривастигмин, Галантамин, Донепезил [4, 5].

Ранее [6] нами было показано, что в 2018 г. достигнутый объем продаж ЛП базисной терапии деменции и когнитивных нарушений в РФ составил в натуральном выражении 1,7 млн упаковок, что на 17 % больше по отношении к предыдущему году. В пересчете на стандартные суточные дозы DDD (defined daily dose) рынок увеличился на 7,6 % и составил 41,7 млн DDD. Объём рынка в денежном выражении снизился на 3,6 % до 2 585 млн. руб. в оптовых ценах.

Основная часть ЛП для базисной терапии приобретается в аптеках за счет средств населения. Обеспечение этими ЛП в рамках государственных программы оказания бесплатной медицинской помощи составляет только около 20% в рублях и 23 % в DDD, что свидетельствует о низкой доступности ЛП для больных деменцией [6]. Учитывая, что базисная терапия используется длительно, а большинство больных нетрудоспособны, основная часть затрат ложится на близких.

Одним из факторов повышения доступности является локализация производства ЛП на территории РФ. В связи с этим в рамках данного исследования были более глубоко изучены процессы импортозамещения. Для этого были проанализированы данные Государственного реестра лекарственных средств, данные реестра разрешенных клинических исследований (КИ), результаты мониторинга продаж на российском фармацевтическом рынке за 2016-2018 гг.

В структуре российского рынка базисной терапии болезни Альцгеймера и других форм деменции более 80% приходится на долю МНН Мемантин, в то время как продажи ингибиторов ацетилхолинэстеразы в относительном и абсолютном выражении составляют небольшую величину (рисунок 1).

В настоящий момент только два МНН производятся на территории России: Мемантин и Галантамин. В 2018 году Мемантин выпускали 9 отечественных компаний, Галантамин – три (данные государственной регистрации). Мемантин в ближайшие годы начнут производить еще две российские компании – «Северная звезда» и «Валента Фарм». В настоящее время препараты этих компаний находятся в процессе КИ. Производство Ривастигмина и Донепизила в России не локализовано, что приводит к высокой цене и слабой доступности этих препаратов на рынке.

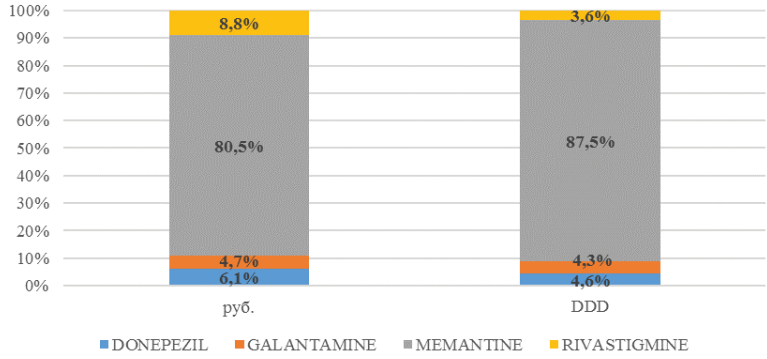


Рисунок 1. Структура продаж препаратов базисной терапии, 2018 г.

Отечественные производители лидируют в сегменте МНН Галантами, занимая почти 90% в рублях и 76% в DDD (рисунок 2). В сегменте МНН Мемантин они занимают более скромные позиции (25% и 43% соответственно), однако позиции российских компаний постоянно расширяются. В целом на всем рынке базисной терапии доля отечественных производителей в период с 2016 г. по 2018 г. в рублях выросла с 14% до 24%, в DDD – с 25% до 43%.

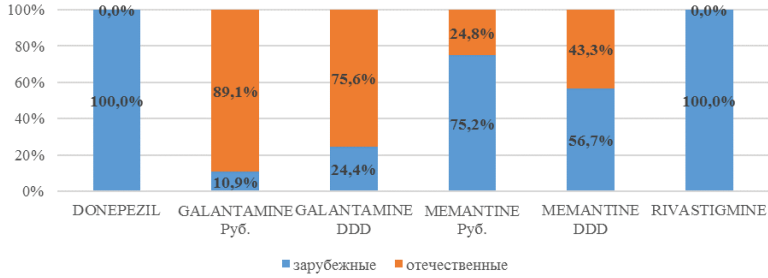
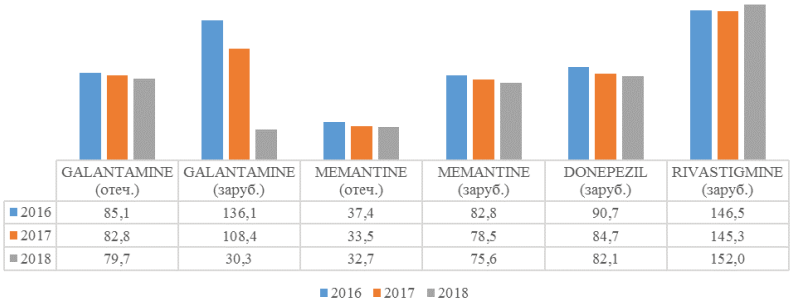


Рисунок 2. Доля продаж российских и зарубежных препаратов в сегментах МНН базисной терапии, 2018 г.

В целях анализа доступности препаратов базисной терапии был проведен расчет средневзвешенных цен в расчете на 1 DDD (рисунок 3). В 2018 г. произошло резкое снижение цен на зарубежные препараты Галантамина, что объяснялось снижением цены регистрации лидирующего бренда (Реминил Johnson & Johnson). В то же время средневзвешенная цена на 1 DDD Галантамина отечественного производства за последние три года показала лишь небольшое снижение (на 6,3%). В результате по итогам 2018 г. цен на российские препараты оказались в 2,6 раза выше, чем на зарубежные.

Иная картина наблюдается в сегменте МНН Мемантин, где цены на российские препараты в 2,3 раза ниже, чем на зарубежные. В течение трех лет снижение цен на эти ЛП составило 11% и 9% соответственно, что было вызвано конкуренцией как между зарубежными и российскими производителями, так и среди отечественных компаний. В отсутствие конкуренции цены на зарубежный Ривастигмин в 2018 г. по отношению к предыдущему году продемонстрировали положительную динамику (+4%).



	GALANTAMINE (отеч.)	GALANTAMINE (заруб.)	MEMANTINE (отеч.)	MEMANTINE (заруб.)	DONEPEZIL (заруб.)	RIVASTIGMINE (заруб.)
2016	85,1	136,1	37,4	82,8	90,7	146,5
2017	82,8	108,4	33,5	78,5	84,7	145,3
2018	79,7	30,3	32,7	75,6	82,1	152,0

Рисунок 3. Динамика средневзвешенных цен на ЛП отечественного и зарубежного производства в расчете на 1 DDD (руб.)

Проведенный анализ рынка ЛП для лечения болезни Альцгеймера и деменции свидетельствует о снижении тенденций лидерства зарубежных компаний. В настоящий момент это наблюдается в сегментах МНН Галантамин и Мемантин. Достигается это за счет активного выхода на рынок новых российских производителей и наращивания объемов продаж. Развитие конкуренции позволяет снижать стоимость терапии, делая тем самым ее более доступной. Но положительные тенденции не затрагивают МНН Ривастигмин и Донепезил. Ни одна российская компания в настоящий момент не выпускает препараты данных МНН и в ближайшие годы вряд ли начнет. При этом мы можем наблюдать снижение цен на терапию, в том числе за счет новых иностранных производителей. Быть может тен-

денция увеличения числа зарубежных производителей, предлагающих свои ЛП для базисной терапии, подтолкнет российских производителей обратить внимание на данный рынок ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батмитова Р.Р. Деменция у пожилых людей как актуальная проблема современности. Евразийское Науч. Объединение, 2018; 2: 118-120.

2. Маркин С.П. Профилактика и лечение деменции. Рус. мед. журн., 2010; 8: 475–483.

3. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. Geneva: World Health Organization; 2015. Режим доступа: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf.

4. Donepezil, galantamine, rivastigmine andmemantine for the treatment of Alzheimer's disease Technology appraisal guidance. Published: 23 March 2011. Режим доступа: nice.org.uk/guidance/ta217

5. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста до 2025 г. – Москва, 2018.

6. Трофимова Е.О., Извеков Н.В. Анализ рынка препаратов для лечения деменции в России. Ремедиум, 2019;9: 16-25.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ТЕХНОЛОГИИ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Иртегова А.О., Ароян М.В., Каухова И.Е.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрена современная номенклатура вспомогательных веществ растительного происхождения в технологии готовых лекарственных форм.

Ключевые слова: *лекарственное растительное сырье, вспомогательные вещества, эмульгаторы, стабилизаторы, гелеобразователи.*

В технологии готовых лекарственных форм используют различные группы вспомогательных веществ. Так как синтетические вспомогательные вещества вызывают нежелательные побочные эффекты, такие как ал-

лергические реакции, с большей частотой, чем вещества, полученные на растительной основе, актуальны исследования в области расширения номенклатуры вспомогательных веществ природного происхождения. Многие вспомогательные вещества растительного происхождения, такие как крахмал, агар, альгинаты, каррагинаты, гуаровая камедь, камедь акации, ксантановая камедь, желатин, пектин, трагакант широко применяются в фармацевтической промышленности в качестве загустителей, гелеобразователей, стабилизаторов. Полимеры растительного происхождения применяются в производстве имплантатов, пленок, микрокапсул, наночастиц, ингаляционных и инъекционных форм [1]. В качестве загустителей используются различные природные соединения. Данные вещества представляют собой полимеры, которые поглощают воду для набухания и увеличения вязкости. Производные целлюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, часто используются в таких продуктах, как гели или шампуни.

Связующие агенты, используемые в производстве гранул или таблеток, необходимы для формирования прочных структур. Это гарантирует соответствие лекарственной формы требованиям нормативной документации [2]. Так в фармацевтической промышленности нашли применение вещества, содержащиеся в растениях рода Dioscorea rotundata, в качестве связующего и дезинтегрирующего агента в рецептуре таблеток. Исследованы перспективы использования крахмалов гороха птичьего и подорожника в качестве связывающих и дезинтеграторов в технологии таблеток парацетамола [3]. Камедь, найденная в растениях семейства Fabaceae, используется в пероральных и наружных формах в качестве суспендирующего и эмульгирующего агента.

Известно множество природных веществ, являющихся качественными гелеобразующими агентами. Метилцеллюлоза и полоксамеры имеют более высокую растворимость в холодной воде. Карбомеры, трагакант и гуминовые кислоты создают гели с хорошими технологическими свойствами при контакте с теплой водой [4]. Еще одна область применения растительных веществ фармации – это подсластители растительного происхождения. Так, финики являются замечательными подсластителями, содержащими K, медь, железо, марганец, пиридоксаль, микроэлементы [5].

Одной из основных задач фармации является разработка безопасных и эффективных препаратов. Поэтому существует постоянный интерес к натуральным вспомогательным веществам в качестве альтернативы синтетическим. Они имеют значительное преимущество по сравнению с их искусственными аналогами, так как они нетоксичны, более экономичны и доступны. Такая возможность замены продуктов химического синтеза на природные субстанции делает актуальным разработку рецептур на их основе в фармацевтической промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh P., Mahmood T., Shameem A. A review on herbal excipients and their pharmaceutical applications. Sch. Acad. J. Pharm. 2016; 5(3): 53-7.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

3. Oyi A.R., Olayemi O.J., Allagah T.S. Comparative binding effects of wheat, rice and maize starches in chloroquine phosphate tablet formulations. Res. J. Appl. Sci. Eng. Technol. 2009; 1: 77-80.

4. Doharey V., Sharma N., Bindal M.C. Assessment of the suspending properties of Cordia gheraf Gum on Paracetamol suspension. Scholars Research Library. 2010; 2(1): 510-7.

5. Hernández-Ceruelos A., Madrigal-Bujaidar E., de la Cruz C. Inhibitory effect of chamomile essential oil on the sister chromatid exchanges induced by daunorubicin and methyl methanesulfonate in mouse bone marrow. Toxicol Lett. 2002; 135(1-2): 103-10.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОСТАДИЙНОГО КОНТРОЛЯ СОСТАВА ОТХОДОВ В СИНТЕЗЕ ИЗОНИАЗИДА МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

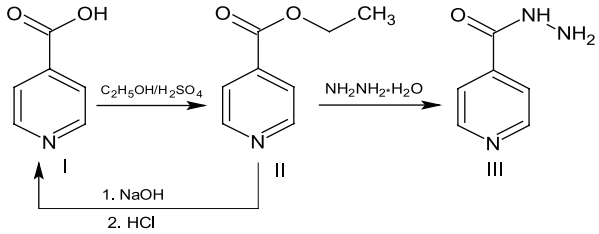
[1]Казанова А.Н., [1]Никитина Т.Г., [2]Михайлова Н.В., [1]Генералова Ю.Э., [1]Алексеева Г.М.
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
[2]Институт медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Разработана методика количественного определения изоникотиновой кислоты, изониазида и этилового эфира изоникотиновой кислоты методом капиллярного электрофореза для контроля отходов на каждой стадии синтеза, позволяющая провести рециклизацию и автоматизацию технологического процесса.

***Ключевые слова**: капиллярный электрофорез, изониазид, изоникотиновая кислота, противотуберкулезные препараты.*

Изониазид (пиридин-4-карбгидразид, 4-пиридинкарбогидразид, гидразид изоникотиновой кислоты) является эффективным синтетическим противотуберкулезным препаратом, оказывает бактерицидное действие и имеет хорошую, переносимость при длительном лечении людей больных туберкулезом.

Один из наиболее технологичных методов получения изониазида (III) заключается в этерификации изоникотиновой кислоты (I) с последующей обработкой этилпиридин-4-карбоксилата (II) гидразин гидратом [1]:



Необходимо отметить, что в ходе синтеза изониазида все полученные маточные растворы со стадии получения технического изониазида и с операции его очистки могут быть утилизированы: остаток после стадии очистки изониазида и этиловый эфир изоникотиновой кислоты (ЭЭИНК) можно гидролизовать до изоникотиновой кислоты (ИНК) с последующим возвращением в производство. Для проведения рециклизации необходимо разработать методику определения изониазида, ИНК и ЭЭИНК на всех стадиях синтеза. Поскольку все определяемые вещества могут существовать в растворе в форме катиона, так как содержат в структуре молекулы атом азота, который в «кислых» растворах может протонироваться, то для решения поставленной задачи был выбран метод капиллярного электрофореза, включенный в 2015 году в Государственную Фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) [2].

Эксперименты были выполнены на приборе капиллярного электрофореза «Капель-103РТ», производства НПП АФ «Люмэкс», снабженном кварцевым капилляром (внутренний диаметр 75 мкм, общая длина капилляра – 60 см, эффективная – 50 см) и спектрофотометрическим детектором (длина волны – 254 нм). Так как изониазид, ИНК и ЭЭИНК поглощают в УФ-области спектра, использовалось прямое фотометрическое детектирование пиков аналитов. Разделение осуществляли при напряжении + 20кВ, в качестве ведущего электролита использовали растворы хлоруксусной кислоты, ввод пробы осуществляли давлением 30 мбар в течение 7 с. Для регистрации и обработки электрофореграмм использовали программу «МультиХром for Windows» (версия 1.5).

Изониазид, ИНК и ЭЭИНК поглощают в УФ-области спектра, поэтому использовалось прямое фотометрическое детектирование. В предварительных экспериментах в качестве ведущего электролита, которым заполнялся капилляр, был использован раствор 0,1 М уксусной кислоты с pH= 3,13. Было установлено, что времена миграции изониазида и ИНК меньше времени миграции маркера электроосмотического потока (рисунок 1), что подтверждает предположение о существовании в растворе катионных форм аналитов.

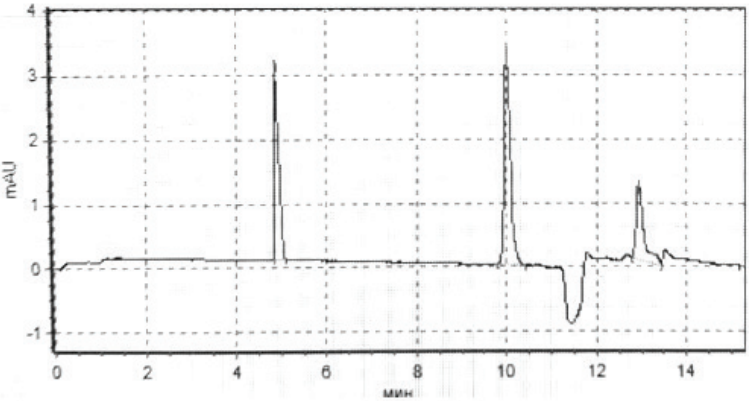


Рисунок 1. Электрофореграмма стандартной смеси изониазида (50 мг/л), ИНК (50мг/л) и маркера потока – ацетона (0,1%).
Ведущий электролит: 0,05 М уксусная кислота pH=3,13.
Время миграции изониазида – 4,85 мин, ИНК – 10,05 мин, ацетона – 12,90 мин

Снижение pH ведущего электролита должно приводить к увеличению доли катионных форм определяемых веществ и, как следствие, к уменьшению времени анализа. Поскольку на промежуточной стадии в синтезе изониазида происходит выделение ЭЭИК, то он может присутствовать в ИК, возвращаемой в производство. Предположение, что время миграции ЭЭИНК будет находиться между временами миграции изониазида и ИК, было подтверждено экспериментально (рисунок 2.).

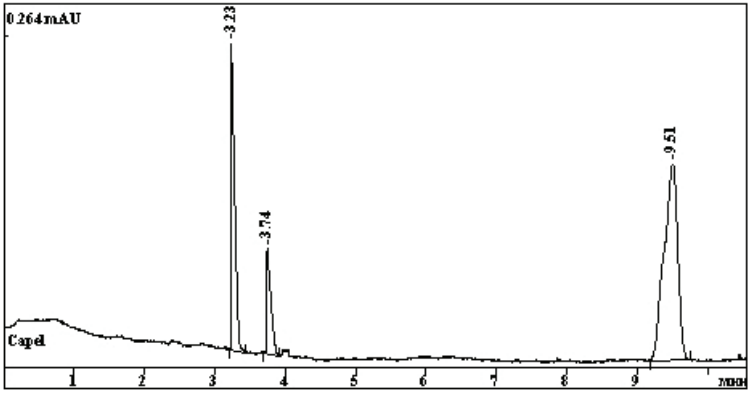


Рисунок 2. Электрофореграмма стандартной смеси изониазида (3,23 мин), ЭЭИНК (3,74 мин), ИНК (9,51 мин).
Ведущий электролит: 0,05 М монохлоруксусная кислота pH=2,08

На основании полученных экспериментальных данных были рассчитаны электрофоретические подвижности определяемых веществ: 0,773 $см^2/(кВ·с)$ – изониазид, 0,668 $см^2/(кВ·с)$ – ЭЭИНК, 0,263 $см^2/(кВ·с)$ – ИНК. При использовании в качестве ведущего электролита 0,05 М раствора монохлоруксусной кислоты с pH=2,08 время анализа не превышает 10 мин. Подтверждением пригодности выбранных условий разделения анализируемой смеси методом капиллярного электрофореза служит таблица 1, содержащая параметры, характеризующие эффективность (N) и разрешение пиков (Rs), а также достигнутые пределы обнаружения аналитов (ПО). Разработанная методика определения изониазида, ЭЭИНК и ИНК методом капиллярного электрофореза была апробирована при контроле состава маточных растворов и реакционной массы со стадий синтеза изониазида (таблица 2).

Таблица 1. – Эффективность, разрешение и селективность разделения смеси изониазида, ЭЭИНК и ИНК методом капиллярного электрофореза

Аналит	N	Rs n, n+1	Уравнение градуировочного графика (r)	Предел обнаружения, мг/л
изониазид	154550	5,6	y=61,20·x (r=0,9995)	0,1
ЭЭИНК	162850	26,2	y=161,27·x (r=0,9993)	0,3
ИНК	89600	-	y=23,87·x (r=0,9994)	0,05

Таблица 2. – Результаты определения изониазида, ЭЭИНК и ИНК в реальных пробах

Стадия синтеза	Анализируемая смесь	Возможный аналит	Найденный аналит	С, мг\л
Стадия 2. Выделение ЭЭИНК	Водный слой	ИНК	ИНК	1500 ± 100
	Органический слой (после реэкстракции)	ЭЭИНК, примесь ИНК	ЭЭИНК	750 ± 50
			ИНК	45 ± 5
Стадия 3. Получение изониазида	Реакционная масса с изониазидом (1)	Изониазид, ЭЭИНК	Изониазид	700 ± 50
			ЭЭИНК	150 ± 20
			ИНК	36 ± 4
	Реакционная масса с изониазидом (2)	Изониазид, ЭЭИНК	Изониазид	1100 ± 80
			ЭЭИНК	110 ± 15
			ИНК	3,5 ± 0,5

Таким образом, в результате проведенных исследований разработана методика определения изониазида, ЭЭИНК и ИНК методом капиллярного электрофореза, которая может быть использована для контроля отходов на каждой стадии технологического процесса при синтезе изониазида с целью рециклизации и автоматизации производственного цикла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иозеп А.А., Пассет Б.В., Самаренко В.Я., Щенникова О.Б. Химическая технология фармацевтических субстанций: Учебное пособие. – СПб.: Лань, 2016. – 384 с.

2. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. Ф.С.2.1.0101.18 [Электронный ресурс]. URL: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОМПЛЕКСА ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ

Караваева Л.И., Стучаева А.А., Глазова Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изучены параметры сорбции гидролитических ферментов из модельного раствора панкреатина и экстракта поджелудочной железы северного оленя в статистических и динамических условиях на сорбентах различной структуры. Подобран эффективный сорбент и условия сорбции и десорбции ферментов из модельного раствора панкреатина. Для стабилизации раствора панкреатина использовали наноструктуры с циклодекстрином.

Ключевые слова: *поджелудочная железа,северный олень, гидролитические ферменты, сорбция, десорбция,стабилизация, b-циклодекстрины.*

На протяжении многих лет фармацевтическая промышленность активно разрабатывает и производит ферментные препараты, полученные на основе животного, микробного и растительного сырья.Производство ферментных препаратов расширяется с каждым годом. Высокий спрос на ферментные препараты для лечения заболеваний ЖКТ.Получают ферменты для таких препаратов преимущественно из животного сырья, а именно из органов крупного рогатого скота. В районах крайнего севера России широко распространено оленеводство. Сырье северного оленя в

производстве ферментных препаратов в настоящее время не используется, хотя оно содержит более 80 жизненно важных для организма веществ. Поэтому, актуальной задачей является поиск методов выделения и очистки ферментных препаратов из поджелудочной железы северного оленя (СО).

Целью работы является разработать современные методы выделения и очистки комплекса гидролитических ферментов из экстракта поджелудочной железы СО.

Эксперементальная часть. Объектами исследования являются:поджелудочные железы северного оленя,модельные растворы препаратов: Панкреатин (Sigma-Aldric, Germany), Амилосубтилин (ГЗХ ООО Сиббиофарм) и Lipopan 100L (Novozymes).

В работе использовались сорбенты: Сульфокатиониты: КУ-23, Purolite-C150; Карбоксильный катионит Purolite-C115EC; Анионит PUROLITE A400MBOH; Неионогенный сорбент PURASORB AP 500.

Концентрацию общего белка в растворе определяли методу Лоури с помощью реактива Фолина-Чиокальтеу [1]. В основе определения амилолитической активности лежит модифицированный метод Рухдядевой [2]. В основе определения липолитической активности лежит модифицированный метод Шибаби-Бишопа [3]. Для изучение компонентного состава применялся метод гельхроматографического анализа.

В работе предварительно был проведен сравнительный гель-хроматографический анализ экстракта поджелудочной железы СО и модельного раствора препарата Панкреатин (Sigma-Aldric, Germany), в котором протеазы находятся в активной форме. В ходе анализа было выявлено, что в экстракте поджелудочной железы СО также протеазы находятся в активной форме, которым свойственно резко снижать активность липазы и амилазы. Это связано с тем, что протеазы разрушают пептидные связи в ферментах, инактивируя их.[4]Поэтому на стадии выделения гидролитических ферментов из экстракта поджелудочной железы СО могут возникнуть сложности, за счёт разрушения протеазой амилазы и липазы, что препятствует получению активных комплексов. Известно, что циклодекстрины оказывают стабилизирующее действие на ферменты, поэтому это способность b-циклодекстринов может значительно уменьшить негативное воздействие протеазы на другие ферменты, находящиеся в растворе.

С помощью полученных данных были изучены сорбционные процессы на модельном растворе в статических и динамических условиях на сорбентах различной структуры. Построены изотермы сорбции, для каждой из которых графическим способом был расчитан коэффициент распределения при определённой концентрации.На основе полученных коэффициентов были выбраны наиболее эффективные сорбенты для

дальнейшего изучения параметров сорбции в динамических условиях – Purolite-C150 и Purolite- C115E.

Изучение динамического процесса сорбции и десорбции панкреатических ферментов проводили на выбранных сорбентах с помощью растворов ферментных препаратов Амилосубтилин (ГЗХ ООО Сиббиофарм) и Lipopan 100L (Novozymes). Предварительно была проведена оптимизация процессов сорбции и десорбции гидролитических ферментов в динамических условиях п параметрам, представленным в таблице 1.

Таблица 1. – Оптимальные условия сорбции и десорбции гидролитических ферментов в динамических условиях

Параметры сорбции	Purolite-C115E	Purolite C150
Высота слоя сорбента, м	0,045	0,05
Скорость элюции при сорбции, мл/мин	0,25	0,25
Скорость элюции при десорбции, мл/мин	0,125	0,125

В ходе эксперемента было выявлено, что при десорбции как α-амилазы, так и липазы на сорбентах Purolite C150 и Purolite-C115EC уменьшается выход ферментов, что связано с гидрофобной матрицей сорбента.Поэтому для полной десорбции необходимо использование органического растворителя, разрушающего гидрофобные связи (30% ацетон).По полученным данным были расчитаны выходы ферментов на стадии десорбции на сорбентах на Purolite C150 и Purolite-C115EC.Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Выходы ферментов на стадии десорбции

Фермент	Purolite C150	Purolite-C115EC
α-амилазы	83%	89%
Липазы	80%	93%

Как видно из таблицы 2, наилучшим сорбентом для сорбции липазы и амилазы является сорбент Purolite-C115EC.

Для предотвращения разрушения ферментов было изучено влияние различных соотношений b-циклодекстринов на стабильность исследуемых ферментов [5]. Входе эксперемента было выявлено оптимальное соотношение фермента и b-циклодекстринов, а также время их взаимодействия: для α-амилазы – соотношение амилосубтилин и циклодекстрины 1:4 при времени выдержки 60 минут, для липазы – соотношение Lipopan и циклодекстрины 1:4 при времени выдержки 45 минут.

Далее была изучена сорбция ферментов из модельного раствора панкреатина на сорбентах Purolite-C150 и Purolite-C115EC в присутствии β-циклодекстринов. Предварительно было проведено ингибирование протеаз, то есть было использовано наиболее подходящее соотношение для ингибирования протеаз – 1:2 (панкреатин:циклодекстрины) при времени выдержки 90 минут. Это производилось для того, чтобы сохранить гидролитические ферменты – амилазу и липазу.По полученным эксперементальным данным были построены выходные кривые и были рассчитаны выходы сорбции по активности (таблица 3). Полученные данные сорбции и десорбции панкреатина с b-циклодекстрином на сорбенте Purolite-C115EC представлена на рисунке 1.

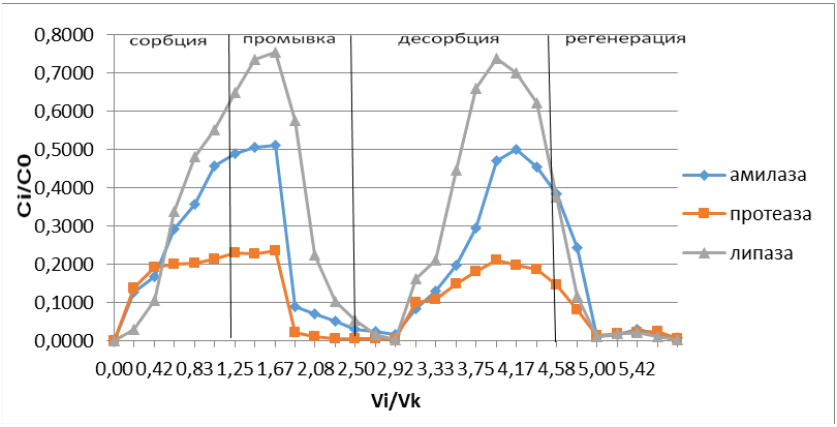


Рисунок 1. Выходная кривая сорбции и десорбции панкреатина на сорбенте Purolite-C115 EC

Таблица 3. – Выходы на стадии десорбции

Сорбент	Выход на стадии десорбции, %		
	Амилаза	Протеаза	Липаза
Purolite-C150	83	79	77
Purolite-C115EC	89	92	95

По данным таблицы 3, можно сделать вывод, что наилучшим сорбентом для сорбции панкреатина является Purolite-C115 EC, при сорбции на котором достигается регулярный режим сорбции с наибольшем выходом при десорбции.

Выводы*:* Изучен гель-хроматографический состав раствора препарата «Панкреатин» и экстракта поджелудочной железы СО. Выявлено, что

в поджелудочной железе СО и в поджелудочной железе крупного рогатого скота присутствуют идентичные гидролитические ферменты. Сорбция раствора «Панкреатина» в статистических условиях показала, что наибольшим сродством к панкреатину обладают сультфокатионит Purolite-C150 и карбоксильный катионит Purolite-C115EC. Изучены процессы сорбции и десорбции α-амилазы и липазы на выбранных сорбентах. Выявлено , что наилучшим сорбентом для сорбции и десорбции ферментов является сорбент Purolite-C115EC.Изучено влияние различных соотношений b- циклодекстринов на активность α-амилазы и липазы. Установлены оптимальные зависимости соотношения ферментов и b-циклодекстринов от времени. При изучении сорбции ферментов из модельного раствора панкреатина на сорбентах в присутствии β-циклодекстринов было выявлено, что наилучшим сорбентом является Purolite-C115EC.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with Folinphenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951; V. 193(1): 265-275.

2. Рухлядева А.П., Полыгина Т.В. Методы определения активности гидролитических ферментов. – Л.: Наука, 1969. – С.333.

3. Определение активности липазы (по Shihabi и Bishop). [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://neznaniya.net/medicina/ostryj-pankreatit/2326-opredelenie-aktivnosti-lipazy-po-shihabi-i-bishop.html (дата обращения: 12.02.2019).

4. Стучаева, А.А. Выделение и очистка протеаз из животного сырья / А.А. Стучаева, Н.В. Глазова // Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая Фармация – потенциал будущего». Санкт-Петербург. 23.04.18-24.04.18 – СПб.: СПХФУ, 2018. – С. 311-314

5. Капустин, М.А. Методы получения нанокомплексов биологически активных веществ с циклическими олигосахаридами, анализ их физико-химических свойств и использование в пищевом производстве / М.А. Капустин, А.С. Чубарова, Т.Н. Головач, В.Г. Цыганков, А.М. Бондарук, В.П. Курченко // Труды Белорусского государственного университета. – Т 11. – №11. – Минск, 2016.

СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ АПТЕЧНОГО БИЗНЕСА КАК КОНКУРЕНТНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО

Карева Н.Н., Швецова В.Д.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье показано позитивное воздействие социально ответственного поведения бизнеса на общество и сам аптечный бизнес, что открывает перспективы развития социальной ответственности бизнеса в качестве важнейшего направления повышения деловой репутации, имиджа и конкурентоспособности аптечных организаций.

Ключевые слова: *бизнес, аптечный бизнес, ответственность, социальная ответственность.*

Основной тенденцией последнего времени является рост влияния бизнеса на все стороны жизни общества. Отношения между бизнесом и обществом претерпевают серьезную трансформацию, что ведет к стремлению организаций к гармонизации социальной среды, в которой им приходится действовать.

Следует отметить, что проблематика социальной ответственности субъектов фармацевтического рынка осталась за пределами сферы научных интересов отечественных ученых в области фармации. Некоторые вопросы данной проблемы рассматривались в статьях Каревой Н.Н. [2,3].

Социальная ответственность фармацевтических организаций – это объективный этап в их поступательном развитии, ответ на вызовы глобальной экономики, динамично изменяющейся внешней среды.

Социальная ответственность наряду с другими факторами обеспечивает выживаемость и сбалансированное, устойчивое развитие бизнеса. При таком понимании социальная ответственность становится мощным фактором стратегического развития, укрепления имиджа, деловой репутации и конкурентоспособности организации.

Термин «социальная ответственность» нашел широкое распространение, как в России, так и за рубежом в начале 70-х годов прошлого века.

Однако, без преувеличения можно сказать, что вся история человечества, начиная с древних цивилизаций, была неким движением производителей товаров и услуг по направлению к социальной ответственности, а поэтому социальная ответственность бизнеса во всем мире имеет глубокие исторические и социокультурные корни.

На протяжении многих веков существовал социально ответственный и социально безответственный бизнес, и между ними происходила борьба [1].

Определений социальной ответственности существует большое разнообразие. Одной из множества концептуальных дефиниций социально ответственного бизнеса является представленная ниже: «Социальная ответственность бизнеса – это влияние бизнеса на общество, это ответственность тех, кто принимает бизнес-решения, перед теми, на кого прямо или косвенно эти решения влияют» [5], которая емко освещает суть проблемы.

Социальная ответственность бизнеса носит многоуровневый характер:

- базовый уровень предполагает выполнение следующих обязательств: своевременная оплата налогов, выплата заработной платы, предоставление рабочих мест. Базовый уровень рассматривается как необходимое условие социальной ответственности;

- второй уровень предполагает осуществление социальных инвестиций внутренней направленности: обеспечение работников адекватными условиями не только работы, но и жизни: повышение уровня квалификации работников, профилактическое лечение, строительство жилья, развитие социальной сферы;

- третий, высший уровень ответственности, имеет направленность на внешнюю среду, когда организация направляет часть средств на решение проблем региона присутствия (снижение уровня преступности, помощь людям с определёнными заболеваниями, организация досуга молодёжи, улучшение экологической обстановки и др.), а также на благотворительную деятельность.

Важным акцентом в эволюции взглядов на социальную ответственность организаций стало расширение круга заинтересованных сторон, перед которыми организация должна нести ответственность. Если в ранние периоды развития социальной ответственности бизнес нёс ответственность перед собственниками, то позднее сюда включаются и другие стороны, такие, как потребители, поставщики, органы государственной власти, менеджеры, сотрудники, кредиторы, общество в целом [1].

Вопросы социальной ответственности бизнеса являются важными для всех секторов фармацевтического рынка. Однако, особенно важен в решении этих вопросов аптечный сектор в силу большого числа представленных здесь субъектов рынка и объективной сложности процессов координации их деятельности. За последние десять лет структура розничного сектора кардинально изменилась, наступило абсолютное доминирование крупных аптечных сетей. Формирование аптечных сетей, как представителей среднего и крупного бизнеса, заинтересованных в механизмах эффективного взаимодействия с государством, делает социальную ответственность в аптечном секторе особенно актуальной и реальной. В Санкт-Петербурге аптечные сети составляют 80% розничного ритейла.

Главная цель аптечного бизнеса – получение максимальной прибыли. Однако, в настоящее время к главной цели бизнеса аптечной организации можно отнести и привлечение максимального количества клиентов, которое предполагает отток клиентов от конкурентов, следовательно, повышает имидж организации. Таким образом, аптечные организации руководствуются принципами: прибыльность, конкурентоспособность, развитие (или выживание).

Существуют и другие цели бизнеса, из которых мы отдаем предпочтение завоеванию устойчивой репутации организации. Решение этой задачи достигается за счет превосходства над конкурентами по основным показателям деятельности: честности линии поведения, высокого качества товаров аптечного ассортимента в сочетании с доступными ценами, высокого уровня обслуживания и т.п., что явно перекликается с принципами социальной ответственности.

В настоящее время в аптечном секторе наблюдается высокий уровень развития конкурентной среды и поиск конкурентных преимуществ аптечных организаций на основе использования современных технологий управления и качества обслуживания.

В качестве конкурентного преимущества мы предлагаем введение социальной ответственности в стратегию управления аптечных организаций. Определение четкой и ясной позиции позволит занять организации достойное место на фармацевтическом рынке и отличаться от конкурентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виттенберг, Е.Я. Социальная ответственность бизнеса на постсоветском пространстве. – М.: РГГУ, 2011. – С.16-18, 79-81.

2. Карева, Н.Н. К вопросу о социальной ответственности фармацевтического бизнеса // Сборник материалов I Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием «Инновации в здоровье нации» 20 ноября 2013 г. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФА, 2013. – С. 137-138.

3. Карева Н.Н., Юденков Д.Е. Актуальные вопросы разработки стратегии управления социальной ответственностью в сфере аптечного бизнеса // Труды науч.-практ. конф. «Фармация из века в век», часть 1. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФА, 2008. – С. 75-77.

4. Национальный стандарт Российской Федерации «Руководство по социальной ответственности» ГОСТ Р ИСО 26000-2012. Разделы 5,6. – URL: http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-26000-2012.

5. Corporate social responsibility. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Corporate_social_responsibility

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

Кариева Ё.С., Гаипова Н.Н., Нуридуллаева К.Н.
Ташкентский фармацевтический институт,
Ташкент, Узбекистан

Результатами фармакологического скрининга определена композиция лекарственного растительного сырья, обладающего выраженным противовоспалительным действием. Методом математического планирования разработана технология получения сухого экстракта. Изучены показатели качества и степень гигроскопичности экстракта, доказана его безвредность и специфическая активность, установлен срок годности равный 2-м годам.

Ключевые слова: *сухой экстракт, противовоспалительное действие, математическое планирование эксперимента, оценка качества, гигроскопичность, стабильность.*

Одним из путей развития современной фармацевтической промышленности является разработка и внедрение высокоэффективных, безопасных и выгодных в экономическом аспекте лекарственных препаратов растительного происхождения. Комплекс действующих и сопутствующих биологически активных веществ обеспечивает поливалентный эффект фитопрепаратов. При этом ученые предполагают, что основная фармакологическая активность данных препаратов обусловлено действующими БАВ, а сопутствующие вещества – усиливают это действие. В настоящее время широкое распространение получили сухие экстракты, ввиду несложности (хотя и трудоёмкости) технологического процесса получения, удобства применения и транспортировки, а также использования их в качестве потенциальных субстанций для создания лекарственных форм в любом агрегатном состоянии [1-3].

Практически повсеместное распространение лекарственных растений на территории Республики Узбекистан, возможность заготовки сырья без ущерба природе, а также ограниченный ассортимент отечественных препаратов для применения в стоматологической практике послужило основанием для проведения исследований по получению сухого экстракта, обладающего противовоспалительным действием.

На начальной стадии исследований был проведен анализ литературы по выявлению отечественного растительного сырья, обладающего противовоспалительным действием. Действующими биологически активными веществами этих растений являлись дубильные вещества, флавоноиды, эфирные масла и др. Результаты фармакологического скрининга, про-

веденного с использованием классической каррагениновой модели воспаления, послужили основанием для выбора композиции, содержащей дуб обыкновенный (*Quercus robur* L.), ромашку аптечную (*Chamomilla recutita* (L.) и череду трехраздельную (*Bidens tripartita* L.) в определенном соотношении.

Следующие исследования были направлены на разработку технологии получения комплексного экстракта. Учитывая сложность данного процесса, а также тот факт, что максимальное высвобождение биологически активных веществ из растительного сырья зависит от многих факторов, нами был использован метод математического планирования эксперимента. В качестве факторов нами были рассмотрены вид экстракции, концентрация и полярность экстрагента, степень измельченности сырья, дополнительные условия проведения экстракции. Было установлено, что наибольший процент выхода БАВ наблюдался при ступенчатом экстрагировании сырья методом вихревой экстракции водой очищенной и 70% этиловым спиртом. В качестве дополнительных условий были определены температура (60 ^{0}C) и кратковременное применение ультразвукового воздействия. Полученный экстракт сушили методом распылительной сушки в высокоскоростной распылительной сушилке «LPG-15 Spray Drier».

Растворимость сухого экстракта определяли согласно ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость» (ГФ XIII издания). Результаты показывают, что анализируемый комплексный сухой экстракт легко растворим в воде, 40% и 70% этиловом спирте, хлороформе, растворим в 90% и 96% этиловом спирте.

Качественные и количественные показатели сухого экстракта проводили в соответствии с требованиями фармакопейных статей: «Экстракты» (ГФ XIII, ОФС.1.4.1.21), «Extracts» (European Pharmacopoeia, 9th edition) и др. [4-5]. Были определены такие показатели как внешний вид (органолептически), подлинность (при помощи качественных реакций на дубильные вещества и рутин), потеря в массе при высушивании (согласно ОФС.1.2.1.0010.15, метод I), тяжелые металлы (согласно ОФС.1.2.2.2.0012.15, метод 1), микробиологическая чистота (согласно ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» (ГФ XIII издания) категория 3.2), количественное определение биологически активных веществ (дубильные вещества – перманганатометрическим титрованием согласно ОФС.1.5.3.0008.15, метод 1; сумма флавоноидов в пересчете на рутин – спектрофотометрически при длине волны 415±2 нм).

Общеизвестна повышенная гигроскопичность сухих экстрактов, т.е. их способность к поглощению влаги из окружающей среды. Вследствие чего, проведены исследования по изучению влагосорбционной способности по-

лученного сухого экстракта двумя методами: по методике, приведенной в Европейской Фармакопее (метод I) и гравиметрическим методом, предложенным С.А. Носовицкой модифицированным авторами (метод II).

Согласно Европейской фармакопее (Ph.Eur.7.0,vol.1 general texts 5.11) анализируемый экстракт соответствует категории «очень гигроскопичен» (т.е. поглощает 15% и более влаги). Результаты, полученные при проведении экспериментов методом II, свидетельствуют, что кинетика влагосорбции сухого экстракта находится в линейной зависимости от влажности окружающей среды и площади поверхности. Данный факт необходимо учитывать при установлении условий хранении самого экстракта, а также разработке состава и технологии, а также обеспечения сохранности качественных и количественных показателей лекарственных форм на его основе.

Доклинические исследования, проведенные совместно с сотрудниками фармакологической лаборатории Научного Центра "DVSIM" Ташкентского фармацевтического института показали, что согласно классификации веществ по токсичности разработанный экстракт является практически не токсичным, в изученной дозе обладает ярко выраженным противовоспалительным и ранозаживляющим действием.

Стабильность сухого экстракта изучена в ходе долгосрочных испытаний в трех видах тароупаковочных материалов. Анализ показателей качества проводился с периодичностью в три месяца. На сегодняшний день по результатам исследований по изучению сроков годности сухого экстракта комплексного состава противовоспалительного действия доказана его стабильность в течение 2-х лет. Исследования продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проценко М.А. Получение экстрактов и характеристика биологически активных соединений из Fomes Fomentarius. Journal of Siberian Medical Sciences. 2013; №4.

2. Oliveira P.C., Conceição E.C., Oliveira P.A., Nascimento M.V., Costa E.A., Paula J.R. Obtaining a dry extract of Pterodon emarginatus (Fabaceae) fruits by spray-drying //J. Pharm. Res. 2012, 5: 641–645.

3. Мурашкина И.А., Гордеева В.В., Мирович В.М., Бацуева О.С., Самбаров А.Л. Разработка технологии экстракта сухого из очанки гребенчатой травы. Сибирский медицинский журнал. 2014.1: 109-110.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд., Москва (2015); [Электронный ресурс], URL: http://femb.ru/feml.

5. European Pharmacopoeia, 9th edition, EDQM, Strasbourg (2017); [Электронный ресурс], URL: http://online.edqm.eu/EN/entry.htm.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ НА КАЧЕСТВО ГОТОВОГО ПРОДУКТА ДРОЖЖЕВЫХ ПРОИЗВОДСТВ

Кириллов А.С., Колодязная В.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Приведены сведения об основном источнике углеродного питания при производстве дрожжей. Указаны группы микроорганизмов, являющихся контаминантами сырья дрожжевых производств, которые способны снижать выход готового продукта и ухудшать его качество.

Ключевые слова: *обсемененность, меласса, производство хлебопекарных дрожжей.*

Микробиологический контроль осуществляется на всех стадиях производства хлебопекарных дрожжей, начиная с контроля сырья, поступающего на переработку, и кончая готовой продукцией. Контроль микробиологической чистоты сырья имеет очень большое значение, поскольку при инфицировании процесса от сырья будут заражены все технологические стадии и фактически вся продукция будет забракована.

Меласса – ценный вторичный продукт сахарного производства, служащий основным сырьем для производства дрожжей [1]. Связано это с тем, что меласса является источником углерода, зольных веществ, а также биологически активных веществ. От качества мелассы напрямую зависит выход дрожжей. Например, при использовании дефектных меласс (не соответствующих требованиям по химическим или биологическим показателям) выход дрожжей, обычно, будет меньше, даже в случае исправления дефектов различными технологическими приемами. Именно поэтому важно понимать, какие параметры – химические и биологические, необходимо контролировать.

В первую очередь стоит обратить внимание на факторы, от которых зависит качество мелассы и, как следствие, рентабельность производства дрожжей. Центральной проблемой, рассматриваемой в данной статье, является обсемененность мелассы, то есть содержание микроорганизмов в данном виде сырья, поэтому необходимо подробнее остановиться на причинах и последствиях, которые могут вызвать повышенное содержание микроорганизмов в сырье, а также наличие посторонней микрофлоры.

При переработке мелассы, сильно обсемененной посторонними микроорганизмами, в дрожжерастильные аппараты попадают микроорганизмы-вредители, которые, размножаясь вместе с основной культурой

дрожжей, будут угнетать ее рост и нарушать нормальное течение технологического процесса [2]. При этом снижается выход готовой продукции и ее качество. Посторонние микроорганизмы, оставшиеся в готовой продукции, снижают подъемную силу дрожжей и стойкость их при хранении. Из большого количества разнообразных микроорганизмов, которые могут содержаться в мелассе, наиболее опасными для производства являются микроорганизмы, быстро размножающиеся в условиях дрожжевого производства.

Подробнее следует остановиться на микроорганизмах, встречающихся в мелассе. В малом количестве в ней можно обнаружить дрожжи, представителями которых чаще всего являются *Debaryomyces rosei* и *Rhodotorula rubra*. Большие потери в этом случае связаны с забраживанием мелассы при хранении. Такой вариант возможен при попадании в сырье атмосферных осадков. Также эти микроорганизмы составляют конкуренцию выращиваемым дрожжам, используя питательные вещества среды, тем самым препятствуя их росту.

Помимо посторонних дрожжей в мелассе могут содержаться различные группы бактерий. Представители спорообразующих бактерий, такие как *Bacillus subtilis, Bacillus mesentericus*, которые являются активными нитритообразователями, а *Bacillus mycoides*, *Bacillus megaterium* – термоустойчивы. Эти микроорганизмы наносят значительный ущерб производству, так как в процессе своей жизнедеятельности они используют сахара и другие питательные вещества питательной среды, предназначенные для питания основной культуры дрожжей. Также они восстанавливают нитраты, содержащиеся в мелассе, до нитритов, которые крайне токсичны. С увеличением концентрации нитритов негативное воздействие на культуру дрожжей меняется от задержки нормального почкования до полного подавления роста и размножения клеток дрожжей, вплоть до их отмирания [3].

Неспоровые кислотообразующие бактерии *Lactobacillus brevis*, продуцирующие молочную кислоту, закисляют среду, тем самым значительно снижая темп размножения дрожжей и их выход. Аналогичное негативное влияние оказывают кокки *Leuconostoc mesenteroides, Leuconostoc agglutinans*. Кроме того, в их присутствии возможна повышенная агглютинация дрожжей в культуральной среде, то есть склеивание дрожжевых клеток, а также ухудшение подъемной силы.

Обсемененность – один из важных показателей, по которым оценивают качество и пригодность мелассы для дрожжевого производства. Оценка пригодности мелассы для производства дрожжей по этому показателю проводится следующим образом:

1) При содержании до 2000 клеток микроорганизмов в 1 г мелассы без преобладания отдельных видов ее можно считать вполне пригодной.

2) При содержании от 2000 до 10000 клеток микроорганизмов в 1 г мелассы без преобладания отдельных видов сырье пригодно, но требует специальной обработки.

3) При содержании свыше 10000 клеток микроорганизмов в 1 г мелассы с преобладанием отдельных видов мелассу следует считать дефектной. При использовании такой мелассы, как было сказано ранее, следует ожидать сниженный выход дрожжей. Кроме того, такая меласса не подлежит хранению, ввиду возможного размножения посторонней микрофлоры [3].

Стоит отметить, что в мелассе, содержащей от 75 до 80 процентов сухих веществ, развитие и размножение микроорганизмов невозможно, а также при ее длительном хранении происходит отмирание многих видов. Немаловажен тот факт, что при длительном хранении происходит полное отмирание дрожжеподобных грибов, на 70-90 процентов кислотообразующих бактерий, споровых – на 45-85 процентов.

При разжижении мелассы до 68 процентов сухих веществ начинается развитие осмофильных бактерий, использующих сахар.

Таким образом, обсемененность мелассы можно отнести к важным факторам, оказывающим прямое воздействие на получение качественного продукта дрожжевого производства. Меласса как исходное сырье для производства хлебопекарных дрожжей должна закупаться только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и при наличии возможности непосредственно у производителей исходного сырья. Если одна поставка исходного сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытаний и выдачи разрешения на использование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rinne J., Besser leben mit Melasse. Inhaltsstoffe und Anwendungsgebiete im Detail erklärt. Darmstadt.: Synergia Verlag, 2010; 120 S.

2. Клунова, С.М. Биотехнология/ С.М. Клунова, Т.А. Егорова, Е.А. Живухина. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 256 с.

3. Новаковская, С.С. Производство хлебопекарных дрожжей/ Новаковская, С.С, Шишацкий Ю.И. – М.: Агропромиздат, 1990 – С. 45-56.

СПЕЦИФИКАЦИЯ ТРЕБОВАНИЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ КАК ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ВАЛИДАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Кириллов А.С., Топкова О.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрена важная составляющая валидации фармацевтического производства – спецификация требования пользователя. Приведены основные ее функции как валидационного документа, ее назначение, содержание, а также этапы разработки.

Ключевые слова: *спецификация требований пользователя, валидация.*

В настоящее время очень активно строятся новые фармацевтические предприятия, а старые в обязательном порядке переходят на работу по стандартам GMP. В связи с этим, актуальным является вопрос выбора проектных решений и, как следствие, необходимость составления спецификаций требований пользователя (URS, User Requirements Specification).

Спецификация требований пользователя (URS) (также встречается название «Техническое задание») является документом, который, как правило, используется для определения требований и ожиданий пользователя конечного продукта [1]. Под конечным продуктом подразумеваются отдельные единицы оборудования и системы, связанные с ним, а также программное обеспечение, которым может быть укомплектована данная система в рамках реализуемого проекта. URS является основой для тестирования оборудования или системы при приемке и квалификации, когда документально подтверждается, что предложенное оборудование или система является пригодной для применения по назначению и соответствует требованиям GMP. Кроме того, спецификации требований пользователя являются важной составной частью проектной документации на критические производственные системы.

Составление URS также является одним из этапов валидации, а сами спецификации основными валидационными документами. Как известно, валидация является важной частью системы контроля и обеспечения качества [2]. Она дает уверенность, что при данных условиях и с такими производственными параметрами фармацевтическое производство способно выпускать лекарственные препараты необходимого качества [3].

Стоит отметить, что URS имеет отношение не только к регуляторным требованиям, таким, как Правила производства и контроля качества лекарственных средств, но и необходима для последующих мероприятий

по квалификации оборудования или систем. Рассматривать URS следует как комплексный документ, объединяющий в себе различные требования и способствующий достижению запланированных целей проекта. В спецификации требований пользователя должны быть отражены все существенные требования к оборудованию или системе. URS согласуют со всеми компетентными службами и утверждают, как документ предприятия, поскольку URS является также базовым документом для проектирования (в фазе определения требований).

Говоря о ключевой роли URS в процессе валидации, необходимо четко понимать, чем чревато некорректное составление данных спецификаций или наличие в них ошибок. Самым очевидным следствием некорректного составления URS является несоответствие конечного продукта ожиданиям пользователя (например, на предприятие будет поставлено оборудование, не удовлетворяющее целям и задачам производства, то есть с его помощью невозможно выпускать продукцию надлежащего качества). Именно для этого спецификация требований пользователя содержит разделы, в которых представлена исчерпывающая информация о конечном продукте.

URS для оборудования или системы для фармацевтического назначения содержит: введение, требования и ссылки. Во введении кратко описываются цели и назначения документа, определяются основные потребности пользователя и масштабы проекта. В разделе с требованиями, которые могут быть функциональными, эксплуатационными, дополнительными, приводятся описание критических требований, весьма желательных и желательных требований, условия, в которых должно работать оборудование или система. Также в данном разделе могут приводиться описания процессов и схем по мере необходимости. Раздел ссылки содержит сокращения и определения, список документов, которые были использованы при подготовке URS.

На фармацевтическом производстве спецификация требований пользователя может быть разработана для технологического оборудования, лабораторного оборудования, климатической техники и компьютеризированных систем. Также важной частью фармацевтического производства являются сервисные системы чистых помещений, воды очищенно, воды для инъекций, чистого пара, сжатого воздуха. Для данных сервисных систем также разрабатывается URS.

Необходимо понимать, что разработка спецификации требований пользователя весьма трудоемкий процесс. Подготовка данного документа требует от специалиста как технических знаний, так и навыков межличностного общения. Процесс подготовки URS включает в себя несколько этапов:

1) Определение ролей: представителя конечных пользователей, координатора проекта (если им не является сам Представитель конечных пользователей), интервьюируемых специалистов, рецензентов, лица, утверждающего документ;

2) Определение сферы применения URS (определить сферы применения URS; согласовать сфера применения URS; определить границы URS и исключения из URS);

3) Определить участников интервью (определить ряд потенциальных пользователей для интервьюирования и всех заинтересованных специалистов);

4) Подготовить вопросники для интервью (подготовить вопросы, связанные с разделами URS);

5) Провести интервью и рабочие встречи (протоколировать заседания рабочих групп);

6) Проанализировать данные и сформировать черновик URS (использовать шаблон URS; разделить требования по степени обязательности выполнения);

7) Предоставить URS на рецензию и утверждение.

Последовательное выполнение данных этапов позволит разработать такую URS, на основе которой пользователю будет предоставлен конечный продукт, удовлетворяющий все его требования и ожидания.

Таким образом, спецификацию требований пользователя (URS) можно считать важной частью валидации фармацевтического производства. Так как данный документ отражает все существенные требования к конечному продукту, важная его корректная разработка, ведь от этого напрямую зависит, будет ли конечный продукт соответствовать требованиям и ожиданиям пользователя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шотурма П.В. Спецификация требований пользователя // Фармацевтическая отрасль. 2014; 47: 62-67.

2. Беляев В.В. Валидация в производстве и контроле качества лекарственных средств. Тезисы докладов межвузовской научной конференции студентов и молодых ученых "Фармация в XXI веке: Эстафета поколений". – СПб, 2009. – 146 с.

3. Аладышева Ж.И., Мешковский А.П., Левин Л.М. Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве; под редакцией В.В. Береговых. – М., 2005. – 186 с.

ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ОДНА ИЗ ЗАДАЧ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Климкина Е.А., Жидкова Ю.Ю., Еникеева Р.А., Ватанская О.А.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлены результаты обзора нормативно-правовых документов, регулирующих изготовление и отпуск экстемпоральных лекарственных форм. На основании результатов обзора приводится обоснование актуальности восстановления индивидуального изготовления лекарственных препаратов по рецептам врачей в аптечных организациях.

Ключевые слова: *экстемпоральная рецептура, индивидуальное изготовление лекарственных препаратов, производственные аптеки, персонализированная медицина.*

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам восстановления индивидуального изготовления лекарственных препаратов по рецептам врачей в аптечных организациях. Несмотря на широчайший ассортимент лекарственных препаратов промышленного производства потребность в экстемпоральной рецептуре по-прежнему остаётся актуальной. Известно, что за последнее десятилетие внутриаптечное изготовление лекарственных препаратов и, как следствие, количество аптек с рецептурно-производственными отделами значительно сократилось. Однако именно в аптеках возможна реализация изготовления лекарственных препаратов необходимой дозировки и состава для таких категорий пациентов, как дети, с учетом особенностей их развития, и пациентов пожилого возраста, с учетом сопутствующих заболеваний.

Исторический экскурс. В 2010 году Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития было опубликовано и направлено руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации и медицинских организаций два информационных письма: от 1 июня 2010 г. № 04И-516/10 и от 20 декабря 2010 г. № 04И-1319/10 [1,2]. В них говорилось о том, что более 30 наименований инфузионных и инъекционных растворов серийно изготавливаются производственными аптеками без обеспечения должного уровня их качества. Особо отмечалось, что номенклатура инфузионных растворов, изготавливаемых аптечными учреждениями, дублирует номенклатуру лекарственных препаратов, производимых промышленными предприятиями.

В этом же 2010 году, вступил в силу Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», изготовление и отпуск

лекарственных препаратов в соответствии с которым регламентируется статьёй 56. В статье указано:

1) при изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, должны использоваться фармацевтические субстанции, включенные в государственный реестр лекарственных средств;

2) изготовление лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, не допускается.

Именно с введения в действие ФЗ-61 и наметилась тенденция к существенному уменьшению номенклатуры и количества изготавливаемых лекарственных форм и массовому закрытию производственных аптек.

В связи с вышесказанным следует отметить, что практическое здравоохранение по-прежнему сталкивается с проблемой доступности лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации. Особенно это касается отдаленных и труднодоступных районов страны. Кроме того, иногда достаточно остро встаёт вопрос доступности эффективного и безопасного лечения и применения качественных препаратов для социально незащищенных слоев населения: это, прежде всего, дети и пациенты пожилого возраста. Поэтому одним из ключевых направлений решения этих задач и является, по нашему мнению, возобновление экстемпоральной рецептуры.

В мае 2018 года вступил в силу Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». Целью Концепции является обеспечение доступности персонализированной медицинской помощи с целью досимптоматического прогнозирования развития заболеваний и их профилактики, повышения эффективности традиционных методов лечения путем персонализации их применения, а также применения в практическом здравоохранении индивидуально производимых персонализированных продуктов (препаратов) для лечения. Для достижения поставленной цели предусматривается решение, в том числе, задачи применения индивидуально изготавливаемых и производимых персонализированных продуктов для лечения.

24 сентября 2019 года в Государственную Думу РФ внесен законопроект, согласно которому аптечным организациям предлагается снова разрешить изготавливать лекарственные препараты, зарегистрированные в РФ. Текст документа опубликован в электронной базе данных нижней палаты парламента. Законопроект предполагает внесение изменений в часть 2 статьи 56

Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и изложение её в следующей редакции: «При изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, используются лекарственные средства, включенные соответственно в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения и государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения в установленном порядке».

Авторы инициативы в пояснительной записке отмечают, что представленный в настоящее время ассортимент фармацевтических субстанций не удовлетворяет нужды аптечного изготовления как в связи с отсутствием необходимых размеров фасовок, так и необходимой номенклатуры. В преамбуле пояснительной записки целесообразность пересмотра Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» в части изготовления и отпуска лекарственных препаратов аптеками аргументируется, прежде всего, необходимостью удовлетворения по жизненным показаниям потребности пациентов в индивидуальных дозировках лекарственных средств и лекарственных препаратах, зарегистрированных в государственном реестре лекарственных средств. Исключение из закона положения, запрещающего аптечным организациям изготавливать лекарственные препараты, по мнению авторов, позволит изготавливать их при наличии перебоев с поставками препаратов заводского производства. Особый акцент сделан на то, что лекарственные препараты, изготовленные в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» нельзя в полной мере приравнивать к лекарственным препаратам заводского производства.

Таким образом, по результатам проведенного изучения нормативных документов в области регулирования изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями можно сделать заключение о том, что экстемпоральная рецептура позволяет улучшить лекарственное обеспечение и достичь успехов в медикаментозной терапии, одним из основных векторов которой является индивидуальный (персонализированный, персонифицированный) подход к каждому конкретному пациенту. Вместе с тем восстановление индивидуального изготовления лекарственных препаратов по рецептам врачей в аптечных организациях является серьёзной проблемой, требующей решения на разных уровнях (федеральном, межрегиональном, территориальном, отдельными организациями, как аптечными, так и медицинскими).

ЛИТЕРАТУРА

1. Письмо Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 1 июня 2010 г. № 04И-516/10 «О качестве инъекционных и инфузионных растворов аптечного изготовления».

2. Письмо Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 20 декабря 2010 г. № 04И-1319/10 «О безопасности лекарственных препаратов аптечного изготовления».

3. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов. Ремедиум. 2015; 1-2: 43-46.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 5-ЗАМЕЩЁННЫХ-4-ГИДРОКСИ-1,2-ДИАРИЛПИРИМИДИН-6-ОНОВ

Колесник Д.А., Куваева Е.В., Яковлев И.П., Стрелова О.Ю.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Предложены новые методы синтеза 5-замещённых-4-гидрокси-1,2-диарилпиримидин-6-онов, основанные на взаимодействии N-арилбензолкарбоксимидамидов с замещёнными малонилхлоридами, а также с замещёнными этилмалонатами.

Ключевые слова: *5-замещённые-4-гидрокси-1,2-диарилпиримидин-6-оны, новые подходы к синтезу, N-арилбензолкарбоксимидамиды.*

Известно, что диоксопроизводные пиримидина обладают выраженной биологической активностью. Например, диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил), давно и широко используется в качестве лекарственного средства, обладающего противовоспалительным, иммуностимулирующим, анаболическим, ускоряющим заживление ран, лейкопоэтическим и гемопоэтическим действием. 5-Этилдигидро-5-фенилпиримидин-4,6-дион (примидон) обладает противосудорожным и снотворным действием. Такой препарат как тегафур, обладает противоопухолевым и противосудорожным действием. На кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ был получен 5-бутил-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3Н)-он, обладающий выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием [1] (рисунок 1). Таким образом, является актуальным дальнейший поиск биологически активных соединений сре-

ди производных диоксопиримидина, а также разработка эффективных методов их синтеза.

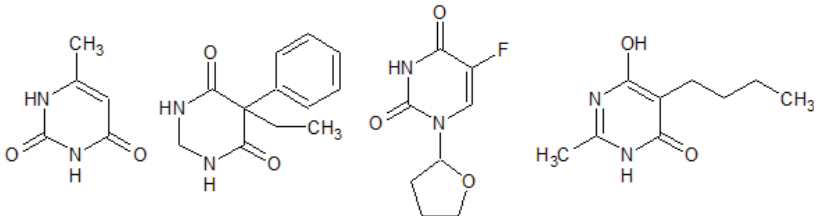


Рисунок 1. Биологически активные производные диоксопиримидина

Нами разработано два метода синтез 5-замещённых-4-гидрокси-1,2-диарилпиримидин-6-онов на основе взаимодействия N-арилбензолкарбоксимидамидов с замещёнными малонилхлоридами, а также с замещёнными этилмалонатами (рисунок 2 и рисунок 3).

Данные методы характеризуются простотой исполнения, количественными выходами и сравнительно высокой скоростью протекания реакций.

Из литературы известен метод получения 4-гидрокси-1,2-диарилпиримидин-6-она с помощью N-фенилбензолкарбоксимидамида и этилмалоната с добавлением 2-этоксиэтанола, метанолята натрия и метанола. Синтез ведут в атмосфере азота при нагревании в течение 18 часов. Затем выделяют продукт путём добавления реакционной массы в воду, с последующим подкислением, экстракцией этилацетатом и отгонкой последнего (рисунок 4) [2].

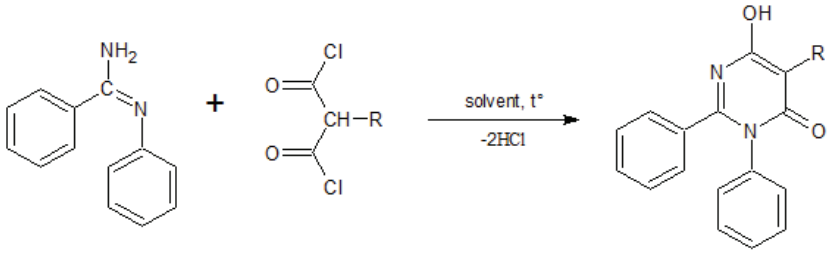


Рисунок 2. Синтез 5-замещённых-4-гидрокси-1,2-диарилпиримидин-6-онов на основе взаимодействия N-арилбензолкарбоксимидамидов с замещёнными малонилхлоридами

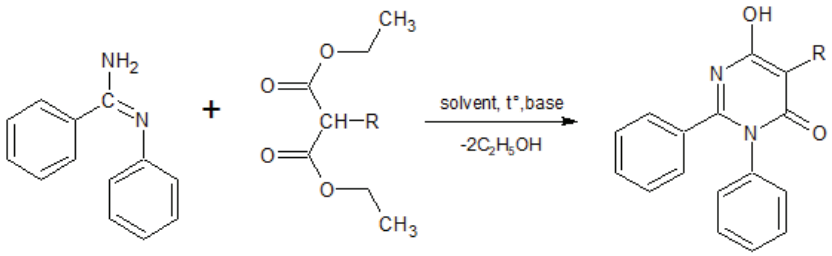


Рисунок 3. Синтез 5-замещённых-4-гидрокси-1,2-диарилпиримидин-6-онов на основе взаимодействия N-арилбензолкарбоксимидамидов с замещёнными этилмалонатами

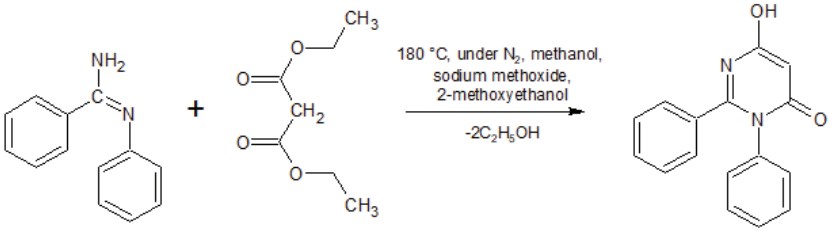


Рисунок 4. Синтез 4-гидрокси-1,2-дифенилпиримидин-6-она на основе взаимодействия N-фенилбензолкарбоксимидамида с этилмалонатом

Предложенные нами методы получения 5-замещённых-4-гидрокси-1,2-диарилпиримидин-6-онов являются простыми в исполнении (нет необходимости в использовании «атмосферы азота») и позволяют сократить время синтеза конечных продуктов примерно в 3-4 раза. Также, стоит отметить, что метод синтеза 5-замещённых-4-гидрокси-1,2-диарилпиримидин-6-онов с использованием замещенных малонилхлоридов является наиболее оптимальным, так как нет необходимости в использовании катализаторов и сведены к минимуму побочные реакции.

Таким образом, разработаны новые методы синтеза 5-замещённых-4-гидрокси-1,2-диарилпиримидин-6-онов, характеризующиеся рядом преимуществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент №2605265 РФ. Анальгезирующее и противовоспалительное средство на основе 5-бутил-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она.

2. Patent №WO 2008/089051 A1 US. N-Substituted Glycine Derivatives: Prolyl Hydroxylase Inhibitors.

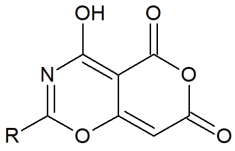
СИНТЕЗ НОВЫХ 5-ГИДРОКСИПИРАНО[2,3-D][1,3]ОКСАЗИН-4,7-ДИОНОВ

Комиссаров В.О., Чернов Н.М., Яковлев И.П.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

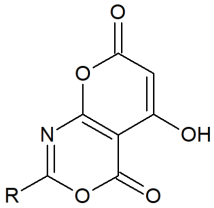
В предыдущей работе нами были изучены подходы к синтезу 2-замещенных пираноксазинов на основе реакции между различными ариламидами и малонилхлоридом[1]. В продолжение этих исследований была определена истинная структура продуктов реакции методом рентгеноструктурного анализа (РСА).

***Ключевые слова**: пирано[2,3-d][1,3]оксазины, малонилхлорид, рентгеноструктурный анализ.*

Согласно литературным данным, при взаимодействии нитрилов с малонилхлоридом образуются 2-замещенные 4-гидроксипирано[3,4-e][1,3] оксазин-5,7-дионы (1). Для изучения возможности получения аналогичных соединений мы изучили реакцию малонилхлорида с амидами карбоновых кислот в тетрагидрофуране (ТГФ)[2]. Доказательство строения полученных соединений было проведено методом рентгеноструктурного анализа. Было показано, что в нашем случае образуются новые, не описанные в литературе, 2-замещенные- 5-гидроксипирано[2,3-d][1,3]оксазин-4,7-дионы (2).



(1)

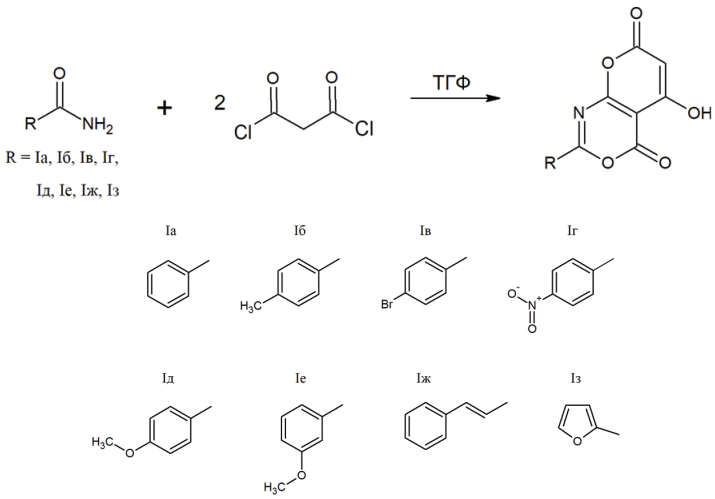


(2)

Синтез проводился в безводной среде во избежание гидролиза малонилхлорида.

К раствору амида (30 ммоль) в ТГФ прибавляли при перемешивании раствор малонилхлорида (70 ммоль) в ТГФ так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 20°С. После прибавления смесь перемешивали 8-12 ч при комнатной температуре и оставлял на ночь. Выпавший осадок отфильтровали под вакуумом, промыли ТГФ и сушили в эксикаторе над P_2O_5.

Схема синтеза 2-замещенных 5-гидроксипирано[2,3-d][1,3]оксазин-4,7-дионов.



Контроль за ходом реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии. Для доказательства строения полученных соединений были записан спектр ^{1}H ЯМР (рисунок 1) и сделан рентгеноструктурный анализ (РСА) соединения 2-(п-бромфенил)-5-гидроксипирано[2,3-d][1,3] оксазин-4,7-диона (рисунок 2).

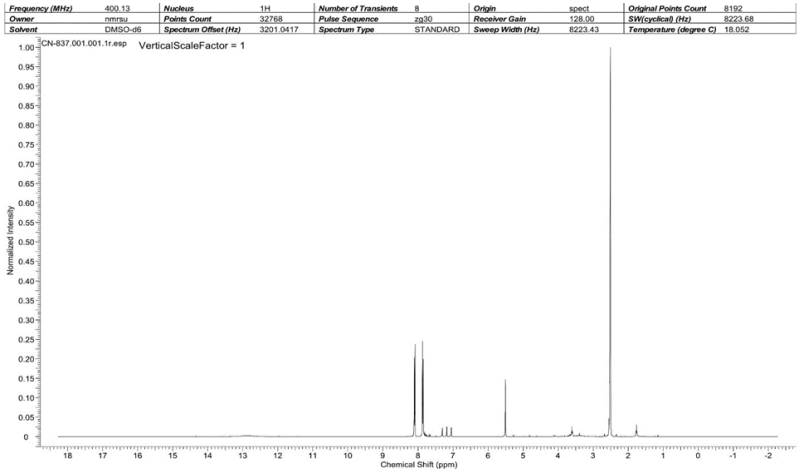


Рисунок 1. ^{1}H ЯМР-спектр 2-(п-бромфенил)-5-гидроксипирано[2,3-d][1,3] оксазин-4,7-диона

Монокристалл 2-(п-бромфенил)-5-гидроксипирано[2,3-d][1,3]оксазин-4,7-диона был выращен из ацетонитрила.

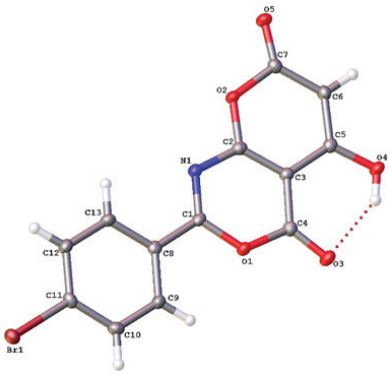


Рисунок 2. Молекулярная структура 2-(п-бромфенил)-5-гидроксипирано[2,3-d][1,3]оксазин-4,7-диона

Выводы

На основе реакции амидов карбоновых кислот с малонилхлоридом разработан способ получения ранее неизвестных 2-замещенных 5-гидроксипирано[2,3-d][1,3]оксазин-4,7-дионов. Методами ^{1}H ЯМР и РСА доказано строение и установлена структура синтезированных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние заместителей в ариламидах на скорость образования 2-арилзамещенных пираноксазинов / В. О. Комиссаров, Н. М. Чернов, М. В. Сопова, А. Е. Щеголев // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Инновации в здоровье нации. – Изд-во СПХФУ Санкт-Петербург, 2018. – С. 174–177.

2. Захс, В.Э. Оксопроизводные 1,3-оксазинов (обзор) / В.Э. Захс, И.П. Яковлев, Б.А. Ивин // Химия гетероциклических соединений. – 1987. – Вып. 11. – С. 1443-1462.

ТРАНСФЕР ТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ: ПРОБЛЕМЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Коников Д.Л., Сидоров К.О., Ильинова Ю.Г.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Развитие инновационного производства лекарственных препаратов неразрывно связано с процессом передачи знаний и умений, возникающим в результате перехода с одного этапа жизненного цикла лекарственного средства на последующий. Важным является регулирование и оптимизация передачи знаний и технологий, которые должны обеспечить по результатам промышленного производства приемлемый уровень качества лекарственного препарата и его эффективности, заложенные на стадии разработки.

Ключевые слова: *трансфер производства, лекарственные препараты, фармацевтические производители.*

Для оценки основных проблем, возникающих при подготовке к процессу трансфера технологий, и в самом процессе трансфера, авторы обратились к экспертному опросу специалистов, занятых в сфере инновационных технологий в фармацевтической отрасли.

Экспертам предлагалось ответить на ряд вопросов, которые характеризуют трансфер технологий в фармацевтической промышленности.

1. Оценить механизмы трансфера технологий и выделить среди них те, которые наиболее часто используются в фармацевтическом производстве.

По результатам опроса выяснилось, что наиболее применяемыми в фармацевтической отрасли являются следующие механизмы трансфера (рисунок 1):

- Заключение лицензионных соглашений
- Передача ноу-хау
- Проведение научно-исследовательских работ
- Продажа технической документации.

Заключение лицензионных соглашений является наиболее часто используемым механизмом трансфера. Заключение лицензионного договора позволяет лицензиару защитить свои результаты интеллектуальной собственности, которые станут известны принимающей стороне в результате процесса трансфера. Кроме того, лицензиар вправе выбрать

лицензиата, наиболее подходящего ему по ряду требований (наличие необходимого оборудования, его возраст и производственная мощность, наличие необходимых для трансфера специалистов). Так же лицензиар может заложить в требования лицензионного договора определенные экономические показатели, недостижение которых будет являться правом передачи лицензии другому лицензиату [1].

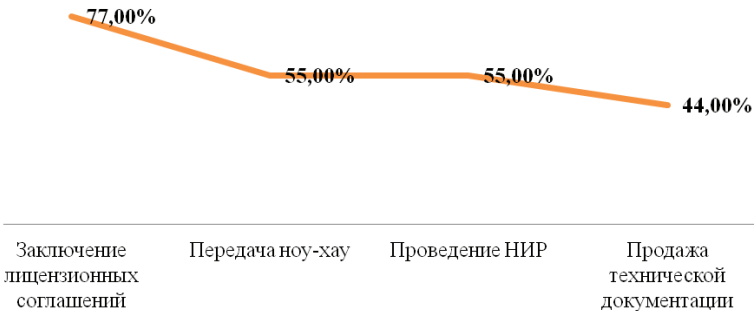


Рисунок 1. Наиболее актуальные механизмы трансфера фармацевтического производства

2. Какой вид трансфера технологий встречается чаще всего в фармацевтической промышленности.

Экспертам предлагалось выбрать вид трансфера, который наиболее активно применяется в фармацевтической отрасли (рисунок 2).

• Внутренний трансфер, при котором осуществляется перенос технологии от одного подразделения организации другому;

• Совместный трансфер, т.е. движение технологий внутри альянсов, союзов, холдингов, корпораций и других объединений самостоятельных юридических лиц

• Внешний трансфер, т.е. процесс распространения технологий, в котором участвуют независимые специалисты (эксперты по трансферу технологий), разработчики и потребители технологий [2].

По результатам опроса выяснилось, что наиболее распространенным видом трансфера технологий в фармацевтической отрасли является совместный трансфер. Это объясняется глобальным развитием компаний, при котором большинство международных фармацевтических компаний имеют собственные локальные производственные площадки на территории Российской Федерации [3].



Рисунок 2. Наиболее актуальные виды трансфера фармацевтического производства

3. Оцените по 5-ти балльной шкале проблемы, которые возникают в

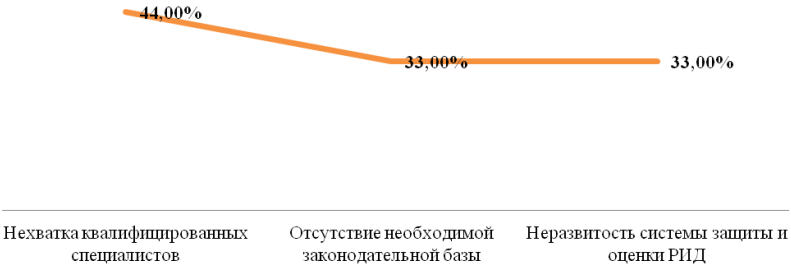


Рисунок 3. Наиболее часто встречающиеся и наиболее критичные проблемы при реализации трансфера фармацевтического производства

По итогам опроса эксперты оценили нехватку высококвалифицированных специалистов, способных самостоятельно работать в сфере трансфера технологий, как самую критичную проблему. Так же, к критичным проблемам относятся недостаточность развития системы управления результатами интеллектуальной деятельности (РИД) и недостаточное количество нормативно-правовых документов, которые бы регламентировали на государственном уровне процесс трансфера технологий.

Таким образом, по итогам опроса специалистов фармацевтической отрасли, непосредственно занятых в процессе трансфера технологий и оценке инновационных решений, выяснилось, что в настоящее время процедура трансфера технологий в фарм. отрасли недостаточно развита, чтобы иметь массовое применение. Имеются ряд проблем, препятствующих полноценному функционированию данной системы.

К наиболее критичной относится проблема обеспечения отрасли квалифицированными специалистами, к которым эксперты предъявляют особые требования. По мнению экспертов, специалист, занятый в процессе трансфера, должен обладать обширными знаниями не только фармацевтического профиля, но и экономических дисциплин и проектного менеджмента, которые позволяли бы ему проводить оценку внедряемых на производство технологий на любом этапе жизненного цикла и объективно оценивать риски и уметь их предотвращать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Управление интеллектуальной собственностью и трансфер технологий. Руководство разработчика. Сколковский институт науки и технологий, 2016. – 44 с.

2. Гаврилюк, А.В. Роль трансфера технологий в развитии инновационной экономики. Экономические науки. 2015. 122: 63-68.

3. Сидоров К.О., Марченко Н.В., Наркевич И.А. Ассортиментный портфель фармацевтических предприятий, локализованных в Российской Федерации. Фармация, 2017; 66(7): 26-30.

ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ НА ОРГАНИЗАЦИЮ РИСК-МЕНЕДЖМЕНТА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

Корнеева К.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлено описание особенностей фармацевтической отрасли, которые оказывают влияние на организацию риск-менеджмента на фармацевтических предприятиях.

Ключевые слова: *риск, риск-менеджмент, дженерики, GMP.*

Фармацевтическая промышленность связана с исследованием, разработкой, массовым производством и распределением лекарственных средств, предназначенных для профилактики, облегчения и лечения болезней [1]. Также к ней относится разработка и производство биологически активных добавок и парафармацевтической продукции (товары дополнительного аптечного ассортимента, сопутствующие лекарствен-

ные средства и изделия медицинского назначения, предназначенные для профилактики, лечения заболеваний, облегчения состояния человека). Фармацевтическая промышленность имеет собственную, свойственную только ей организационную и техническую структуру, определяемую внутрипроизводственной спецификой данной отрасли. Особенности фармацевтической отрасли обусловлены задачами, стоящими перед ней, а также спецификой отрасли, которые состоят в следующем:

– социальная значимость производимой продукции;

– высокая наукоемкость и технологичность производства;

– длительность разработки новых лекарственных средств;

– частое обновление ассортимента;

– важная роль в системе национальной безопасности;

– активное государственное регулирование в отношении патентирования, тестирования, обеспечения безопасности и эффективности производимых лекарств.

Лекарства являются специфическим товаром особо ответственного назначения, способствующим сохранению, поддержанию и улучшению здоровья людей, то есть обладают большой социальной значимостью. Они предназначаются для наружного, внутреннего и парентерального применения, вводятся в организм подкожно, внутримышечно, внутривенно, в спинномозговой канал и другими путями, поэтому к качеству лекарственной продукции и к организации ее производства предъявляются специальные, очень высокие требования. К основным требованиям, предъявляемым к качеству лекарственных препаратов, обычно относятся безвредность, химическая чистота, стерильность, пролонгированность действия, избирательность, цвет, прочность, биологическая активность, срок годности и пр. Обеспечение этих требований обусловливает проведение предварительной подготовки, специальной обработки и дополнительной очистки сырья, других ресурснозатратных технических мероприятий, а также организации системы риск-менеджмента на предприятии.

Перед фармацевтической отраслью стоит важная задача, состоящая в обеспечении высокого уровня и длительности жизни населения. Необходима разработка не только лекарственных препаратов, борющихся с рядовыми болезнями, но и инновационных средств от трудноизлечимых или неизлечимых в настоящее время заболеваний. Это требует значительных капиталовложений, затрат времени и большого труда ученых и квалифицированных специалистов.

Для фармацевтической отрасли характерна сложная система разработки и внедрения на рынок новой продукции, т. е. оригинальных лекарственных препаратов. Путь нового оригинального препарата до потребителя может

составлять до 15 лет, а цена разработки нового лекарства может достигать несколько миллиардов долларов [2]. Именно поэтому и в мире, и в России существует гораздо больше дженериковых компаний, нежели производителей оригинальных лекарственных препаратов, к числу которых относятся в основном интернациональные компании-гиганты.

Для фармацевтических предприятий характерна сложность организации производственного процесса. Для того, чтобы компания выпускала качественный, безопасный и эффективный препарат и имела возможность конкурировать на мировом рынке, необходимо ее соответствие требованиям стандарту GMP (Надлежащей производственной практике). Если говорить о российских компаниях, то здесь речь идет о соблюдении требований Приказа № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» и получении заключения о соответствии требованиям этих Правил от Министерства промышленности и торговли РФ. Внедрение GMP – это и есть пример применения риск-ориентированного подхода применительно к качеству и безопасности лекарств. В этих правилах идентифицированы самые значимые риски и описана тактика управления ими. Требования к проектированию и эксплуатации помещений, оборудования, к поведению, гигиене и состоянию здоровья персонала, к организации производства и контроля качества, к проведению валидации, по сути, и представляют собой меры по устранению и уменьшению важнейших рисков.

Одной из особенностей фармацевтической отрасли является частое обновление ассортимента продукции. Это связано с тем, что на фармацевтическом рынке постоянно появляются новые поколения лекарственных препаратов, более эффективные, с минимальными побочными действиями или же в более удобной лекарственной форме, а также исчезают устаревшие лекарственные препараты, что приводит к быстрому обновлению номенклатуры лекарств, а также изменениям в структуре их потребления населением. Фармацевтическим предприятиям требуется обновлять ассортимент выпускаемой продукции для удовлетворения потребностей населения.

Для фармацевтической отрасли характерен высокий уровень регулирования со стороны государства. Регулированию подвергаются все стадии обращения лекарственных средств, цены на лекарственные препараты, реклама.

При организации системы риск-менеджмента на любом современном фармацевтическом предприятии, которая представляет собой совокупность различных видов работ, связанных с планированием, реализацией, контролем и улучшением деятельности по управлению риском, обязательно необходимо учитывать особенности фармацевтической отрасли.

Для планирования управления рисками, необходимо риски идентифицировать, провести их оценку (качественный и количественный анализ), а затем планировать меры реагирования на риски, мониторинг и контроль над рисками. Оценка рисков необходима на этапах разработки продукта, при изучении целесообразности внесения изменений, при расследовании отклонений, для организации рабочего пространства или при принятии решения о возможности совмещения схемы производства разных препаратов, то есть в тех случаях, когда возникает проблема выбора одного решения из нескольких вариантов при отсутствии четких нормативных требований. Технология управления рисками необходима для принятия решений, не имеющих четкого нормативного регулирования, а именно в ситуации, где есть неопределенность и неуверенность в конечном итоге. Наличие системы риск-менеджмента позволяет понимать возможные угрозы и их последствия, оценивать их, просчитывать, каким образом действовать в случае того или иного развития событий, а также разрабатывать комплекс предупреждающих мер. Это позволяет повысить эффективность деятельности фармацевтического предприятия и снизить опасность получения продукции ненадлежащего качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энциклопедия «Кругосвет» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/tehnologiya_i_promyshlennost/FARMATSEVTICHESKAYA_PROMISHLENNOST.html (дата обращения: 13.10.2019).

2. Кондратьев, В.Б. Глобальная фармацевтическая промышленность. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.perspektivy.info/print.php?ID=96421 (дата обращения: 13.10.2019).

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ТАБЛЕТОК

Коцур Ю.М., Флисюк Е.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Создание систем с модифицированным высвобождением лекарственных веществ (ЛВ) пользуется большой популярностью в связи с рядом преимуществ, к числу которых относится увеличение комплаентности

пациента, снижение побочных эффектов, увеличение времени действия вещества в организме, а также нивелирование пиковых концентраций вещества в плазме крови. Моделирование кинетики высвобождения ЛВ на начальных этапах разработки таких систем позволяет оптимизировать и облегчить процесс разработки.

Ключевые слова: *модифицированное высвобождение, кинетика высвобождения, моделирование, растворение.*

В технологии лекарственных форм (ЛФ) с модифицированным высвобождением за последние десятилетия были достигнуты значительные результаты. В настоящее время существуют формы, в том числе пероральные, с разнообразными свойствами и различными механизмами высвобождения.

Пероральные ЛФ с модифицированным высвобождением разделяют на пролонгированные и ЛФ с контролируемым высвобождением. Контролируемое высвобождение позволяет задавать не только необходимую скорость и время, но также и место действия ЛВ [1].

Использование систем с модифицированным высвобождением ЛВ становится все более популярным, т.к. позволяет увеличить эффективность лечения. В свою очередь, построение моделей кинетики модифицированного высвобождения позволяет создавать новые, еще более эффективные системы с модифицированным высвобождением.

Математические модели кинетики высвобождения позволяют учитывать различные факторы, влияющие на скорость, время и место перехода ЛВ в среду растворения ЛФ, например: механизм набухания полимера, тип диффузии, степень измельчения ЛВ. Кроме того, модели позволяют спрогнозировать механизм и степень высвобождения вещества из ЛФ.

В настоящее время существует несколько подходов к прогнозированию кинетики высвобождения ЛВ из ЛФ. К таким методам относятся:

- статистические методы;
- методы, зависящие от модели;
- методы, независящие от модели [2].

Статистические методы основаны на экспериментальном изучении кинетики растворения с последующей обработкой полученных данных. Многократное повторение эксперимента позволяет предсказывать поведение ЛФ в организме с точностью до 95%. Изучение растворения ЛФ с разными заданными параметрами позволяет определить, какие из них оказывают существенное влияние на скорость и время высвобождения ЛВ.

К методам, зависящим от модели, относятся:

- модель нулевого порядка;
- модель первого порядка;

• модель Higuchi;
• модель Krosmeyer-Peppas;
• модель Crowell-Hixson;
• модель Baker-Lonsdale;
• модель Weibull [2].

Данные модели основаны на различных математических функциях, описывающих профиль высвобождения. Для моделирования кинетики высвобождения выбирают наиболее подходящее уравнение и в соответствии с ним исследуют параметры полученной модели.

Методы, независящие от модели, основаны на определении факторов различия и подобия профилей высвобождения ЛВ из ЛФ. Фактор различия вычисляет разницу в процентах между двумя кривыми в каждый момент времени и представляет собой измерение относительной погрешности между двумя кривыми. Фактор подобия представляет собой логарифмическое преобразование суммы квадратных погрешностей в обратный квадратный корень и является показателем сходства в процентах между двумя кривыми. Этот независящий от модели метод наиболее подходит для сравнения профиля высвобождения при наличии трех, четырех или более точек измерения.

Для прогнозирования кинетики высвобождения ЛВ из таблеток с модифицированным высвобождением наиболее подходящими являются методы, зависящие от модели. Данные методы позволяют учитывать время релаксации полимера, использованного для получения таблетки, кроме того, позволяют учитывать геометрическую форму таблетки, влияние температуры на полимер и ЛВ [3].

В общем случае данные модели базируются на первом и втором законах диффузии Фика. Первый закон описывает диффузионный поток вещества из области с большей концентрации в область с меньшей концентрацией вещества при допущении устойчивого состояния:

$$J = -D\frac{dc}{dx},$$

где J – количество вещества, проходящего перпендикулярно через единицу площади поверхности за единицу времени, $см^{-2} \cdot с^{-1}$;

D – коэффициент диффузии, $см^2 \cdot с^{-1}$;

dc/dx – градиент концентраций.

Второй закон диффузии Фика описывает скорость изменения концентраций в объеме с диффузионным полем пропорционально скорости изменения пространственного градиента в точке поля:

$$\frac{dc}{dt} = D\frac{d^2c}{dx^2},$$

Однако известно, что оба закона имеют некоторые ограничения при описании процесса диффузии ЛВ, связанные с изменением граничных условий.

Для моделирования кинетики высвобождения ЛВ из форм с модифицированным высвобождением требуется использование нескольких параметров, описывающих взаимодействие процессов диффузии ЛВ и релаксации полимера. Методы прогнозирования кинетики высвобождения, зависящие от модели, позволяют учитывать и сопоставлять скорость диффузии и скорость релаксации.

Так, например, модель нулевого порядка позволяет описать процесс высвобождения ЛВ из формы с замедленным высвобождением и может быть представлена уравнением:

$$W_0 - W_t = k \cdot t,$$

где W_0 – исходное количество ЛВ в ЛФ, %;

t – время, мин;

W_t – количество ЛВ в ЛФ через время t, %;

k – константа пропорциональности, мин$^{-1}$.

Из уравнения следует, что в единицу времени высвобождается равное количество ЛВ, то есть характер высвобождения линейный. Данная модель может быть использована для описания идеальных условий высвобождения ЛВ из таблеток с пролонгированным высвобождением или осмотических систем.

Таким образом, различные методы прогнозирования кинетики, зависящие от модели, рекомендуются для описания процесса перехода вещества из пероральных ЛФ с модифицированным высвобождением. Данные модели могут быть полезным инструментом для определения факторов, влияющих на механизм и скорость высвобождения, а также позволяют облегчить разработку ЛФ с модифицированным высвобождением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIV издания, т. 2 – М.: Медицина, 2018. – 3362 с.

2. Ramteke K.H. et al. Mathematical models of drug dissolution: A review // Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP), 2014; 3(5): 388–396.

3. Suvakanta D., Padala N.M. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 2014; 67: 217-223.

ПОЛУЧЕНИЕ СТАНДАРТА ЭНДОТОКСИНА МЕТОДОМ ГЛУБИННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ *PSEUDOMONAS PUTIDA* И СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ ОЧИСТКИ НАТИВНОГО РАСТВОРА

Красовицкая И.А., Глазова Н.В., Котова Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В отечественной практике при работе с ЛАЛ-реактивом используют эталонный стандарт эндотоксина зарубежного производства. В рамках научно-исследовательской работы кафедры биотехнологии ФГБОУ ВО СПХФУ показана возможность получения отечественного стандарта эндотоксина на основе глубинного культивирования штамма *Pseudomonas putida*.

Ключевые слова: *ЛАЛ-тест, стандарт эндотоксина, Pseudomonas putida.*

ЛАЛ-тест для определения пирогенности лекарственных препаратов является активно развивающимся в настоящее время способом контроля качества лекарственных средств. Для проведения анализа по методу ЛАЛ-теста используют специальный ЛАЛ-реактив, который представляет собой лизат клеток амёбоцитов одного из древнейших морских животных – мечехвоста *Limulus polyphemus*. В основе метода лежит способность лизата амёбоцитов специфически реагировать с эндотоксинами грамотрицательных бактерий (липополисахаридами, ЛПС). В результате реакции эндотоксина и лизата происходит помутнение прозрачной реакционной смеси или образование твердого геля, что и служит индикатором присутствия эндотоксина.

ЛАЛ-тест считается сегодня наиболее надежным и перспективным способом проверки потенциальной пирогенности лекарственных средств. Преимущества этого теста: высокая чувствительность, простота выполнения, надежность, воспроизводимость, возможность получения количественного ответа. К несомненным преимуществам ЛАЛ-теста относится возможность анализировать в короткий срок большое число образцов. Кроме того, этот метод дает возможность проводить постадийный контроль содержания эндотоксинов в процессе производства инъекционных препаратов.

Началом разработки ЛАЛ-теста можно считать исследование Ф.Б. Банга, проведенное в 1956 г., в котором изучалось реакция мечехвоста *Limulus polyphemus* на введение в кровь грамотрицательных бактерий, что приводило к реакции гелеобразования. К началу 70-х годов были отработаны

методы получения лизата амебоцитов и способы проведения теста для обнаружения эндотоксина.

1971 – Купер, Левин и Вагнер из Университета Джона Хопкинса публикуют работу о применении ЛАЛ-реагента в качестве теста на пирогены.

1977 – Фирмы ACC и Mallinckrodt Inc. становятся первыми лицензированными производителями ЛАЛ-реагента. Купер проводит первый учебный семинар по ЛАЛ-тесту. В настоящее время эти семинары проводятся по всему миру.

1978 – Бюро по медицинским приборам FDA разрешает применять ЛАЛ-тест в качестве замены пирогенного теста на кроликах. Купер проводит первый учебный курс по ЛАЛ-тесту в Чарльстоне, штат Южная Каролина. В настоящее время курс проводится ежегодно.

1980 – В XX издание Фармакопеи США включен официальный тест "Тест на бактериальные эндотоксины с использованием лизата амебоцитов Лимулюс".

История ЛАЛ-теста в России началась с работ на кафедре биотехнологии, сотрудников которой пригласили в Китай для закупки и анализа ЛАЛ-теста, выпускаемого в Китае. Данная поездка была одобрена Фармакопейным Комитетом МЗ РФ. По возвращению сотрудники кафедры начали работу по разработке отечественной методики.

1992 – По результатам совместных работ Фармакопейным Комитетом Минздрава РФ было проведено рабочее совещание по вопросу введения в показатель «Пирогенность» в НТД определения бактериальных эндотоксинов с помощью ЛАЛ-теста.

Спустя несколько месяцев Фармакопейным комитетом были рассмотрены и рекомендованы для апробирования «Методические рекомендации для определения бактериальных эндотоксинов в воде для инъекций с помощью ЛАЛ-теста». Обучение проходило на базе Санкт-Петербургского химико-фармацевтического института.

1997 – Государственный Фармакопейный комитет утвердил Временную Фармакопейную Статью (ВФС 42-2960-97) «Определение содержания бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест)». Это был первый отечественный документ, регламентирующий правила проведения анализа. Срок действия ВФС был ограничен тремя годами, но за это время она полностью себя оправдала.

В 2000 году в связи с широким развитием ЛАЛ-теста изменения претерпела ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций», где альтернативным методом испытаний на пирогенность по ГФ XI был утвержден ЛАЛ-тест по ВФС 42-2960-97 «Бактериальные эндотоксины». По совокупности всех данных, накопленных за три года работы ВФС, в 2000 году была разра-

ботана общая фармакопейная статья (ОФС 42-0002-00) «Бактериальные эндотоксины», где ЛАЛ-тест разрешен как альтернативный метод для анализа пирогенности различных препаратов.

2007 – ОФС 42-0002-00 явилась новой вехой в истории ЛАЛ-теста в России. Однако в 2005 году ее срок действия подходил к концу, вследствие этого была подготовлена и в 2007 году утверждена Фармакопейным комитетом новая версия ОФС 42-0062-07 [1].

В 2015 году взамен ОФС 42-0062-07 (ГФ XII, ч.1) была введена ОФС.1.2.4.0006.15 «Бактериальные эндотоксины». Настоящая статья описывает методы определения бактериальных эндотоксинов в лекарственных препаратах, предназначенных для парентерального применения и фармацевтических субстанциях, используемых для их изготовления.

Реактивы для определения бактериальных эндотоксинов in vitro в России закупаются у компании Charles River Endosafe, a Division of Charles River Laboratories, Inc., США (рег. Удостоверение ФС №2006/1344).

При работе с ЛАЛ-реактивом используются несколько типов стандартов эндотоксина:

1. Эталонный стандарт эндотоксина (ЭСЭ, RSE, Referense Standart Endotoxin), который представляет собой липополисахарид, выделенный из Escherichia coli 055: B6 и оттитрованный по Американскому национальному стандарту (USP RSE) EC-6;

2. Контрольный стандарт эндотоксина (КСЭ, CSE, Control Standart Endotoxin), активность которого определяется путём сравнения активности CSE и RSE по ЛАЛ-тесту;

3. Рабочий стандарт эндотоксина, который готовится непосредственно перед определением из КСЭ.

В отечественной практике используют эталонный стандарт зарубежного производства, который является очень дорогим реактивом. В связи с этим на кафедре биотехнологии проводились работы по поиску его аналогов.

Чаще всего эндотоксины для создания эталонного стандарта получают из *Escherichia coli* путём твёрдофазного культивирования и последующей экстракции ЛПС из клеток водно-фенольным раствором. Недостатками данной технологии являются невысокая степень очистки ЛПС от примесей других компонентов бактериальной клетки, невысокий выход эндотоксинов и трудоёмкость метода [2, 3]. Кроме того, фенол, как и большинство органических растворителей, является вредным для человека и окружающей среды веществом. Поэтому применение новых видов грамотрицательных бактерий, а также применение новых методов выделения и очистки является актуальным.

Более десяти лет одним из направлений научно-исследовательской деятельности кафедры биотехнологии ФГБОУ ВО СПХФУ является

разработка метода получения эндотоксина с использованием в качестве продуцента бактерий *Pseudomonas putida* [3, 4]. Показано, что при твёрдофазном способе культивирования *Ps. putida* выход по массе влажных клеток в 5,5 раз больше, чем у *E. coli*. Кроме того, содержание полисахаридов, белков и эндотоксинов в экстрактах эндотоксинов из клеток бактерий *Ps. putida* также значительно больше. Поскольку *Ps. putida* по сравнению с *E. coli* являлась наиболее продуктивным штаммом, то был исследован процесс получения эндотоксинов методом водно-фенольной экстракции из клеток *Ps. putida* после глубинного культивировании в течение 72 часов. Согласно полученным результатам, в условиях глубинного культивирования содержание в экстракте полисахаридов, белков и эндотоксинов было незначительным. Незначительный выход бактериальных эндотоксинов при водно-фенольной экстракции клеток *Ps. putida* обусловлен тем, что за время биосинтеза 72 часа происходит лизис клеток, а эндотоксины и белки переходят в нативный раствор. Поэтому было принято целесообразным в дальнейшем проводить ферментацию 72 часа, а затем выделять бактериальные эндотоксины из нативного раствора сорбционно-хроматографическим методом.

Было разработано две схемы выделения и очистки бактериальных эндотоксинов. Первая схема включает твёрдофазное культивирование *Ps. putida* с последующей водно-фенольной экстракцией эндотоксинов из клеточной биомассы. Для получения концентрированного раствора эндотоксинов предложено использовать перспективный метод ультрафильтрации. По второй схеме проводят глубинное культивирование *Ps. putida*, а затем выделение и концентрирование эндотоксинов из нативного раствора сорбционно-хроматографическим методом. Применение второй схемы получения эндотоксинов приводит к значительному сокращению времени процесса (в 3 раза), процесс менее трудоёмок, не требует использования токсичных органических веществ (фенола). Полученные эндотоксины после их стандартизации могут быть успешно использованы в реакции ЛАЛ-теста.

В настоящее время сорбционные методы признаны одними из наиболее эффективных и широко применяются для выделения очистки разнообразных веществ. Интенсивно ведутся разработки новых сорбентов с улучшенными свойствами. Сорбционный метод очистки, который был выбран по результатам исследований кафедры биотехнологии, предполагает использование сорбента Полисорб с модифицированной поверхностью. Перспективным является продолжение исследований сорбции эндотоксинов на других вариантах сорбентов с целью подбора более современного и эффективного сорбента.

В дальнейшую работу по совершенствованию технологии получения эндотоксинов планируется включить изучение условий культивирования *Pseudomonas putida* для достижения максимального выхода ЛПС, подбор сорбента для выделения эндотоксина и применение современных мембранных методов очистки для повышения эффективности процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. «ЛАЛ-центр» / Периодический бюллетень «ЛАЛ-тест». 1(20). – 2008 г.

2. Способ получения липополисахарида возбудителя чумы: описание изобретения к патенту RU 2483112 C1 / Полунина Т.А., Гусева Н.П., Кузьмиченко И.А., Девдариани З.Л., Заднова С.П., Степанов А.В., Киреев М.Н. (РФ). – № 2483112 C1; заявл.: 03.04.12, опубл.: 27.05.13, Бюл.№15. – 10 с.

3. Кадолина И. Б. Разработка методов выделения и очистки бактериальных эндотоксинов: дис. … канд. биол. наук: 03.00.07 – СПб, 1995. – 115 с.

4. Kadolina, I.B., El'kin G.E., Glazova N.V. Sorption of bacterial endotoxins onto macropore sorbents. Прикладная биохимия и микробиология, 1996; 32(6): 526-528.

ВЫДЕЛЕНИЕ ЭКСТРАКТА БИОМАССЫ С АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ШТАММА *STREPTOMYCES CREMEUS 0729*

Круглова А.С., Бойкова И.В., Ананьева Е.П.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений, г. Пушкин, Российская Федерация

Получен экстракт биомассы актиномицета – продуцента биологически активных веществ, предназначенных для борьбы с фитопатогенными микроорганизмами, и исследован его спектр фунгицидной активности.

Ключевые слова: *антагонистическая активность, высшие актинобактерии, фитопатогены, грибы.*

Многие виды высших актинобактерий используются как продуценты антибиотиков, используемых в медицине, ветеринарии, растениеводстве, пищевой промышленности. Актиномицеты способны продуцировать ви-

тамины, гормоны, ферменты, токсины, ростовые вещества, аминокислоты и другие полезные для человека биологические вещества.

В настоящее время актиномицеты также являются продуцентами биологически активных веществ, которые входят в состав препаратов для борьбы с заболеваниями растений, в том числе являющихся сырьем для фармацевтической отрасли. Основой для применения актиномицетов является их антагонистическая активность в отношении фитопатогенных микроорганизмов, поражающих также лекарственные средства и сырьё.

Целью данного исследования является получение и изучение антифунгальной активности экстракта биомассы штамма *Streptomyces cremeus 0729*.

Экспериментальная часть. Объектом исследования является штамм *Streptomyces cremeus 0729*. Штамм хранится в Государственной коллекции микроорганизмов ВИЗР.

Штамм представляет собой грамположительные бактерии с длинными клетками мицелия и спорами на прямых спороносцах. При росте на плотной питательной среде наблюдали воздушный мицелий серовато-белого цвета и субстратный мицелий бежевого цвета.

Ферментацию штамма проводили в лабораторных условиях в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл, содержащих 120-150 мл искусственной жидкой соево-глюкозной среды. В качестве посевного материала использовали взвесь бактерий, выращенных на плотной питательной среде. Культивирование проводили при перемешивании (на качалке – 220 об/мин) при 27-28° С в течение 5-ти суток [1].

Затем из культуральной жидкости отделяли мицелий с помощью центрифугирования. Отделенный мицелий экстрагировали органическим растворителем в течение 30 мин при постоянном перемешивании (500 об/мин). В качестве экстрагента использовали этанол в соотношении 1:5. Далее фильтровали спиртовой экстракт на вакуум-фильтре. Отфильтрованный экстракт концентрировали на ротационном испарителе при t = 45-55° С и давлении 0,03-0,005 МПа. Высушивали экстракт в сушильном шкафу в течение суток при температуре 35^0С [2].

В результате получали лабораторный образец биопрепарата, представляющий собой гигроскопичный порошок, который хранили в стеклянных бюксах в вакуум-эксикаторе при t = +4±2ºС. Для оценки антагонистической активности лабораторный образец использовали без дополнительной очистки. Для оценки активности полученных экстрактов готовили водные растворы в концентрациях 0,1, 0,25 и 0,5 мг/мл.

Оценку активности проводили методом лунок, оценивая размеры зон лизиса тест-культур на чашках Петри. В качестве тест культур были выбраны мицелиальные грибы – возбудители опасных заболева-

ний растений. Для экспериментов использовали среда Чапека, культуру фитопатогена наносили на чашки Петри в виде суспензии, равномерно распределяли по всей поверхности и затем в толще агаровой пластинки делали лунки и вносили в них растворы экстракта исследуемого актиномицета [3]. Термостатирование проводили в течение пяти суток при температуре 28-30 °С.

Тест-объектами являлись фитопатогенные грибы из Государственной коллекции ВИЗР: *Alternaria alternata, Botrytis cinerea*, *Colletotrichum falcatum, Colletotrichum lagenarium, Fusarium culmorum*, *Fusarium graminearum, Fusarium oxysporum, Fusarium redolence, Fusarium sambucinum, Fusarium solani, Fusarium sporotrichella, Sclerotinia sclerotiorum*; в том числе условно-патогенные дрожжи *Candida albicans* ATCC 10231.

Результаты представлены на рисунке 1, рисунке 2 и рисунке 3.

Оценка антагонистической активности экстракта биомассы исследуемого штамма показала, что имеется зависимость активности от концентрации экстракта. В отношении грибов рода *Fusarium* при использовании 0,1 мг/мг диаметр зон лизиса составил от 11 до 15 мм. А при концентрации 0,5 мг/мг – от 14,5 до 20 мм. Максимальная активность была обнаружена против гриба *Alternaria alternata,* который вызывает альтернариоз. Опасность альтернариозов заключается в: снижении урожая, ухудшении качества урожая, снижения всхожести семян, плесневении семян, гниении корнеплодов и также накоплении микотоксинов.

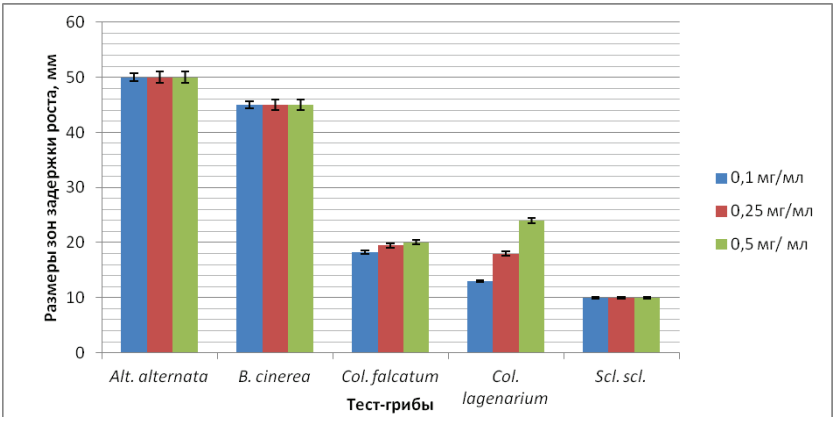


Рисунок 1. Антагонистическое действие экстракта исследуемого штамма на культуры грибов

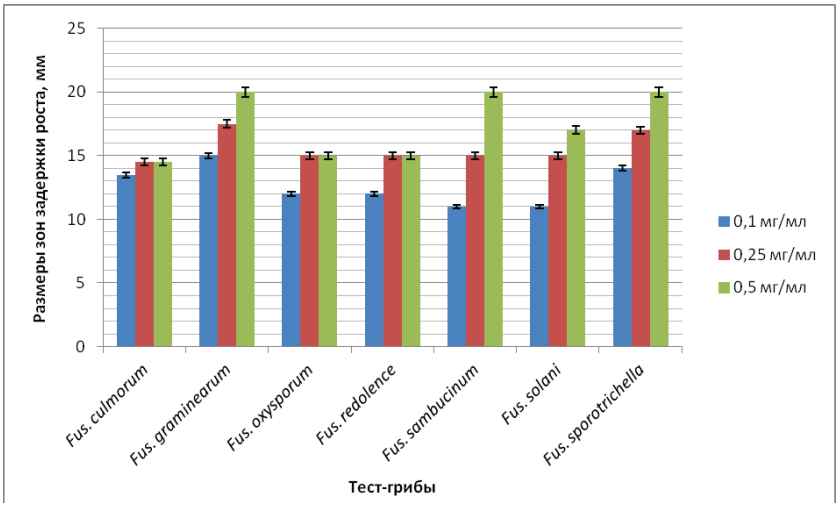


Рисунок 2. Фунгицидное действие экстракта исследуемого штамма на культуры грибов рода *Fusarium*

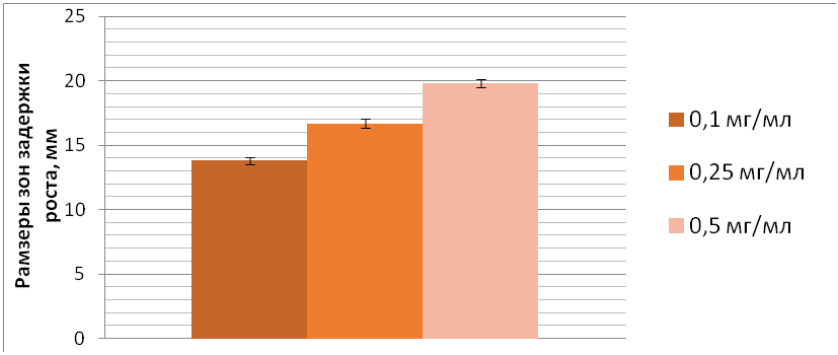


Рисунок 3. Антагонистическая активность экстракта штамма *Str. cremeus 0729* в отношении дрожжей *Candida albicans*

В результате изучения антагонистического действия экстракта штамма *Str. cr. 0729* было доказано, что его активный комплекс метаболитов обладает ингибиторной активностью в отношении широкого спектра фитопатогенных микроорганизмов и дрожжей рода *Candida* и может использоваться в дальнейшем для получения препаратов, направленных на борьбу с патогенными грибами.

Выводы.

Методом экстракции органическим растворителем выделен комплекс вторичных метаболитов из мицелия штамма *Str. cremeus 0729*, полученного путём глубинного культивирования.

Установлено, что выделенный комплекс метаболитов обладает антагонистическими свойствами в отношении широкого спектра фитопатогенных грибов, вызывающих опасные заболевания растений, а также дрожжей рода *Candida*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова, О.С. Биологическое обоснование использования вторичных метаболитов Streptomyces loidensis и Srteptomyces herbaricolor для создания новых инсектоакарицидных биопрепаратов: авт. дисс. / О.С. Анисимова. – СПб, 2008.

2. Бойкова, И.В. Биологические особенности стрептомицетов – основы новых инсектицидных биопрепаратов: авт. дисс. / И.В. Бойкова. – СПб, 1998.

3. Билай, В.И. Методы экспериментальной микологии – К.: Наукова думка, 1982. – С. 271-273.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ВОЛОСАХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Крысько М.В., Орава А.М., Стрелова О.Ю.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

За последние десятилетия исследование волос на наличие психотропных, наркотических и других токсических веществ вошло в повседневную практику химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий. Данный биологический объект позволяет обнаружить токсические вещества, как при хроническом употреблении, так и при эпизодическом приеме.

Ключевые слова: *волосы, химико-токсикологический анализ, пробоподготовка, ферментативный гидролиз.*

Большой интерес к волосам как к биообъекту обусловлен тем, что он не требует каких-либо особых условий хранения, содержащиеся в нем эк-

зогенные вещества, сохраняются достаточно долго и находятся преимущественно в неизменном виде. Применение исследования волос актуально для многих областей, таких как судебная медицина, клиническая фармакология, клиническая токсикология и химия окружающей среды [1,2].

С помощью химико-токсикологического анализа волос можно установить факт регулярного потребления наркотических, психотропных и иных психоактивных веществ с возможностью определения их содержания в минимальных концентрациях. Часто из-за длительной задержки между происшествием и медицинским освидетельствованием волосы могут быть единственным способом доказательства наличия или отсутствия токсиканта в организме человека. Помимо этого, волосы позволяют дифференцировать однократный прием от хронического употребления токсиканта. С развитием высоко чувствительного оборудования такого как газовая и высокоэффективная жидкостная хроматографии с масс-селективным детектироваинем стало возможным проводить анализ не только при хроническом употреблении, но и при однократном введении. Волосы являются постепенно растущей тканью, и скорость роста является довольно постоянной (около 0,2-1,1 см в месяц), поэтому при разделении волоса на секции длиной 1 см можно получить информацию об истории употребления в определенный период времени в сравнении со всей длинной волоса [1, 2,3,4].

Согласно документам U.S. FDA и EMA биоаналитические методики, которые используются в химико-токсикологическом анализе, должны быть подробно описаны, полностью валидированы и документированы. При этом следует учитывать, что требования к биоаналитической методике будут отличаться от требований к фармакопейной аналитической методике. В настоящее время в Российской Федерации нормативные документы, регламентирующие процедуру валидации, носят рекомендательный характер. На данный момент имеющиеся в литературе методики исследования волос на наличие наркотических, психотропных и других токсических веществ достаточно ограничены и разнородны, поэтому не нашли широкого практического применения [5].

Но при анализе волос можно столкнуться с рядом вопросов, которые могут осложнить интерпретацию результатов. Немаловажным фактором является биохимическая индивидуальность (например, метаболические отклонения, вес тела, пол, функции печени и взаимодействия лекарств), состояние волос. Согласно данным литературы, наличие меланина, в том числе и его разновидность, могут оказывать влияние на накопление вещества в структуре волоса. Считается или по данным литературы пигментированные волосы накапливают больше ксенобиотика, чем непигментированные волосы. Длительное употребление токсических веществ

может изменить функцию меланина, особенно вовремя пре- или постнатального развития. В дополнение ситуация осложняется широким спектром оттенков цвета волос так как человеческие волосы, независимо от цвета, содержат как эумеланин, так и феомеланин, причем в разном соотношении. Визуальная дифференциация цвета волос не всегда отражает преобладающий тип меланогенеза [1].

В ряде работ отмечается, что в волосах, возможно, обнаружить вещества, как с высокой метаболической лабильностью, так и вещества с очень коротким периодом полураспада в плазме крови, у которых концентрация метаболитов в крови на порядок выше концентрации нативной молекулы. Около 20 веществ, представляющих интерес для химико-токсикологического анализа, можно условно классифицировать на 3 группы: вещества с высокой способностью к включению в структуру волос, вещества, занимающие промежуточное положение и вещества, слабо проникающие в волосы. Таким образом, высокогидрофильные вещества, в особенности метаболиты токсических веществ, практически невозможно обнаружить в структуре волоса [3,4]. Данный факт следует учитывать при проведении ретроспективного анализа. Высоколипофильные соединения, такие как фенобарбитал, будут обнаруживаться в волосах в более высоких концентрациях, в отличие от высокогидрофильных соединений. Даже после прекращения употребления фенобрабитала, его концентрация в волосах была сопоставима с концентрацией при хроническом употреблении. Противоположную картину наблюдали при анализе волос на присутствие дифенгидрамина [1]. Тестирование волос должно использоваться в дополнение к обычному анализу крови и мочи, так как оно увеличивает окно обнаружения и позволяет дифференцировать однократный прием от хронического употребления.

При интерпритации результатов следует учитывать и метод анализа. Химико-токсикологический анализ состоит из нескольких этапов: отбор проб волос, внешний смыв, отмывка от внешних загрязнений, пробоподготовка и инструментальный анализ. Главной трудностью исследования волос является правильный подбор условий пробоподготовки объекта химико-токсикологического исследования для более полного извлечения токсикантов из внутренней части волоса. Для этого применяются методы: экстракция органическим растворителем; экстракция органическими растворителями при пониженных температурах; термическое разложение объектов; щелочной или кислотный гидролиз, с последующей жидкость-жидкостной экстракцией смесью растворителей; извлечение метанолом или подкисленным метанолом в ультразвуковой-бане; ферментный гидролиз с последующей жидкость-жидкостной экстракцией смесью растворителей [1,3].

В ранее опубликованных нами работах был представлен материал о разработке методик ферментативного гидролиза на природно окрашенных в черный и рыжий цвет шерсти животных [1]. В этих исследованиях мы проводили сравнение эффективности методик ферментативного, кислотного и щелочного гидролизов. Результаты показали, что методики кислотного и щелочного гидролиза являются малоэффективными по сравнению с методикой ферментативного гидролиза и полученные результаты нельзя считить достоверными из-за высокой ошибки определения. Методика ферментативного гидролиза папаином позволяет извлечь из рыжей шерсти 18,75±2,51 нг/мг, а из черной – 23,75±0,33 нг/мг дифенгидрамина, а методика щелочного гидролиза только 9,21±2,65 нг/мг и 8,67±1,81 нг/мг дифенгидрамина соответственно. Аналогичная картина характерна и для модельных образцов шерсти животных, которым в течение 28 дней давали фенобарбитал. Методика ферментативного гидролиза папаином позволила извлечь из рыжей шерсти 26,11±2,73 нг/мг, из черной – 24,14±0,51 нг/мг фенобарбитала, а при использовании кислотного гидролиза 6,67±1,79 нг/мг и 8,66±1,90 нг/мг фенобарбитала соответственно [1].

Разработанные нами методики были валидированы по показателям сходимость, специфичность, линейность и внутрилаборатоная воспроизводимость, что соответствует критерию приемлемости, следовательно, предложенные нами методики могут быть использованы в практике работы химико-токсикологическпих и судебно-химических лабораторий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрелова, О.Ю. Методологический подход к исследованию волос как объекта химико-токсикологического анализа/ О.Ю. Стрелова, Ю.В. Слустовская, М.В. Крысько, В.Н. Куклин – М.: «СПХФУ», 2019

2. Слустовская, Ю.В. Волосы как объект химико-токсикологического анализа / Ю.В. Слустовская, О.Ю. Стрелова // Токсикологический вестник. – 2015; 5 (134): 13-20

3. Kintz, P. Analytical and practical aspects of drug testing in hair / ed. by P. Kintz. – New York: Taylor & Francis Group. – 2007. – 382 p.

4. 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.

5. Раменская, Г.В. Обзор требований к валидации биоаналитических методик / Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова, В.Г. Кукес // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2011; 12: 60-67.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ В ПОБЕГАХ БОЯРЫШНИКА АЛМА-АТИНСКОГО

Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р., Жалалова Н.К.
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

В статье приведены исследования полисахаридного комплекса, содержащегося в побегах боярышника алма-атинского. Выделены такие фракции полисахаридов, как водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А и гемицеллюлоза Б. В них установлено присутствие моносахаридов: мальтозы, глюкозы и галактозы.

Ключевые слова: *боярышник алма-атинский, побеги, полисахариды, фракционное разделение, моносахара.*

Полисахариды – известный класс биологически активных соединений растений, которые обладают широким спектром фармакологической активности: антимикробной, гипохолестеринемической, противовоспалительной, обволакивающей, гепатопротекторной, иммуностимулирующей, противоопухолевой и др. [1-3]. Также полисахариды рассматриваются как перспективные пребиотики [4]. Поэтому полисахариды являются перспективной группой биологически активных веществ для создания высокоэффективных фитопрепаратов комплексного действия и длительного применения. Учитывая различные фармакологические свойства растительных полисахаридов, актуальным и перспективным является исследование лекарственного растительного сырья, как источников полисахаридов.

Целью данных исследований явилось выделение и исследование полисахаридного комплекса побегов боярышника алма-атинского.

Материалы и методы исследований. Объектом исследования были побеги боярышника алма-атинского, заготовленные с дикорастущих растений в период цветения на территории Кыргызской Республики в 2017-2018 гг. Для выделения полисахаридов использовали методику последовательного фракционного выделения по Кочеткову Н.К. [5]. Для удаления фенольных соединений сырье предварительно обрабатывали 70% этиловым спиртом. Выделяли четыре фракции полисахаридов: водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А и гемицеллюлоза Б. Водорастворимые полисахариды выделяли путем осаждения их этиловым спиртом из водного экстракта, пектиновые вещества – осаждением их этиловым спиртом после выделения смесью щавелевой кислоты и оксалата аммония, гемицеллюлоза А и гемицеллюлоза Б – обработкой оставшегося шрота последовательно натрия ги-

дроксидом и уксусной кислотой. Количественное содержание фракций полисахаридов определяли гравиметрическим способом после высушивания осадков.

Для установления моносахаридного состава, входящего в состав полисахаридов, проводили гидролиз серной кислотой (1 моль/л). Разделение и идентификацию нейтральных моносахаридов проводили методом тонкослойной хроматографии в системе бутанол-ацетон-вода (4:5:1) на пластинке Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ. После хроматографирования тонкослойные пластинки обрабатывали анилинфталатным реактивом и нагревали в сушильном шкафу при температуре 100-105º С. Моносахара проявлялись в виде красно-коричневых пятен. Для идентификации мономерного состава полисахаридов использовали стандартные образцы веществ: глюкозу, галактозу, маннозу, сахарозу, ксилозу, мальтозу.

Результаты и обсуждение. В результате выделения полисахаридов из побегов боярышника алма-атинского были получены фракции пектиновых веществ, водорастворимых полисахаридных комплексов, гемицеллюлозы А и Б. Количественное содержание фракций было определено гравиметрическим методом. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Содержание полисахаридов в побегах боярышника алма-атинского

№	Фракция	$\bar{x}$, %	S_y	ε_α	$\varepsilon_{отн}$
1	Пектиновые вещества	9,2	0,097	0,30846	3,35
2	Водорастворимые полисахариды	4,4	0,04	0,1272	2,89
3	Гемицеллюлоза А	7,4	0,164	0,52	7,23
4	Гемицеллюлоза Б	4,3	0,024	0,07632	1,77

Согласно полученным данным, преобладающей фракцией полисахаридов в побегах боярышника алма-атинского являются пектиновые вещества (9,2±0,31%).

После гидролиза фракции были проанализированы с помощью метода тонкослойной хроматографии.

Сравнение со стандартными образцами позволило установить присутствие в гидролизатах побегов боярышника алма-атинского таких моносахаридов, как мальтоза, глюкоза, галактоза (таблица 2).

Таблица 2. – Характеристика моносахаридов, идентифицированных в побегах *Crataegus almaatensis* R

Фракция	Обнаруженные моносахариды
Пектиновые вещества	Мальтоза, глюкоза, галактоза
Водорастворимые полисахариды	Мальтоза, глюкоза, галактоза
Гемицеллюлоза А	Мальтоза, глюкоза, галактоза
Гемицеллюлоза Б	Мальтоза

Выводы. В результате проведенных исследований установлено, что полисахариды побегов боярышника алма-атинского представлены 4 фракциями: водорастворимые полисахариды, выход которых составил в среднем 4,3%, пектиновые вещества – 9,2%, гемицеллюлоза А – 7,4%, гемицеллюлоза Б – 4,3% от воздушно сухого сырья.

Методом тонкослойной хроматографии с использованием достоверных образцов в исследуемых фракциях водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ и гемицеллюлозы А идентифицировали мальтозу, глюкозу, галактозу, а во фракции гемицеллюлозы Б – мальтозу. Данные исследования станут основой разработки лекарственной формы на основе полисахаридов побегов боярышника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хотимченко, Ю.С., Ермак И.М., Бедняк А.Е. и др. Фармакология некрахмальных полисахаридов // Вестник ДВО РАН. – 2005; 1: 72-82.

2. Лопатина К.А., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Растительные полисахариды в комплексной терапии перевиваемых опухолей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006; 1: 30-35.

3. Моисеева Г.Ф., Беликов В.Г. Иммуностимулирующие полисахариды высших растений // Фармация. – 1992; 3: 79-84.

4. Потевский Э.Г., Шендяпина Е.Ф.. Применение пектина у детей, больных острыми кишечными инфекциями // Педиатрия. – 2000; 6: 66-68.

5. Кочетков Н.К. и др. Химия углеводов. // М.: Химия. – 1967: 672.

ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ФИТОСУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Кузнецов А.Г., Басевич А.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

На основе физико-химических и фармакологических свойств в качестве лекарственной формы были выбраны кишечнорастворимые капсулы для фитосубстанции – сухой неочищенный экстракт травы Душицы обыкновенной.

Ключевые слова: *лекарственная форма, фитосубстанция, флавоноиды.*

Введение

В настоящее время во многих странах мира лекарственные препараты на основе лекарственного растительного сырья занимают около половины фармацевтического рынка от доли всех лекарственных препаратов [1]. Главным преимуществом фитопрепаратов является их малая токсичность для организма человека. В качестве источника исследования была выбрана трава Душицы обыкновенной. Ранее нами был выбран режим экстрагирования [2] и был проведён качественный состав извлечения методом ТСХ [3]. Далее нами был получен сухой экстракт. В данной статье будет обосновать выбор лекарственной формы.

Выбор формы

При выборе лекарственной формы учитывали следующие фармакологические и физико-химические и технологические свойства фитосубстанции (таблица 1).

Таблица 1

Фармакологические свойства	Физико-химические свойства	Технологические
• Флавонойды, содержащиеся в экстракте, обладают сахоропонижающими свойствами.	• Флавоны и их гликозиды подвергаются гидролизу в кислой среде[4].	• Экстракт не стабилен в водных растворах, но стабилен в 60 % водном растворе этилового спирта[4].
	• Флавоноиды – гидрофильные вещества[4]	

Так как лекарственный препарат должен обладать сахоропонижающими свойствами, то использование лекарственных форм для наружного применения, является не рациональным.

Далее исключили парентеральные лекарственные формы по следующей причине: фитосубстанция является смесью многих веществ, поэтому предсказать реакцию организма пациента невозможно. Это увеличивает риск от введения лекарств для пациента. Следовательно, способ введение препарата- пероральный.

Среди препаратов с пероральным путем введения следует выделить: жидкие и твердые лекарственные формы. Так как флавоноиды нестабильны в водных растворах, то в качестве растворителя следует выбрать водный раствор спирта этилового в концентрации не менее 60 объемных %. Но при это, следует помнить, что разрабатываемый препарат предназначен для понижения сахара в крови. Как правило, этим пациентам противопоказан алкоголь.

Рассмотрим технологию получения твёрдые капсул и таблеток. Капсулы и таблетки были выбраны из-за простоты технологии. Стоит заметить, что фитосубстанция находится в твердом состоянии – сухой экстракт.

Твердые лекарственные формы с кишечнорастворимой оболочной лишены, вышеописанных недостатков. В этой форме субстанция:

- не подвергается кислотному гидролизу;
- не подвержена световому излучению;
- стабильны при хранении;
- возможность корректирование цвета и вкуса.

Таблетки кишечнорастворимые. В качестве вспомогательных веществ используются: вспомогательные вещества, диспергируемые вещества и плёнкообразующее вещества.

Твердые кишечнорастворимые капсулы. Стадии технологического процесса до наполнения капсул:

1. Измельчение компонентов до нужного размера
2. Просеивание компонентов
3. Наполнение капсул.

Главными достоинства использования капсул, как лекарственной формы, являются:

- При производстве используется меньше оборудования
- Нужно меньше вспомогательных веществ
- Простота технологического процесса
- Меньше экономических затрат на производство

Заключение

На основании вышеизложенных фактов можно сделать вывод, что использование кишечнорастворимых твердых капсул, как лекарственной формы содержащих сухого экстракта травы Душицы обыкновенной, является обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фабричный, С.Ю. Обоснование перспектив изучения природных соединений как источника создания лекарственных средств для корреляции жирового и углеводного обмена / С.Ю. Фабричный, А.А. Семен, И.А. Наркевич // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. – № 4. – С. 126-130.

2. Кузнецов А.Г., Басевич А.В. Экстрагирование душицы обыкновенной методом ультразвуковой экстракции // IV ГАММЕРМАНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ. Спб.: РУСАЙНС, 2018. – С. 362.

3. Kuznetsov A., Basevich A. Study of the qualitative composition of the amount of oregano herb flavonoids be TLC // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2019. №17. С. 35.

4. Корулькин, Д.Ю. Природные флавоноиды / Д.Ю. Корулькин, Ж.А. Абилов, Р.А. Музычкина, Г.А. Толстиков; Рос. акад. наук, Сиб. отд., Новосиб. ин-т органической химии. – Новосибирск: Академическое изд-во "Гео". – 2007. – 232 с. – ISBN 978-5-9747-0119-1 (в пер.).

ИНВЕСТИЦИОННАЯ ПРИВЛЕКАТЕЛЬНОСТЬ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Куликов К.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведена оценка инвестиционной привлекательности российского фармацевтического рынка для иностранных компании, определены причины роста инвестиций в отечественные фармацевтические предприятия, раскрыты существующие проблемы инвестирования в фармацевтическую промышленность.

Ключевые слова: *инвестиции, иностранные инвестиции, российский фармацевтический рынок.*

Фармацевтическая отрасль является одной из социально значимых отраслей в экономике любого государства, поскольку обеспечивает доступ пациентов к современным лекарственным препаратам и поддерживает стабильное развитие системы общественного здравоохранения. Внедрение новых технологий в фармацевтике позволяет создавать продукты для лечения прежде неизлечимых болезней, что увеличивает пациентскую базу и, как следствие, способствует росту рынка. Однако финансирова-

ние инновационной деятельности на фармацевтическом предприятие требует больших финансовых затрат, которые могут позволить себе лишь крупные компании.

Несмотря на то, что российский фармацевтический рынок является одним из наиболее динамичных в мире (по данным маркетингового агентства DSM Group, за 2015-2018 гг. объем фармацевтического рынка России вырос в среднем на 6,7% и по итогам 2018 года превысил 1,6 трлн рублей), большинство российских фармацевтических компаний не обладают ресурсами, достаточным для разработки и организации производства инновационных лекарственных средств. В связи с этим, существующие в нашей стране фармацевтические компании нуждаются в инвестициях, в том числе от иностранных инвесторов. Использование иностранных инвестиций – объективная необходимость, обусловленная системой участия России в мировой экономике.

Под инвестиционной привлекательностью отраслей экономики понимается совокупность характеристик, позволяющих оценить отрасль с позиции перспективности развития, доходности инвестиций и уровня инвестиционных рисков.[1] Инвестиционная привлекательность фармацевтической отрасли представляет собой экономическую категорию, характеризующуюся эффективностью использования ресурсов отрасли, ее способностью к саморазвитию; устойчивостью финансового состояния; способностью создавать новые и инновационные ЛС и удовлетворять потребности фармацевтического рынка.

Развитию фармацевтической отрасли в стране способствуют Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 года (Фарма-2020), а также её "продолжение" – Стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года (Фарма-2030).[2] Данные стратегии направлены на переход российской фармацевтической промышленности на инновационную модель развития. Стратегии содержат конкретные задачи по повышению экспортного потенциала и импортозамещению лекарственных средств, входящих в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. С целью достижения поставленных задач создаются государственные программы, стимулирующие разработку и производство лекарственных средств на территории России, в результате чего растет инвестиционная привлекательность отрасли в целом.

Помимо упомянутых стратегий развития, существуют и другие пути стимулирования инвестиционной активности. В частности, Постановлением правительства РФ от 22.07.2014 N 694 был освобожден от налога на добавленную стоимость ввоз на территорию Российской Федерации тех-

нологического оборудования, в том числе для производства ЛС, аналоги которого не производятся в РФ [3].

В 2014 году был создан Фонд развития промышленности, предоставляющий льготные займы на проекты по организации новых производств и обеспечению импортозамещения [4].

Данные меры со стороны государства способствовали увеличению иностранных компаний и инвестиций, заинтересованных в локализации производства на территории России. По данным МинПромТорга на 2017 год, 78 иностранных компаний локализовали выпуск продукции на площадках российских предприятий, 7 крупных мировых производителей построили заводы в России.

Однако существует ряд проблем инвестирования как в мировой фармацевтической промышленности в целом, так и российской её части. Среди основных можно выделить:

• фармацевтическая отрасль сопровождается высокими рисками, из-за чего многие инвесторы опасаются вкладывать в неё деньги;

• объем затрат на создание инновационного лекарственного препарата очень велик, при этом срок окупаемости инвестиций составляет продолжительный период времени;

• создание производства, соответствующего производственным стандартам GMP, является дорогостоящим и долговременным;

• недостаток квалифицированных кадров;

• не лучший инвестиционный климат в российской экономике.

В заключении можно отметить, что интерес инвесторов к фармацевтической отрасли во всем мире растет в следствие ежегодного роста спроса на лекарственные препараты. В России, помимо общих факторов, этому также способствуют санкции ряда западных стран, а точнее политика государства по противодействию им. В сложившихся условиях государство начало активно развивать отечественную фармацевтическую отрасль, разрабатывать стратегии и программы по её поддержке, направленные, в том числе, на импортозамещение.

Политика импротозамещния является мотивирующим фактором для иностранных компаний локализовать своё производство на территории России, а также позволяет российским компаниям всё чаще становиться стратегическими партнерами международных компаний. На текущий момент в Российской Федерации построены заводы таких фармацевтических холдингов, как «Астра Зенека» (Великобритания), «Эбботт» (США), «Байер» (Германия), «Такеда» (Япония), «Новартис» (Швейцария), «Гедеон Рихтер» (Венгрия), КРКА (Словения), «Ново Нордиск» (Дания), «Санофи-Авентис» (Франция), «Стада» (Германия), «Тева» (Израиль) и

ряд других. Иностранные компании, принимая решения о локализации своего производства на территории России, не только строят заводы, но и переносят свои технологии, участвует в развитии отечественных фармацевтических кластеров, подготавливают кадры, а также привносят политику GMP. Соответственно, происходит постепенная модернизацию отрасли в целом. Правительство, задавая в программе цель увеличения доли лекарств отечественного производства «в общем объёме потребления лекарств в системе здравоохранения», поддерживает компании, локализующие свое производство в России.

Инвестиционная привлекательность фармацевтической отрасли сильно зависит от внешних факторов – законодательной и политической стабильности. Основными шагами на пути к повышению привлекательности РФ для иностранных инвесторов должны стать снижение коррупции, прозрачность ведения бизнеса, упрощение системы налогообложения и другие инструменты поддержки со стороны государства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова, Ю.З. Инвестиционная привлекательность регионов России // Экономика и управление: теория, методология, практика. Сборник материалов X российской научно-практической конференции. Уфа, 24 апреля 2015 г. –Уфа.: Общество с ограниченной ответственностью "Аэтерна", 2015. – С. 9-12.

2. Кириллова, А.В. Анализ фармацевтического рынка российской федерации // Стратегия предприятия в контексте повышения его конкурентоспособности. – 2018; 7: 264-267.

3. Обзор тенденций на глобальном и российском фармацевтических рынках // Экономист лечебного учреждения. – 2018; 9:19-23.

4. Бабкина И.В., Липатов А.А., Мальцева Н.Н., Бродунов А.Н. Сравнительный анализ инвестиционной привлекательности производства фармацевтической продукции в Российской Федерации и Республике Беларусь в современных условиях // Потенциал социально-экономического развития российской федерации в новых экономических условиях. Материалы II Международной научно-практической конференции. Москва, 19 ноября 2015 г. – М.: Московский университет им. С.Ю. Витте, 2015. – С. 97-112.

ИСТОЧНИКИ ГИАЛУРОНИДАЗЫ И ПРЕПАРАТЫ НА ЕЁ ОСНОВЕ

Ладэ А.С., Котова Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрены источники получения фермента гиалуронидаза, механизм действия, лекарственные средства на его основе и применение в лечебной практике.

Ключевые слова: *гиалуронидаза, медицина, соединительная ткань, гиалуроновая кислота.*

Лидаза, или гиалуронидаза, представляет собой фермент, специфическим субстратом которого является гиалуроновая кислота (это полимер, состоящий из N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты).

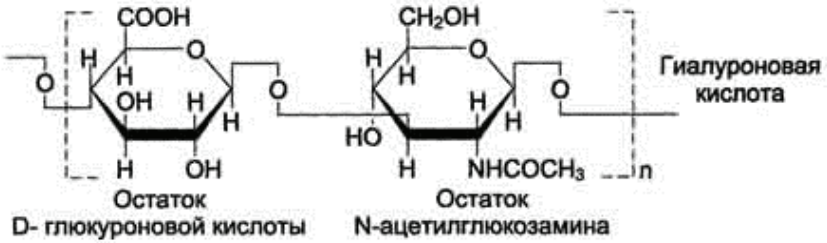


Рисунок 1. Структурная формула гиалуроновой кислоты [1]

Механизм действия лидазы заключается в том, что она катализирует расщепление О-гликозидных связей в гиалуроновой кислоте, приводящее к распаду последней до более простых компонентов.

В больших количествах лидаза содержится в семенниках крупного рогатого скота. Кроме того, она присутствует в этих же и в других органах млекопитающих – например, в пупочных канатиках человека, рыбьих молоках, а также токсичных веществах, выделяемых специальными железами, имеющимися у некоторых видов змей и насекомых [2]. Исследования показали, что лидаза содержится и в клетках бактерий (для последних оно служит фактором агрессии, поскольку катализирует расщепление гиалуроновой кислоты, имеющейся в плазматических мембранах других видов – бактерий-антагонистов). Самые большие его концентрации вырабатываются болезнетворными бактериями: представителями рода *Clostridium*, *Cl. perfringens, Cl. oedematiens, Cl. novyi, Cl. haemolyticum* и

непатогенной бактерией *Cl. bubulorum*, *Cl. septicum*, – и *Corynebacterium dyptheriae*. Возможны также случаи, когда гиалуронидазу выделяют бактерии, (обычно не обладающие способностью вырабатывать её) в ответ на введение в питательную среду гиалуроновую кислоту.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке наблюдается большое разнообразие торговых марок препаратов, изготовленных на основе фермента гиалуронидазы: примерами могут послужить Лидаза-Биолек, Лидаза-Биофарма и Лидаза-М, Нидаза Имбио, Ронидаза, Актиногиал и Биогиал. Также, в номенклатуре значатся такие лекарства, как Лонгидаза, Лираза и Гуна-Матрикс.

Большинство вышеперечисленных препаратов на основе гиалуронидазы выпускаются в виде лиофилизатов и таблеток лидазы, а также в виде ректальных или вагинальных суппозиториев [4].

Особое место занимает препарат «Лонгидаза», который представляет собой иммобилизованный фермент лидазу. С помощью «Лонгидазы» успешно лечатся различные заболевания мужской половой системы – такие, как простатит. Функция «Лонгидазы» в данном случае идентична её функции при лечении описанных ранее болезней: поскольку при простате и находящихся с ней в одной группе заболеваниях наблюдается бурный рост фиброзно-кистозных образований, которые, как и в вышеуказанных случаях, заполнены гиалуроновой кислотой, гиалуронидаза разрушает её и облегчает активным веществам доступ к поражённым органам. По точно такому же механизму препараты на основе гиалуронидазы помогают справиться с геморроем.

Также существуют препараты, в состав которых лидаза входит, хотя и не является основным компонентом (например, это тизоль – он выпускается в виде мазей и также предназначен для лечения рубцов).

Главным назначением лекарственных препаратов, роль основного компонента которых выполняет фермент гиалуронидаза, является лечение рубцов и шрамов (то есть, самое широкое применение данная категория лекарств нашла в эстетической косметологии). Дело в том, что опорой для кожи служат мостики особых белков – коллагена и эластина, а гиалуроновая кислота заполняет пространство между ними. Обычно её концентрация невелика, однако, когда кожа повреждена – имеются в виду случаи появления ссадин или царапин – она скапливается на её раненом участке в больших количествах. Точно такое же явление вызывает заболевание под названием контрактура (это состояние, при котором сустав отчасти или полностью утрачивает свою подвижность). Причина заключается даже не в самой гиалуроновой кислоте, а в том, что в больших количествах она становится вязкой, и именно это в случае контрактуры причиняет пациенту боль, а в случае ранения кожи является неприятным чисто с эстетической

точки зрения. При введении лидазы в места скопления гиалуроновой кислоты вязкость последней благодаря её разрушению уменьшается, а дискомфорт, равно как и симптомы и причина заболевания, проходит.

Помимо этого, лидазой успешно лечат язвы и гематомы, а также различные заболевания дыхательной системы, например, воспаления, локализованные в верхних дыхательных путях, или туберкулёз легких (ведь и в том, и в другом случае причина заболевания одинакова – повышенное образование соединительной ткани и, как следствие, скопление в этих участках гиалуроновой кислоты).

Известны случаи лечения с помощью лидазы разных офтальмологических заболеваний. Достигается это путём введения препарата под оболочку, называемую конъюнктивой, и под нижнее веко (соответственно субконъюнктивально и парабульбарно).

Известны случаи избавления человека с помощью лидазы от таких болезней, как тендовагинит – это происходящий в области влагалища сухожилия воспалительный процесс [5], и склеродермия.

На сегодняшний день полный цикл производства лидазы осуществляется как в России, так и за рубежом: в РФ этот препарат, наряду с его аналогами, производят такие компании, как ООО «Самсон-Мед»», НПО «Микроген». «Лонгидазу» производит научно-производственное общество «Петровекс Фарм». К зарубежным аналогам принадлежат: препарат «Лидаза-Белмед», которое производит размещённое в Белоруссии предприятие «Белмедпрепараты», и «Гиалуронидаза», компания-производитель которого (ББИ Энзим СА Лтд) расположена в Южно-Африканской Республике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://biohimija-alejnikova.odn.org.ua/B5873Part109-703.html (дата обращения: 09.10.2019)

2. Новости [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.golkom.ru/news/3862.html (дата обращения: 10.10.2019)

3. Клостридиозы крупного рогатого скота, эпизоотология и профилактика. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://vetprom.ru/news/publishing/clostridiozi/ (дата обращения: 08.10.2019)

4. Лидаза® (Lydase) – инструкция по применению, состав, аналоги препарата, дозировки, побочные действия [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4708.htm (дата обращения: 21.09.2019)

5. Тендовагинит [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/30847/%D0%A2%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%B3%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%82 (дата обращения: 10.10.2019)

СИНТЕЗ НОВЫХ 3-АРИЛ-1,4,2-ДИОКСАЗИН-5,6-ДИОНОВ

Лалаев Б.Ю., Кузьминых М.Р., Бадажкова В.Д., Бородина М.Е.
Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Показаны подходы к синтезу новых 2-арил-1,4,2-диоксазин-5,6-дионов.
***Ключевые слова**: гидроксамовые кислоты, 1,4,2-диоксазин, синтез.*

Ранее на кафедре органической химии СПХФУ были изучены реакции бензгидразидов (I а) и тиобензгидразидов (I б) с оксалилхлоридом (II), которые приводили к получению 2-арил-1,3,4-оксадиазинов (III а) и 2-арил-1,3,4-тиодиазинов (III б) с широким спектром биологической активности. Реакции гетероциклизации протекали по механизму [4+2]-циклоприсоединения (рисунок 1) [1-3].

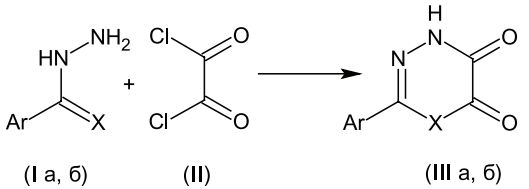


Рисунок 1. Схема синтеза 2-арил-1,3,4-оксадиазинов и 2-арил-1,3,4-тиодиазинов

Нами предложен новый технологичный способ получения 3-арил-1,4,2-диоксазин-5,6-дионов (V) заключающийся во взаимодействии гидроксамовых кислот (IV) с 20 % избытком оксалилхлоридом (II) в среде кипящего бензола (рисунок 2).

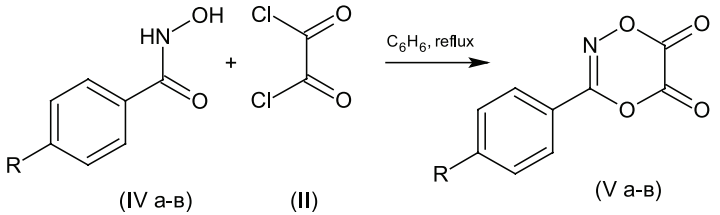
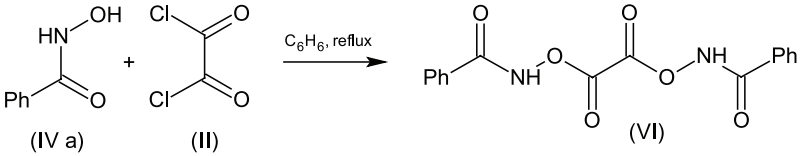


Рисунок 2. Схема синтеза 3-арил-1,4,2-оксадиазин-5,6-дионов

Нами были показано, что при соотношении гидроксамовая кислота-оксалилхлорид 1:1 основным продуктом является ациклическое производное VI (рисунок 3).



(IV a) (II) (VI)

Рисунок 3. Побочное оксалилирование

Строение полученных 3-арил-1,4,2-диоксазин-5,6-дионов (V а-в) и дибензамида (VI) доказано спектральными методами (ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК- и УФ-спектроскопия).

Выходы продуктов (V а-в) составили 73 – 85 (таблица 1) и зависят от природы заместителя в бензольном кольце у ^{3}C. Введение электроноакцепторного заместителя – нитрогруппа снижает выход до 73 %, А введение слабого электроннодорного заместителя – метильной группы практически не влияет на выход 1,4,2-диоксазина (V в).

Таблица 1. – Выходы 1,4,2-диоксазинов (V а-в)

№	R	Выход, %
V а	C_6H_5	82
V б	$4\text{-}NO_2C_6H_4$	73
V в	$4\text{-}CH_3C_6H_4$	85

Экспериментальная часть

0.15 моль гидроксамовой кислоты (IV а-в) в 100 мл бензола кипятили до полного растворения осадка гидроксамовой кислоты. После полной гомогенизации реакционной массы продолжали нагревать ее до 60^0C (температура кипения оксалилхлорида – 63^0C). Затем к раствору соответствующей гидроксамовой кислоты в бензоле добавляли 8,2 мл оксалилхлорида. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 3-4 часов до прекращения выделения хлороводорода. Выпавший осадок 3-замещенного 1,4,2-диоксазин-5,6-диона (V а-в) отфильтровывали, промывали двумя порциями бензола по 15 мл, после чего полученный осадок перемещали в кристаллизатор и сушили в вакуум-сушильном шкафу при 40°C.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмич Н.Н., Лалаев Б.Ю., Петина О.А., Стрелкова Л.Ф., Яковлев И.П., Захс В.Э. Синтез 2-арил(гетерил)-4Н-1,3,4-оксадиазин-5,6-дионов. Журнал общей химии. 2007. – Т.77. – №6. – С. 1014-1017.

2. Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Кузьмич Н.Н., Ксенофонтова Г.В., Захс В.Э. Журнал общей химии. 2010. – Т. 80. – № 10. – С. 1734.

3. Лалаев Б.Ю., Петина О.А., Кузьмич Н.Н., Яковлев И.П., Алексеева Г.М., Захс В.Э. Изучение кислотных свойств некоторых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов методом потенциометрического титрования. связь структуры и биологической активности Журнал общей химии. 2006. – Т. 76. – № 4. – С. 680-683.

ПЕРЕХОД РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОТ НАЦИОНАЛЬНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К НАДНАЦИОНАЛЬНЫМ ТРЕБОВАНИЯМ ЕАЭС

Левашова А.Ю., Таубэ А.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрены ключевые вопросы процесса перехода регистрации лекарственных средств от требований Российской Федерации к требования Евразийского экономического союза.

Ключевые слова: *регистрация, лекарственный препарат, лекарственное средство, ЕАЭС, Российская Федерация.*

В России разрешено производство лекарственных средств, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, передача, применение, реклама, отпуск, реализация, уничтожение лекарственных препаратов, если они зарегистрированы соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, согласно Федеральному закону № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 [1].

В Российской Федерации существуют следующие варианты регистрации лекарственных средств:

− государственная регистрация лекарственного препарата;

− включение в государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) и исключение из государственного реестра лекарственных средств фармацевтической субстанции;

− внесение изменений в регистрационное досье на зарегистрированный лекарственный препарат или фармацевтическую субстанцию;

− подтверждение государственной регистрации лекарственного препарата.

Также действующим законодательством определены следующие виды экспертиз лекарственных средств:

− экспертиза документов, представленные для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата;

− экспертиза качества лекарственного средства и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения;

− повторное проведение экспертизы лекарственных средств;

− ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств.

В настоящее время регистрация лекарственных препаратов может осуществляться как по национальной процедуре, так и по процедуре Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС) до 31 декабря 2020 года. С 1 января 2021 года регистрация препаратов должна осуществиться только по процедуре ЕАЭС [2].

Препараты, которые зарегистрированы по национальным процедурам государств-членов ЕАЭС будут обращаться на территории страны, по правилам которых они зарегистрированы до окончания действия их регистрационных удостоверений, но не позднее, чем до 31декабря 2025 года. Для них предусмотрена процедура приведения документов регистрационного досье в соответствии с требованиями ЕАЭС, внесение изменений в регистрационное досье и подтверждение регистрации в соответствии с законодательством ЕАЭС.

Те препараты, которые не будут приведены в соответствие с требованиями ЕАЭС, будут реализовываться на территории государства до окончания срока годности препарата, но не позднее 31 декабря 2025 года.

В настоящее время фармацевтические компании могут работать, в соответствии с Государственной Фармакопеей Российской Федерации для разработки нормативной документации и контроля качества лекарственных препаратов, однако в данный момент разрабатывается фармакопея Европейского Экономического Союза (с февраля 2017 года начал работать фармакопейный комитет Европейского Экономического Союза, основной задачей которого является создание фармакопеи). При создании Фармакопеи ЕАЭС учитывают многолетний опыт разработки ведущих мировых документов – как международной Фармакопеи Всемирной организации здравоохранения, так и региональных и национальных фармакопей. Согласно Концепции гармонизации фармакопеи государств-членов Союза ЕАЭС, которая утверждена в 2015 году, если в национальной фармакопее отсутствуют какие-нибудь необходимые фармакопейные статьи, то они могут быть заимствованы у ведущих зарубежных фармакопей с

их согласия. Также установлена приоритетность заимствования фармакопейных статей:

1 уровень – Европейская фармакопея;

2 уровень – Британская фармакопея и фармакопея США;

3 уровень – Руководство по приведению клинических и доклинических исследований, руководство по составлению НД и др.

Особенностью и основным отличием регистрации лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС от регистрации по национальным правилам Российской Федерации состоит в том, что в ЕАЭС регистрация лекарственных средств может осуществляться по двум процедурам. По выбору заявителя регистрация может осуществляться последовательно в нескольких государствах-членах в соответствии с процедурой взаимного признания или одновременно в нескольких государствах-членах в соответствии с децентрализованной процедурой регистрации.

Процедура взаимного признания осуществляется:

а) референтным государством в соответствии с Правилами [2] с целью обращения лекарственного препарата на рынке только этого государства (национальная процедура регистрации);

б) в государствах признания – по желанию заявителя после регистрации лекарственного препарата в референтном государстве по процедуре взаимного признания.

Децентрализованная процедура регистрации осуществляется одновременно несколькими государствами-членами, в которые подано заявление о регистрации лекарственного препарата, с выбором референтного государства. Заявитель самостоятельно осуществляет выбор референтного государства и при необходимости государства признания при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата. При этом только одно государство может выступать в качестве референтного государства.

Таким образом, можно отметить следующее: минусами для производителей и держателей регистрационных удостоверений будут дополнительные затраты, которые они неизбежно понесут в ближайшие годы, приводя регистрационные досье в соответствие с новыми правилами. Также, как показала практика, затруднения вызывает заполнение нового заявления на регистрацию. Если сравнить форму заявлений по российскому законодательству и законодательству ЕАЭС, то заявление по правилам ЕАЭС [2] содержит значительно больше информации, связанной с лекарственным средством. Кроме того, вышеуказанное заявление подается обязательно в электронном виде, что тоже уже вызвало дополнительные затраты различного рода ресурсов у заявителей, которые начали регистрировать лекарственные препаратах по законодательству ЕАЭС.

С другой стороны, создание единого рынка приведет к тому, что у производителей лекарственных средств снизятся затраты, связанные с выво-

дом препарата на рынок. А именно- затраты, связанные с процессом его разработки и регистрации. Исчезнут дублирующие друг друга исследования в каждом государстве и приняты единые стандарты исследования и поддержания качества, безопасности и эффективности лекарственного препарата. Сами лекарственные препараты будут обращаться на рынке без учета географических границ данных государств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 20.08.2019)

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (в редакции решения Совета Евразийской экономической комиссии от 14.06.2018 N 55) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78, свободный. – (дата обращения 19.10.2019)

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА 6-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2-(ФЕНИЛАМИНО)-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-4-ОЛЯТА НАТРИЯ КАК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

Лёзина А.В., Шебатин Р.В., Потапова А.Э., Яковлев И.П.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Работа посвящена разработке параметров стандартизации и методик контроля качества 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олят натрия как фармацевтической субстанции.

Ключевые слова: *стандартизация, анализ, фармацевтическая субстанция.*

В 2018 году на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России было получено новое соединение 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олят натрия (рис. 1), которое показало высокую нейропротекторную активность на модели черепно-мозговой травмы у крыс [1].

В комплексе работ по созданию лекарственного препарата на основе данной субстанции, проводимых в СПХФУ, важным блоком явилась разработка методов контроля её качества.

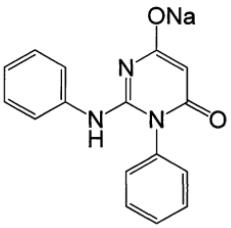


Рисунок 1. Структурная формула 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия

При разработке ряда методик анализа изучаемой субстанции возникла необходимость получения ее стандартного образца (СО). Для этого использовали двукратную последовательную перекристаллизацию 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия из 90% этанола.

Всего была проведена оценка качества трех серий субстанции и трех серий СО 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Результаты анализа трех серий субстанции и трех серий СО 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия

№ п/п	Показатель качества	Методы	Результаты	
			Стандартный образец	Субстанция
1.	Описание	ГФ XIV	Белые игольчатые кристаллы.	Мелкокристаллический порошок белого или почти белого цвета без запаха.
2.	Растворимость	ГФ XIV	Легко растворим в воде; растворим в спирте; очень мало растворим в ацетоне, практически не растворим в гексане и хлороформе.	Легко растворим в воде; растворим в спирте; очень мало растворим в ацетоне, практически не растворим в гексане и хлороформе.
3.	Прозрачность и цветность	ГФ XIV	1% водный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.	1% водный раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

№ п/п	Показатель качества	Методы	Результаты	
			Стандартный образец	Субстанция
4.	Подлинность	ЯМР-спектроскопия	^{1}H ЯМР-спектр (ДМСО-d6) ^{13}C ЯМР-спектр (ДМСО-d6)	-
		УФ-спектрофотометрия	УФ-спектр 0,0005% водного раствора имеет один максимум поглощения при 261±2 нм и один минимум поглощения при 235 ±2 нм.	УФ-спектр 0,0005% водного раствора имеет один максимум поглощения при 261±2 нм и один минимум поглощения при 235 ±2 нм.
		ИК-спектрометрия	ИК-спектр в таблетке с калия бромидом	ИК-спектр в таблетке с калия бромидом должен соответствовать спектру стандартного образца.
		Качественная реакция	-	Белый осадок с фосфорномолибденовой кислотой.
		ГФ XIV, испытание Б на натрий	Окрашивает пламя в жёлтый цвет	Окрашивает пламя в жёлтый цвет
5.	Температура плавления	ГФ XIV, метод 1	111,2˚С – 111,5˚С (с разложением).	111,2˚С – 111,5˚С (с разложением).
6.	pH	ГФ XIV; потенциометрически	-	От 8,4 до 8,7 (1% водный раствор).
7.	Потеря в массе при высушивании	ГФ XIV, способ 1	14,9 – 15,1%	15,1% – 15,6%
8.	Содержание воды (титрование по Фишеру)	ГФ XIV	14,9 – 15,3%	14,7 – 15,4%
9.	Родственные примеси	ТСХ (этилацетат: уксусная кислота: гексан 25:10:10)	Не должно быть дополнительных зон адсорбции на уровне стандартного образца дифенилгуанидина.	Не должно быть дополнительных зон адсорбции на уровне стандартного образца дифенилгуанидина.

№ п/п	Показатель качества	Методы	Результаты	
			Стандартный образец	Субстанция
10.	Остаточные органические растворители	Газовая хроматография	Спирт этиловый, не более 0,00001%.	Ацетонитрил, не более $0{,}1*10^{-7}$%.
11.	Количественное определение	ГФ XIV	Ацидиметрическое титрование не менее 99,5%.	УФ-спектрофотометрия с использованием СО не менее 99,4%.

Выводы. Определены параметры стандартизации фармацевтической субстанции 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия и разработаны оптимальные методики ее анализа в соответствии с требованиями действующей нормативной документации.

ЛИТЕРАТУРА

1. 6-Оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олят натрия и способ его получения: патент 2669555 Рос. Федерация: МПК C07D 239/54 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01).

2. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIV изд., Т. 1. – Москва, 2018. URL: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ НА ОСНОВЕ НАТИВНОЙ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ОБРАБОТАННОЙ ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО

Лукашов Р.И., Гурина Н.С.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Предварительная обработка травы золотарника канадского увеличивает содержание флавоноидов при получении жидких и сухих экстрактов. Основными методами предварительной обработки травы золотарника канадского можно считать предварительное обезжиривание и предварительную термическую обработку.

***Ключевые слова**: золотарник канадский, экстракты, обезжиривание, термообработка.*

Актуальность. Получение сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья является одним из основных направлений развития совре-

менной фармацевтической промышленности. Сухие экстракты – это твердые продукты, получаемые удалением растворителя, использованного для их приготовления. Потеря в массе при высушивании сухого экстракта не должна превышать 5% (м/м) [1]. По сути, их можно отнести к концентрированным извлечениям, полученным из лекарственного растительного сырья с последующим удалением экстрагента до формирования сухой сыпучей массы.

Сухие экстракты можно считать промежуточной продукцией при получении готовых лекарственных форм. Они входят как активный фармацевтический ингредиент в состав таблеток, капсул, гранул, драже, саше, лекарственных жевательных резинок, суппозиториев, пастилок для рассасывания, кремов, гелей, мазей, аэрозолей, спреев и др.

Перспективным сырьем для получения сухих экстрактов является трава золотарника канадского, которая в последние десятилетия вызывает интерес с позиции изучения ее компонентного состава и фармакологических свойств. Внимание к данному растению вызвано, прежде всего, необходимостью борьбы с ним, т.к. золотарник канадский произрастает как сорное растение в Европе, Республике Беларусь и Российской Федерации. Наличие выраженных диуретических, противовоспалительных и антимикробных свойств обусловливает возможность создание на его основе современных лекарственных средств [2]. При этом скашивание золотарника канадского будет успешно сочетаться с заготовкой сырья – трава для нужд фармацевтической промышленности.

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь и Российской Федерации зарегистрирован Простанорм, содержащий в своем составе жидкий экстракт травы золотарника канадского с содержанием спирта не менее 37%. При этом наличие спирта ограничивает применение этого средства в педиатрии, у гериатрических пациентов, при вождении транспортных средств, управлении механизмами и осуществлении деятельности, связанной с концентрированием внимания и выполнением быстрых психомоторных реакций. Устранить данные противопоказания возможно при удалении спирта в процессе производства сухих экстрактов золотарника канадского с последующим получением на их основе готовых лекарственных средств (например, сиропов).

Одним из критериев качества сухих экстрактов является содержание действующих веществ. Для золотарника канадского такой группой соединений являются флавоноиды. С целью увеличения их содержания в экстрактах согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь растительное сырье в процессе их производства может быть предварительно обработано для инактивации ферментов или обезжирено [1].

Цель. Установить влияние предварительной обработки травы золотарника канадского на содержание флавоноидов в жидких и сухих экстрактах на ее основе.

Материалы и методы. Траву золотарника канадского заготавливали в период массового цветения в августе 2018 г. в окрестностях г. Витебска (д. Ольгово). Заготовленное сырье подвергли воздушно-теневой сушке.

Предварительное обезжиривание сырья проводили при ранее подобранных условиях. Обезжиривающий агент удаляли путем продувания сырья воздухом и дальнейшего улетучивания агента в течение семи дней при комнатной температуре.

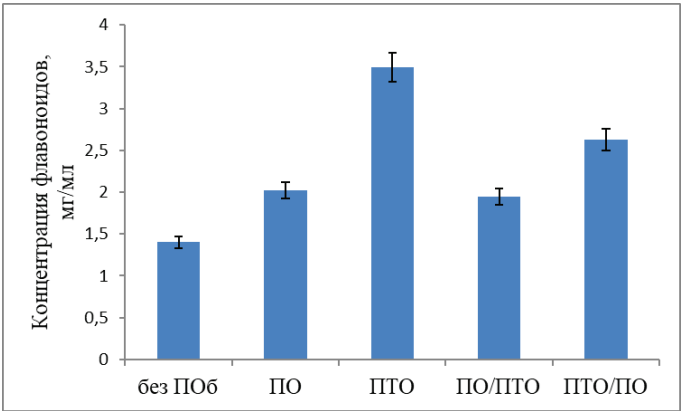
Предварительную термическую обработку сырья осуществляли при ранее подобранных параметрах. Термически обработанное сырье анализировали сразу же после остывания сырья до комнатной температуры.

Комбинирование стадий предварительной обработки производили в двух вариантах: предварительное обезжиривание с последующим удалением агента при термической обработке (ПО/ПТО) и предварительная термическая обработка с последующим обезжириванием и удалением агента продуванием воздухом и улетучиванием агента при комнатной температуре в течение семи дней (ПТО/ПО).

Жидкие экстракты получали путем термической экстракции согласно ранее подобранным условиям [3], а сухие – путем отгонки экстрагента из первичных вытяжек при 120 ºС.

Содержание флавоноидов определяли при помощи спектрофотометрического и хроматографического методов.

Результаты и обсуждение. На рисунке 1 представлены концентрации флавоноидов в жидких экстрактах, полученных из нативной и предварительно обработанной травы золотарника канадского.

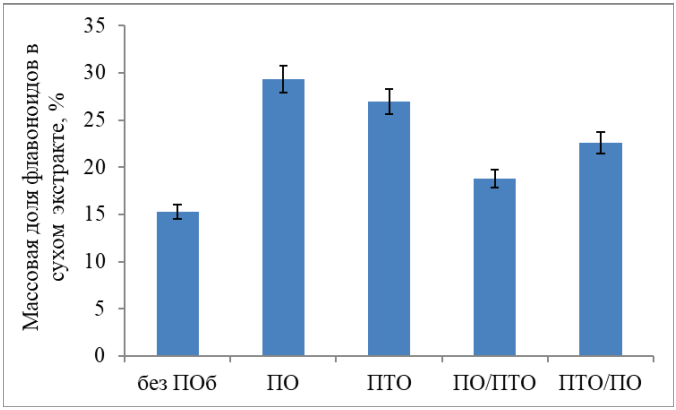


Без ПОб – без предварительной обработки; ПО – предварительное обезжиривание; ПТО – предварительная термообработка

Рисунок 1. Концентрации флавоноидов в жидких экстрактах золотарника канадского

Из рисунка 1 видно, что концентрация флавоноидов в жидких экстрактах, полученных из сырья, подвергшегося предварительной обработке всеми изученными способами, в 1,4–2,5 раза больше, чем для нативного сырья. Жидкий экстракт, полученный из предварительно термически обработанной травы золотарника канадского, содержал максимальную концентрацию флавоноидов.

На рисунке 2 представлены массовые доли флавоноидов в сухом экстракте, полученном из нативной и предварительно обработанной травы золотарника канадского.



Без ПОб – без предварительной обработки; ПО – предварительное обезжиривание; ПТО – предварительная термообработка

Рисунок 2. Массовые доли флавоноидов в сухих экстрактах золотарника канадского

Из рисунка 2 видно, что массовая доля флавоноидов в сухих экстрактах, полученных из предварительно обработанного сырья при помощи всех изученных способов, в 1,2–1,9 раза больше, чем для нативного сырья. Сухой экстракт, полученный из предварительно обезжиренного сырья, содержал наибольшее количество флавоноидов (на 8,8% (отн.) меньше, чем экстракт из термически обработанной травы).

Комбинирование в двух рассматриваемых вариантах предварительной обработки при получении жидких и сухих экстрактов золотарника канадского приводило к снижению содержания флавоноидов по сравнению с моновариантами предварительной обработки.

Выводы. Предварительная обработка травы золотарника канадского увеличивает содержание флавоноидов при получении жидких и сухих экстрактов. Получение жидких экстрактов с максимальной концентрацией флавоноидов наблюдается при предварительной термической обработке сырья, при

получении сухих – при предварительном обезжиривании. При получении сухих экстрактов предварительная термообработка незначительно уступает предварительному обезжириванию по содержанию флавоноидов. Комбинации предварительного обезжиривания и термообработки по сравнению с моновариантами предварительной обработки менее эффективны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. – Молодечно: тип. «Победа», 2012. – Т.1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1220 с.

2. Савченко Л.Н., Маринина Т.Ф., Карпенко В.А. Получение экстракционного препарата противовоспалительного и мочегонного действия из травы золотарника канадского // Известия Самарского науч. центра РАН. – 2016; 18, 2: 195-198.

3. Лукашов, Р.И. Факторы, влияющие на водно-спиртовую экстракцию флавоноидов из травы золотарника канадского // Рецепт. – 2018; 21, 1: 10-25.

ВКЛАД СТАРТАПОВ В ИННОВАЦИОННОЕ РАЗВИТИЕ МИРОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Лушникова Ю.О.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Биофармацевтические стартапы на сегодняшний день демонстрируют большой инновационный потенциал, поставляя на мировой рынок лекарственных средств значительную долю оригинальных препаратов.

***Ключевые слова**: фармацевтическая промышленность, Emerging Biopharma, стартап, инновации.*

За последнее десятилетие на мировом фармацевтическом рынке образовался целый сегмент небольших инновационных компаний, получивший название Emerging Biopharma (EBP). Эти компании-стартапы разрабатывают оригинальные лекарственные препараты, которые они со временем доводят до стадии реализации либо самостоятельно, либо с помощью более крупных игроков рынка. По данным на 2018 год на долю EBP приходится 80% инновационных проектов мировой фармацевтической промышленности (таблица 1).

Таблица 1. – Доля сегментов компаний на рынке лекарственных препаратов [1]

Сегмент компаний	Доля на рынке			
	По числу проектов		По объемам продаж	
	в нат. выражении	в % от общего числа	в млрд. долларов	в % от общего числа
Крупные компании	1306	15	646,75	65
Средний бизнес	174	2	49,75	5
Малый бизнес	261	3	159,20	16
EBP	6965	80	139,30	14

Реализуя значительное число инновационных проектов, стартапы, в том числе, способствую решению актуальных вопросов здравоохранения. Так, в продуктовом пакете компаний EBP 31% приходится на препараты, предназначенные для лечения онкологических заболеваний. Следует также отметить, что именно небольшими компаниями разрабатывается 90% биотерапевтических препаратов нового поколения, охватывающих такие перспективные области, как генная и клеточная терапия [2].

Отмечу следующие показатели, демонстрирующие успешность функционирования стартапов на фармацевтическом рынке. В 2018 году компании EBP:

запатентовали 29 из 100 лучших препаратов США;

создали и запустили 42% новых лекарственных препаратов;

создали 64% новых активных субстанций [1].

Перечисленные достижения инновационных стартапов во многом объясняется высоким уровнем успешности проводимых клинических испытаний. На рисунке 1 представлены результаты клинических исследований компаний EBP в сравнении с другими игроками рынка.

Как видно из рисунка, стартапы демонстрируют более высокие результаты на первых этапах клинических исследований, за счёт чего совокупный показатель успеха для них составляет 17%, тогда как для остальных компаний он равен 12%.

Данная тенденция объясняется тем, что более крупные компании в меньшей степени сосредоточены на процессе разработки нового препарата и в большинстве случаев концентрируются на производстве и маркетинге, в то время как небольшие стартапы обладают значительной инновационной эффективностью и гибкостью. С 2010 по 2018 год количество клинических испытаний, проводимых новыми компаниями Emerging Biopharma, возросло до 3290, что составляет 65% от общего числа проводимых исследований.

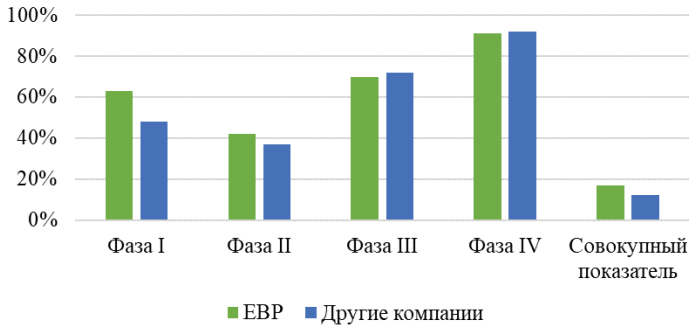


Рисунок 1. Средний показатель совокупного успеха НИОКР и средний показатель успеха по фазам [1]

Нельзя не отметить и слабые стороны стартапов, проявляющиеся в процессе их функционирования на фармацевтическом рынке. К основным недостаткам можно отнести:

– более низкие средние показатели продаж (таблица 1);

– большие временные затраты по сравнению с крупными игроками рынка.

Низкие средние показатели продаж EBP связаны не только с небольшими размерами компаний, но и со спецификой разрабатываемой продукции. Стартапы чаще других фармацевтических компаний выпускают орфанные препараты, предназначенные для лечения редких заболеваний и, соответственно небольших групп населения. Как результат, доля Emerging биофармы от общего объёма продаж на рынке составляет всего 14%.

Разработка нового лекарственного препарата – процесс, требующий больших временных затрат. В среднем компании тратят 13,7 лет для вывода инновационного продукта на рынок. Для стартапов этот показатель ещё выше – больше 16 лет. Это связано с тем, что новые небольшие компании сталкиваются с проблемами при запуске продуктов, в то время как крупные игроки имеют доступ к ресурсам, позволяющим им быстрее выйти на рынок.

По оценке экспертов, наиболее быстрый способ вывести инновационный препарат на рынок достигается при взаимодействии крупных компаний с EBP. Фармацевтические корпорации покупают разработки стартапов и доводят оригинальный продукт до стадий промышленного производства и коммерциализации. Такая бизнес-модель позволяет сократить процесс создания инновационного препарата до 11,9 лет [3].

Emerging Biopharma обладает большим инновационным потенциалом, однако для поддержания этого сегмента необходимы значительные финансовые вливания. Так, в США в 2008 году 168 стартапов привлекли

венчурный капитал в размере 1,69 млрд. долларов. Спустя 10 лет 114 из них продолжают успешно функционировать на фармацевтическом рынке, и 43 вошли в состав крупных корпораций.

По данным на конец 2018 года на мировом фармацевтическом рынке функционирует 3212 компаний EBP, большинство из которых находятся в США. В России этот сегмент, на сегодняшний день, остаётся неразвитым. Отсутствие стимула у крупных фармацевтических компаний вкладывать средства в отечественные разработки, недостаточно развитая инфраструктура и неблагоприятные условия для развития стартапов ограничивают наши возможности в сфере инновационных разработок.

Таким образом, биофармацевтические стартапы производят 80% инноваций на мировом рынке, обеспечивая население препаратами различных терапевтических классов. Они демонстрируют хорошие показатели качества и фокусируются на наиболее актуальных проблемах здравоохранения. Развитие такого сегмента, как Emerging Biopharma, безусловно способствует увеличению доли оригинальных препаратов на рынке, поэтому создание благоприятных условий для поддержки стартапов может содействовать переходу отечественной фармацевтической промышленности на инновационную модель развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aitken M., Klienrock M. et al. Emerging Biopharma's Contribution to Innovation // IQVIA. – 2019: 4-28.

2. Дмитрик, Е. R&D лекарственных средств в 5-летней перспективе: основные драйверы изменений // Аптека. – 2019; 28: 17-21.

3. Федунова, К.А. Слияния и поглощения как инструмент инновационного развития // Государственное управление. Электронный вестник. – 2016; 59: 267-282.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мелешенко Е.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье рассмотрены различные группы лекарственных препаратов для лечения кожных заболеваний. Приведены используемые в настоящее время классификации в соответствии с типом возбудителя заболевания,

видом лекарственной формы, со спецификой действующего вещества, по характеру действия.

Ключевые слова: *классификация, лекарственные препараты, кожные заболевания.*

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен достаточно широкий ассортимент лекарственных препаратов для лечения заболеваний кожи. Причиной кожного заболевания чаще всего является не патологическое изменение кожного покрова, а совокупность изменений в организме человека: нарушения работы внутренних органов, пищеварительной, эндокринной, иммунной и нервной систем [1]. Для лечения кожного заболевания необходимо прибегнуть к общей (системной) и местной (наружной) терапии, подобранной индивидуально по результатам обследования. Общая (системная) терапия включает в себя препараты, направленные на лечение основного возбудителя болезни. Классификация препаратов для лечения кожных заболеваний, вызванных различными типами возбудителя, представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Классификация лекарственных препаратов по типу возбудителя заболевания

Противомикробные препараты: • Антибиотики • Сульфониламиды • Фторхинолоны • Антимикотики • Противовирусные препараты	**Противовоспалительные средства:** • Глюкокортикостероиды • Хинолины • Нестероидные противовоспалительные средства • Антигистамины • Неспецифические гипосенсибилизаторы
Антипролиферативные средства • Цитостатики • Иммунодепрессанты	**Психотропные средства** • Транквилизаторы • Нейролептики • Антидепрессанты
Витамины, Микроэлементы, Анаболики • Витамин А (ретинол) • Витамины группы В (тиамин,рибофлавин, пиридоксин, цианкобаламин, никотиновая кислота, пангамат, пантотенат кальция) • Витамин С (аскорбиновая кислота) • Препараты Витамина D • Витамин Е (токоферол) • Препараты цинка	

Группа противомикробных препаратов применяется при заболеваниях, вызванных бактериями и грибами. Эти препараты эффективны при лечении пиодермии, лепры, лейшманиоза, инфекционно-воспалительных дерматозах, а также снимают общие симптомы: головокружение, озноб, температуру [3]. Противовоспалительные средства эффективны при лечении острых и хронических воспалениях, а также при аллергических реакциях, поэтому их применяют при экземе, токсидермиях, ангинитах, псориазе, лимфомах. Антиполиферативные средства помогают при опухолевых заболеваниях кожи, а также дерматозах, связанные с патологией иммунной системы. Психотропные средства используются при зудящих поражениях кожи, и они направлены на избавление от нервного напряжения, бессонницы, депрессии [1]. Витамины имеют важное значение при лечении многих кожных заболеваний. Они помогают восполнить баланс микро и макроэлементов в организме человека. Степень эффективности достигается за счет различной дозировки при проведении моно- или поливитаминотерапии [2].

Для системной терапии действующее вещество, в основном представлено в виде твердой лекарственной формы: таблетки, порошки, капсулы. Местная (наружная) медикаментозная терапия наиболее широко применяется в дерматологии. Местное лечение кожных болезней входит в состав комплексного лечения и специализировано на удалении причины заболевания, сохранении повреждённых участков кожи от воздействия внешних факторов, что позволяет сформировать благоприятные условия для быстрого выздоровления. Действие наружной терапии обусловлено, прежде всего, лекарственной формой и спецификой действующего вещества [3]. Классификация лекарственных форм препаратов для лечения кожных заболеваний в соответствии со спецификой действующего вещества представлена в таблице 2.

Таблица 2. – Классификация лекарственных форм в соответствии со спецификой действующего вещества

Противовоспалительные средства: • Примочки • Настои и отвары • Крема • Мази • Растворы • Гели	**Антимикробные препараты:** • Растворы • Мази • Эмульсии
Противопаразитарные средства: • Эмульсии • Аэрозоли • Растворы • Шампуни • Мази	**Редуцирующие средства:** • Крема • Мази • Повязки

Кератолитические средства • Растворы кислот (салициловая, молочная) • Мази • Лаки • Пластыри	**Противозудные средства** • Спиртовые растворы • Взвеси • Крема • Мази
Комплексные препараты (противовоспалительного, противомикробного, кератолитического, фунгицидного) • Крема • Мази • Аэрозоли • Растворы	

Представленная классификация позволяет подобрать оптимальную лекарственную форму для определенной группы действующих веществ. Лекарственная форма и концентрация действующих веществ препарата зависит от стадии болезни, локализации поражения и возраста пациента.

Присыпки помогают при острых и подострых воспалениях кожи, но для детей нельзя использовать присыпки из крахмала, поскольку он является благоприятной средой для развития микроорганизмов [1]. Растворы в виде примочек охлаждают, оказывают противовоспалительное (сосудосуживающее) действие, уменьшают отечность, снимают жжение и зуд. Мази удерживают воду на поверхности кожи, уменьшают теплоотдачу, что ведет к расширению сосудов и приливу крови к поврежденному участку кожи, а также способствует глубокому проникновению лекарственных веществ. Пасты состоят из порошкообразных веществ и мазевой основы. Они показаны при подостром воспалении, охлаждают и сушат воспаленный участок, но не должны наноситься на волосистые участки кожи [3]. Крема состоят из жировой основы, порошка и воды, поэтому хорошо переносятся кожей, смягчая ее и усиливая проницаемость активных веществ. На основании таблицы 2 можно сделать вывод о том, что чаще всего на практике используются мягкие и жидкие лекарственные формы, поскольку они обладают высокой эффективностью [1].

В таблице 3 представлена классификация по характеру действия препаратов для местного применения.

Таблица 3. – Классификация лекарственных препаратов для лечения кожных заболеваний по характеру действия для местного применения

Противомикробные • Анилиновые красители: метилен синий, бриллиантовый зеленый • Перекись водорода 3% • Борная кислота до 5% • Сера 5%	**Кератопластические (редуцирующие средства)** • Деготь 1%-3% • Нафталан 5-10% • Сера 3-5% • Ихтиол 3-5% • Салициловая кислота до 5%
Антипаразитарные • Бензил-бензоат 10-20% • Деготь 10-20% Серная ртутная мазь 3%	**Кератолитические средства** • Салициловая, молочная, бензойная кислоты • Йодистый калий 50% • Резорцин 5%
Фунгицидные • Ламизил • Орунгал • Низорал • Нистатин	**Противозудные средства** • Тимол 0,5% • Карболовая кислота 1% • Ментол 0,5-1% • Димедрол 1-2%
Фотосенсибилизирующие средства • Меладинин 1-2% • Бероксан 0,5% • Псорален 0,1% • Аммифурин 1-2% • Псоберан 0,1%	**Фотозащитные средства** • Салол • Хинин • Тинин • Парааминобензойная кислота 5-10%

Таким образом, сегмент российского фармацевтического рынка, объединяющий лекарственные препараты для лечения кожных заболеваний, представлен широким ассортиментом различных препаратов. Для получения полной и объективной информации об изменениях в данном сегменте рынка, необходимой для принятия обоснованных управленческих решений различными хозяйствующими субъектами, требуется проведение глубокого анализа его текущего состояния и оценка перспектив развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов, О.Л. Кожные и венерические болезни. – Москва: Шико, 2006.

2. Гуляй, П.Д. Кожные и венерические болезни. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2003.

3. Соколовский, Е.В. Кожные и венерические болезни: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов. – СПб: Фолиант, 2008.

ГИДРОЛАТЫ: ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

Мишкольц Е.П., Пивоварова Н.С.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изучены особенности технологии получения гидролатов, обоснован выбор сырья, а также предложены виды продукции для введения в их состав гидролатов.

Ключевые слова: *гидролат, фитобиотехнология, дистилляция.*

В XXI веке всё большую популярность приобретают лекарственные и парафармацевтические средства и средства по уходу за кожей и волосами на основе природного растительного сырья, с как можно меньшим содержанием вспомогательных веществ. Тенденция не является новой, ведь в течение многих веков люди, заботясь о своём здоровье, прибегали к помощи лекарственных трав, обладающих более мягким действием и малой токсичностью, нежели синтетические вещества, хотя они так же имеют свои показания, противопоказания и дозировку. Растительное сырьё – традиционный источник биологически активных веществ (БАВ), таких как алкалоиды, кумарины, флавоноиды, хиноны, смолы, дубильные вещества, эфирные масла, витамины и т.д. В технологии фитопрепаратов наиболее часто используют суммарные вытяжки или экстракты, полученные с использованием в качестве экстрагента воды и водно-спиртовых смесей, гликолей, масло, а также двухфазных смесей [1]. В последние годы широкое распространение получили CO_2 – экстракты и гидролаты. Гидролаты получают путем пропускания водяного пара через сырьё, с его последующей конденсацией в жидкость. В качестве сырья используют свежие или высушенные листья, бутоны, корневища, кору. Когда водяной пар проходят через растительный материал, он насыщается водорастворимыми компонентами, содержащимися в растениях: эфирные масла, органические кислоты, флавоноиды, некоторые витамины и другие ценные вещества. При такой технологии в гидролат не попадают различные "балластные" вещества: горечи, соли, красящие вещества и др. При наличии в сырье большого количества эфирных масел на поверхности гидролата скапливается масляная фаза, которую можно отделить или заэмульгировать с гидролатом с помощью вспомогательных компонентов.

Однако растения во время роста могут подвергаться воздействию фитопатогенных микроорганизмов: бактерий и грибов, которые могут в дальнейшем повлиять на растительное сырьё, а именно: снизить фармакологическую активность, привести к полному её отсутствию; изме-

нить фармакологическое действие в непредсказуемом направлении; стать опасными для человека и повредить его здоровью [2]. Поэтому альтернативным способом получения сырья для получения фитопрепаратов является выращивание клеточных культур растений [3]. Клетки высаживают на питательную среду и инкубируют в ферментерах или в иных емкостях при определённой температуре на протяжении установленного времени (эти параметры зависят от того, какие клетки выращиваются и какое их количество необходимо получить). В результате роста культуры происходит увеличение ее биомассы в несколько раз. При этом клетки и ткани, как правило, сохраняют способность к синтезу вторичных веществ, свойственных тому виду растения, из которого они получены. В СПХФУ ведется постоянная работа по рекультивации штаммов, а также изучение методов экстрагирования БАВ и разработка лекарственных средств и БАД на их основе [4]. В частности, в коллекции находятся клеточные линии растений семейства аралиевые (Araliaceae). Технологии получения гидролатов на основе биотехнологического сырья женьшеня настоящего, полисциаса папоротниколистного, панакса пятилистного является перспективной разработкой. В этих растениях содержатся такие БАВ как тритерпеновые гликозиды, β-ситостерин, кампестерин, фруктоза (до 2%), аминокислоты (аспарагиновую кислоту, лизин, аргинин, цистеин, гистидин, триптофан и др.), насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты (лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, олеиновую), фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, а также витамины, макро и микроэлементы (Mn, Cr, Zn, Fe, Ag, Co и др.). Средства на основе растений семейства аралиевых обладают сильным адаптогенным, иммуномодулирующим, тонизирующим, общеукрепляющим действием. Разработка технологии гидролатов позволит расширить линейку косметических средств. Гидролаты, сохраняя свойства эфирных масел, вместе с тем безопасны для использования на нежных участках тела, а также на коже, склонной к воспалениям. Основное преимущество использования гидролатов по сравнению с чистыми эфирными маслами состоит в более щадящем воздействии их на кожу, слизистые оболочки и т. д. Гидролаты мягко воздействует на кожу, не вызывая ожогов и раздражений, и могут быть использованы в достаточно больших концентрациях.

Для применения гидролаты целесообразно вводить в спреи для волос или в мягкие лекарственные формы (крема, пасты, гели и тд), так как они являются наиболее привычными для потребителя, выпускаются, как правило, в небольших ёмкостях и удобны для транспортировки и хранения.

Таким образом, разработка технологии гидролатов на основе фитобиотехнологического сырья является актуальной для получения инновационных лекарственных и парафармацевтических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимент продукции, особенности получения (обзор). Фармация и фармакология. 2016; №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrakty-rastitelnogo-syrya-kak-komponenty-kosmeticheskih-i-naruzhnyh-lekarstvennyh-sredstv-assortiment-produktsii-osobennosti (дата обращения: 19.10.2019).

2. Промышленная асептика в производстве готовых лекарственных средств: учебно-методическое пособие для студентов факультета промышленной технологии лекарств по направлению подготовки 18.03.01 "Химическая технология" Уровень бакалавриата (прикладной) – О.М. Тихомирова, С.В. Гурина; Федер. гос. бюджет. образоват. учреждение высш. образования "С.-Петерб. гос. хим.-фармацевт. акад." М-ва здравоохранения Рос. Федерации, Каф. микробиологии. – Санкт-Петербург: СПХФА, 2017. – 32 с.

3. Пивоварова Н.С., Повыдыш М.Н., Каухова И.Е., Лужанин В.Г. Коллекция штаммов лекарственных растений СПХФУ, как научная база для разработки инновационных лекарственных средств. Биология клеток растений in vitro в биотехнологии: Тезисы докладов XI Международной конференции. – Т. 1. – Медисонт Минск, 2018. – С. 182-183.

4. Слепян Л.И., Кириллова Н.В., Каухова И.Е., Громова О.Н., Стрелкова М.А., Кузьмина Н.С. Роль банков лекарственных растений в биотехнологии и фармации. Междисциплинарный научный и прикладной журнал "Биосфера". 2012; 4(2): 142–149.

ИЗУЧЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ХЛОРИРОВАНИЯ В СИНТЕЗЕ БЕНДАМУСТИНА ГИДРОХЛОРИДА В ПРОТОЧНОМ МИКРОРЕАКТОРЕ

Молдавский А., Юраков А.М., Лалаев Б.Ю., Фридман И.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Описаны условия протекания основных побочных процессов реакции хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида моногидрата, подобраны условия процесса, обеспечивающие максимальную чистоту продукта реакции.

***Ключевые слова**: бендамустина гидрохлорид, хлорирование, проточный микрореактор.*

Субстанция Бендамустин обладает цитостатическим противоопухолевым действием и используется для лечения онкологических заболеваний.

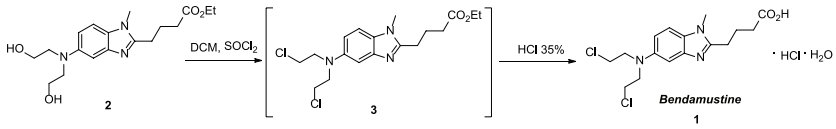


Рисунок 1. Общая схема получения

Процесс идет с образованием множества побочных продуктов, что значительно осложняет очистку целевого соединения на финальной стадии [1-4]. Был разработан новый метод выделения промежуточного продукта **3** в безводных условиях, позволяющий достигать выходов 67-77% и хроматографической чистоты более 98% [5].

Обсуждение результатов

Исследования проводились на реакторной системе производства фирмы Corning G1 HP.

Для поиска оптимальных условий была проведена серия аналитических экспериментов, в которых варьировались температура, эквивалентное количество хлористого тионила и скорость потока. Оказалось, что реакция протекает с образованием большего количества побочных продуктов, по сравнению с процессом в классическом реакторе (опыт **8**).

Таблица 1. – Подбор условий проведения хлорирования в проточном реакторе

№	Условия				A	B	C	3	D	Выход, %
	T, °C	V, мл/мин	P, bar	$SOCl_2$, eq						
1	80	40	8-10	1.1	13.32	7.24	1.02	53.58	7.51	46
2	100	40	8-10	1.1	6.77	-	0.36	87.61	0.18	79
3	120	40	12-15	1.1	3.80		0.20	90.30	0.41	56
4	100	40	8-10	1.375	0.15	0.72	3.50	88.58	0.20	70
5	100	40	8-10	1.65	0.20	0.15	7.27	80.84	0.55	62
6	100	30	8-10	1.1	2.58	1.28	1.02	87.49	1.18	73
7	100	30	8-10	1.1	3.75	0.02	1.90	88.19	1.14	72

№	Условия				A	B	C	3	D	Выход, %
	T, °C	V, мл/мин	P, bar	$SOCl_2$, eq						
8	38-39	-	1	1.1	-	-	1.16	95.74	0.26	90

В качестве стартовых, для оптимизации были выбраны условия эксперимента **1**. При этом наблюдаются низкие выходы продукта и значительное образование примесей **B** и **D**. Повышение температуры дает лучшие результаты, однако давление 15 бар, при котором не наблюдается кипения растворителя при 120 ºС, является предельным для эксплуатации ячейки реактора.

Поскольку промежуточные соединения **AB** могут быть следствием неполной конверсии, были проведены опыты **4**, **5** с использованием больших эквивалентов хлористого тионила. В результате наблюдается снижение содержания примесей **AB**, однако при этом наблюдается пропорциональное увеличение концентрации соединения **C**.

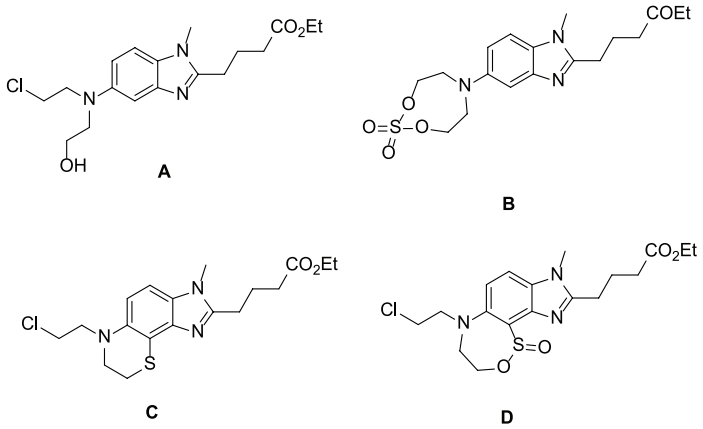


Рисунок 2. Основные побочные продукты реакции

При более длительной выдержке реакционной смеси за счет снижения скорости потока до минимального (30 мл/мин), удается достичь результатов аналогичных опыту **3**. При больших загрузках (37 г) в условиях реакции **6** удалось получить с умеренным выходом 77% продукт (опыт **7**). Однако выход и чистота полученного продукта оказались значительно хуже, чем при проведении синтеза в классическом реакторе (опыт **8**). Содержание побочных продуктов **A-D** в количестве более 0.6% является критичными для процесса получения фармацевтически чистого Бенда-

мустина **1**. Продукт реакции **7** удается очистить до необходимого уровня примесей только после многократной перекристаллизации.

Выводы. При проведении реакции под давлением, отщепление оксида серы становится энергетически не выгодным, и при обработке смеси триэтиламином наблюдается образование побочных продуктов **B-D** с охранением атома серы.

Понижение рабочего давления в реакторе ниже 10 бар понижает содержание примесей **B-D** в конечном продукте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ozegowski W., Krebs D.; *Jonrnal fur praktische Chemie*. *4. Reihe. Band* 20. 1963, 178-186.

2. Schickaneder H. Европ. заявка EP2886536A1, 2015, 2015/26.

3. Chen Y. Пат. US20150086551A1 США, 2015.

4. Грох К., Раутер Х., Борн Д. Пат. RU2505533, 2014, Бюл. № 3.

5. Молдавский А., Юраков А.М., Супургибеков М.Б., Елагин П.И., Лалаев Б.Ю., Фридман И.А. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2017. – № 4(21). – С.134-138.

ОЦЕНКА ВНЕДРЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ «БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА» НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Назарова О.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье описываются результаты исследования, посвященного изучению вопроса использования методологии «бережливого производства» (Lean production) на фармацевтических предприятиях Калужской области. Рассматриваются возможные проблемы, возникающие при внедрении концепции «бережливого производства» в систему менеджмента качества фармацевтических предприятий.

Ключевые слова: *бережливое производство, фармацевтическая промышленность, Калужская область.*

Концепция Lean production зарекомендовала себя как эффективный механизм повышения результативности деятельности предприятия за счет оптимизации производственных процессов, уменьшения издержек

и усовершенствования продукции. Инструменты «бережливого производства» могут применяться как в различных сферах промышленности, так и в различных подразделениях внутри одного предприятия. В мире в настоящее время наблюдается повсеместное использование элементов Lean production. В настоящее время система «бережливого производства» внедрена в деятельность 80–90 % японских предприятий; в США таких компаний две трети, в странах Евросоюза – более половины. В России только 5–10 % компаний используют Lean production [1]. В России методы «бережливого производства» на практике применяют, например, такие фармацевтические компании, как Биокад, AVON, Roche, AstraZeneca, Novo Nordisk и другие.

С целью оценить степень внедрения методов и инструментов Lean production в деятельность фармацевтических предприятий Калужской области в январе 2019 года от имени кафедры экономики и управления Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета был проведен опрос участников калужского фармацевтического кластера.

Сформированная анкета была направлена на выяснение следующих вопросов: какие концепции повышения эффективности применяются в компаниях и планируются использоваться в 2019 году; какие инструменты Lean production внедрены и планируются внедряться; какие улучшения зафиксированы после внедрения инструментов «бережливого производства»; планируется ли сертификация систем менеджмента «бережливого производства» в соответствии с принятыми стандартами [2, 3]; какова доля специалистов, обученных бережливому производству и вовлеченных в процесс сокращения потерь и усовершенствования процессов.

Среди компаний, получивших приглашение на участие в исследовании, были следующие: АО «Фарм-Синтез», ООО «Ниармедик Фарма», ООО «Хемофарм» (группа компаний STADA CIS), ООО «Ново Нордиск», ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», ЗАО «Берлин-Фарма», ООО «АстраЗенека Индастриз», ООО «БИОН», ООО «БЕРАХИМ». На предложение принять участие в исследовании откликнулись четыре компании. Рассмотрим основные результаты опроса, соблюдая обязательства о конфиденциальности.

Исследование показало, что наряду с применением концепции «бережливого производства» фармацевтические компании также внедряют элементы концепций всеобщего контроля качества (TQM), Six Sigma, синхронизированного производства, системы сбалансированных показателей (ССП) для повышения продуктивности своей деятельности.

На предприятиях, применяющих принципы «бережливого производства», наиболее распространены такие инструменты, как стандартизация работы, организация рабочего пространства (5S), визуализация, быстрая

переналадка (SMED), всеобщее обслуживание оборудования (TPM); менее распространены картирование потока создания ценности (VSM), защита от непреднамеренных ошибок (Poka-Yoke), канбан. Помимо основных инструментов бережливого производства [3] компании используют также следующие методы: работа с предложениями по улучшению от сотрудников, Systematic Problem Solving, YAMAZUMI, SIPOC, LSW, GLS.

Несмотря на использование многих инструментов «бережливого производства», ни одна компания, принявшая участие в опросе, не планирует сертификацию систем менеджмента «бережливого производства» в соответствии с ГОСТ Р 56404 [2].

Среди улучшений от внедрения принципов Lean production в большей степени были зафиксированы: сокращение времени процесса создания ценности; снижение затрат на производство; повышение производительности труда; увеличение объема выпуска продукции; мотивация персонала; повышение эффективности работы оборудования. В меньшей степени зафиксированы повышение качества продукции/услуги; улучшение промышленной безопасности и охраны труда; уменьшение незавершенного производства.

В компаниях, так или иначе использующих методы «бережливого производства», сотрудники непосредственно обучались принципам «бережливого производства» и методам внедрения данных принципов на предприятии. Например, в двух компаниях обучено около 70% сотрудников (в одной из них 20,5% сотрудников имеют Белый Пояс Лин Шесть Сигм, 46,6% – Желтый Пояс, 2,6% – Зеленый Пояс, 0,2% – Черный Пояс), а в другой компании доля обученных специалистов невелика и составляет примерно 5-10%. При этом в регулярную работу по выявлению, сокращению потерь, совершенствованию процессов может быть вовлечено от 10 до 100% сотрудников.

В качестве других способов повышения эффективности компании намерены внедрить и улучшить использование в 2019 году следующих методов: система 1С ERP, метод снижения затрат, проект «Идея-менеджмент», YAMAZUMI, VSM, SMED, Tier Meeting Structure, BSC, Corporate OpEx Handbook.

На основе предоставленных компаниями данных можно описать следующую картину внедрения концепции «бережливого производства». По степени распространения концепции Lean production в фармацевтических компаниях можно выделить предприятия, на которых: 1) активно используются многие инструменты бережливого производства, культура бережливого производства широко распространена; 2) используются некоторые инструменты бережливого производства, культура бережливого производства мало распространена; 3) не используются инструменты бережливого

производства, культура бережливого производства не распространена. От использования инструментов бережливого производства наблюдаются различные преимущества. При этом фармацевтические компании не останавливаются на достигнутых результатах и внедряют новые методы, позволяющие повысить эффективность деятельности предприятий.

Среди проблем, которые могут возникнуть при внедрении системы менеджмента «бережливого производства» на предприятиях, можно выделить: непонимание концепции (Lean является культурой функционирования предприятия); ошибки в последовательности внедрения методов и инструментов; отсутствие вовлеченности в процесс улучшений всего персонала предприятия. Проблема внедрения и распространения принципов Lean заключается, в значительной степени, в нежелании руководителей и работников менять сложившиеся уклады. Одной из главных причин провала при начале внедрения Lean является отсутствие эффективной системы методологии и планирования [4].

Разнообразие инструментов бережливого производства позволяет выбрать и адаптировать подходящие методы для конкретных предприятий. В условиях, когда фармацевтическое предприятие должно соответствовать правилам GMP, сделать это оказывается не так просто, тем более что в фармацевтике Lean production начало разворачиваться не так давно [4]. Основными барьерами являются: отсутствие приверженности руководства, отсутствие соответствующих знаний и навыков, сопротивление внедрению со стороны персонала, неправильное использование инструментов бережливого производства, нехватка ресурсов, отсутствие надлежащего планирования и финансирования и другие. В качестве успешных факторов внедрения Lean можно отметить формирование приверженности, появление знаний в области «бережливого производства», изменения в мотивации, появление системы взаимодействия, системы обучения, проявление гибкости и взаимосвязей с потребителями и другое.

Первый шаг к внедрению «бережливого производства» на предприятии – это осознание необходимости в изменениях. Встав на путь Lean, нужно понимать, что это постоянный процесс улучшений (требующий наличия сильных и целеустремленных лидеров на каждом организационном уровне), а не разовое мероприятие по оптимизации [5]. Для большинства фармацевтических компаний характерно слабое понимание и, следовательно, слабая реализация принципов «бережливого производства», поскольку их внимание сосредоточено на вопросах обеспечения качества и соблюдения отраслевых правил GMP. В связи с этим руководству компаний необходимо осознать, что внедрение «бережливого производства» является эффективным механизмом повышения качества выпускаемой продукции.

Выводы. Несмотря на недавнее распространение концепции Lean production на фармацевтическую промышленность, компании уже актив-

но внедряют и эффективно используют соответствующие инструменты. Картина применения данной методологии, сложившаяся при опросе фармацевтических предприятий Калужской области, показывает различные уровни развития компаний в данном направлении. Грамотно спланированная реализация концепции «бережливого производства» в среде GMP может повысить надежность и безопасность продукта, уменьшить затраты на производство, повысить эффективность деятельности предприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фейгенсон Н.Б., Мацкевич И.С., Липецкая М.С. Бережливое производство и системы менеджмента качества: серия докладов (зеленых книг) в рамках проекта «Промышленный и технологический форсайт Российской Федерации». – СПб.: Фонд «Центр стратегических разработок «Северо-Запад», 2012. – Вып. 1 – 71 с.

2. ГОСТ Р 56404-2015 «Бережливое производство. Требования к системам менеджмента».

3. ГОСТ Р 56407-2015 «Бережливое производство. Основные методы и инструменты».

4. Sieckmann F., Ngoc H.N., Helm R., Kohl H. Implementation of lean production systems in small and medium-sized pharmaceutical enterprises. Procedia Manufacturing. 2018; 21: 814-821.

5. Jaiganesh V., Clement Sudhahar Dr.J. Sketching Out the Hidden Lean Management Principles in the Pharmaceutical Manufacturing. International Journal of Scientific and Research Publications., 2013; 2 (3): 1-12.

КЛЕВЕР ЛУГОВОЙ (*TRIFOLIUM PRATENSE L.*) – ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ НА ЕГО ОСНОВЕ СРЕДСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ

[1]Нгуен Т.Ш., [1]Каухова И.Е., [1]Сорокин В.В., [2]Чан Т.Д.

[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

[2]Buon Ma Thuot University, Buon Ma Thuot, Dak Lak, Vietnam

В обзоре приведено информационное исследование данных литературы о растении клевер луговой (Trifolium pratense L.), который обладает выраженной фармакологической активностью при нарушениях жирового и углеводного обменов.

Ключевые слова: *клевер луговой, флавоноиды, изофлавоны, гиполипидемическая активность, гипогликемическая активность.*

Несмотря на появляющиеся на фармацевтическом рынке препараты, влияющие на углеводный и жировой метаболизм, потребность в них остаётся актуальной, а распространённость соответствующих патологий неуклонно увеличивается.

Ключевой проблемой для государств-участников Союзного Государства является недостаточный уровень лекарственного обеспечения населения Российской Федерации и Республики Беларусь доступными и качественными лекарственными средствами отечественного производства, а также эпидемические темпы роста распространения заболеваний, связанных с нарушениями обмена.

Актуальность использования фитотерапевтических средств в лечении и профилактике нарушений жирового и углеводного обменов не представляет сомнений. Для некоторых растительных компонентов активность, направленная на коррекцию нарушений жирового и углеводного обмена, была подтверждена экспериментально, а также в ряде случаев установлены ее механизмы [2]. Среди объектов из них можно выделить растения, относящиеся к роду Trifolium L., клевер луговой.

Извесно, что клевер луговой или красный клевер (Trifolium pratense L.), богатый источник флавоноидов, особенно четыре фитоэстрогенных изофлавонов: биоханин А, дайдзеин, генистеин и формононетин [5,7].

Изофлавоны обладают слабой эстрогенной активностью и низким аффинным связыванием для рецепторов эстрогенов. Было показано, что эстрогены снижают общий уровень холестерина в плазме и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), возможно, из-за повышения регуляции активности ЛПНП-рецептора и повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, вероятно, печеночной липазы и увеличения синтеза аполипопротеина A_1. Аналогично, изофлавоны также были связаны с повышающей регуляцией ЛПНП-рецепторов и увеличенным синтезом аполипопротеина A_1 [3].

На эксперименты *in vitro* у R. Tundis с коллегами показали, что луговой клевер, богатый источник флавоноидов, способен ингибировать ключевые ферменты, участвующие в переваривании углеводов, такие как α-амилаза и β-глюкозидаза. Наблюдалась также антилипазная активность [8].

В работе у P. Chedraui с соавт. проводили испытание на шестьдесят женщин в постменопаузе в возрасте более 40 лет, не являющихся пользователями гормональной терапии, были случайным образом распределены по одной из двух групп: либо две капсулы Menoflavon® (каждая капсула содержит 40 мг изофлавон, полученный из красного клевера) ежедневно

в течение 90 дней или плацебо одинакового плана. После 7-дневного периода отмена, лекарство было переходило еще на 90 дней. Только пятьдесят три женщины (88,3%) завершили испытание. В результате наблюдали что, добавка изофлавона, полученная из красного клевера (Menoflavon®), является привлекательным альтернативным терапевтическим вариантом для групп высокого риска, таких как женщины в постменопаузе с повышенным индексом массы тела и аномальным профилем липидом [4].

Обширные исследования показали, что биоханин А обладает значительным гиполипидемическим эффектом. Однако его механизм действия не ясен. В своих исследованиях китайские ученые показали, что лечение средней дозой биоханин А значительно снижало уровень холестерина липопротеинов низкой плотности 85% (от 1,196 ± 0,183 до 0,181 ± 0,0778 ммоль / л) и общий уровень холестерина 39% (от 5,993 ± ± 0,128 до 3,649 ± 0,374 ммоль / л), увеличело липопротеиновую липазу 96% (от 1,421 ± 0,09282 до 2,784 ± 0,177 единиц/мг белка) и трипацеридную липазу печени 78% (с 1,614 ± 0,04848 до 2,870 ± 0,0977 единиц/мг белка), значительно улучшало уровни фекального липида и снижало индекс эпидидимального жира у гиперлипидемических мышей по сравнению с контрольными мышами [9].

В исследовании у P. Nestel с коллегами было оценить изменения холестерина ЛПНП с добавками двух основных индивидуальных изофлавонов (биоханин и формононетин), присутствующих в луговом клевере. Это было изучено у 46 мужчин среднего возраста и 34 женщин в постменопаузальном периоде с добавками, которые обогащенные либо биоханином (n = 40), либо формононетином (n = 40) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Плацебо и активное лечение (40 мг / день) применяли в течение 6 недель каждый в перекрестной схеме в двух параллельных группах. Положительное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности наблюдалось только у мужчин, принимавших добавку обогащенную биоханином; без эффекта, наблюдаемого среди женщин в постменопаузе [6].

В 2010 году, А. А. Дренина с соавт. показали содержание пинитола в надземной части клевера лугового в период сбора (июль) составило 0,9%. Пинитол запатентован в США в качестве гипогликемического и антидиабетического средства [1].

Выводы. Диабет и ожирение являются самой большой проблемой общественного здравоохранения в XXI веке. Исследования, связанные с влиянием изофлавонов клевера лугового на липидный профиль мужчин и климактерических женщин, дали противоречивые результаты, некоторые из которых были положительными, а другие не были. Неоднородность изученных популяций (включая диетические привычки) и использование

нестандартизированных продуктов может объяснить некоторые из этих противоречивых результатов [4]. Кроме того, клевер луговой обладает гипогликемическую активностью, т.к он способствует ингибировать ключевые ферменты, участвующие в переваривании углеводов и содержит пинитол, который запатентован в США в качестве гипогликемического и антидиабетического средства. Из данных литературы делают клевера лугового перспективным источником для дальнейшей разработки на его основе средств для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дренин А.А., Ботиров Э.Х., Туров Ю.П. Новый гликозид изофлавона из Trifolium pratense L // Химия растительного сырья. – 2010; 6: 53-56.

2. Повыдыш М.Н., Лужанин В.Г., Ивкин Д.Ю. и др. Перспективы использования фитотерапевтических средств при нарушениях жирового и углеводного обменов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018; 3(24): 152-156.

3. Blakesmith S.J., Lyons–Wall P.M., George C. et al. Effects of supplementation with purified red clover (Trifolium pratense) isoflavones on plasma lipids and insulin resistance in healthy premenopausal women // British Journal of Nutrition. – 2003; 89 (4): 467-474.

4. Chedraui P., San Miguel G., Hidalgo L. et al. Effect of Trifolium pratense-derived isoflavones on the lipid profile of postmenopausal women with increased body mass index // Gynecological Endocrinology. – 2008; 24 (11): 620-624.

5. Coon J.T., Pittler M.H., Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis // Phytomedicine. – 2007; 14 (2-3): 153-159.

6. Nestel P., Cehun M., Chronopoulos A. et al. A biochanin-enriched isoflavone from red clover lowers LDL cholesterol in men // European journal of clinical nutrition. – 2004; 58 (3): 403-408.

7. Nguyen T.S., Kaukhova I.E., Sorokin V.V. Kinetics study on the flavonoid extraction process from Trifolium pratense L. using the method of ultrasound extraction // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019; 17: 42-43.

8. Tundis R., Marrelli M., Conforti F. et al. Trifolium pratense and T. repens (Leguminosae): edible flower extracts as functional ingredients // Foods. – 2015; 4 (3): 338-348.

9. Xue Z., Zhang Q., Yu W. et al. Potential Lipid-Lowering Mechanisms of Biochanin A // Journal of agricultural and food chemistry. – 2017; 65 (19): 3842-3850.

ПОЛУЧЕНИЕ ПОСАДОЧНОГО МАТЕРИАЛА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ МЕТОДАМИ МИКРОКЛОНАЛЬНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ

Некрасова Д.А., Пивоварова Н.С., Повыдыш М.Н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрены способы получения посадочного материала с использованием технологии микроклонального размножения, перспективные для внедрения в лекарственное растениеводство.

Ключевые слова: *микроклональное размножение, лекарственное растениеводство, посадочный материал.*

Методы клеточной биотехнологии активно используются при получении растительного материала в овощеводстве и декоративном растениеводстве, так как дают возможность в короткие сроки произвести большое количество оздоровленного посадочного материала.

Применение технологии микроклонального размножения в лекарственном растениеводстве позволяет разработать новые подходы к получению качественного лекарственного растительного сырья для медицинского применения. Данный подход позволяет осуществлять культивирование в течение всего года и может использоваться для культивирования ценных и трудно размножаемых традиционными способами растений. Микроклональное размножение – получение in vitro, в стерильных условиях, растений, идентичных исходному растению-экспланту. Введение растений в культуру in vitro состоит из нескольких стадий:

1. отбор эксплантов или семян, их стерилизация, подбор и оптимизация состава питательной среды, обеспечивающей наилучший рост и развитие культиваров;
2. мультипликация – увеличения количества побегов на питательной среде;
3. укоренение микропобегов в стерильных условиях;
4. перенос растений в условия in vivo.

Выбор питательной среды для культивирования зависит от конкретного рода или вида растения и, как правило, подбирается экспериментально. Наиболее универсальной является питательная среда Мурасиге-Скуга (MS). Среда Гамборга и Эвелега хорошо подходит для культивирования клеток и тканей бобовых растений и злаков, среда Уайта обеспечивает укоренение побегов и нормальный рост стебля после регенерации. Среды Шенка-Хильдебрандта и BOi2Y используются для высокобелковых куль-

тур, среды Кнопа и Хогланда-Арнона, наиболее применимы для водных и песчаных культур, среда WPM предназначена для культивирования древесных растений.

Получение посадочного материала эфиромасличных культур, таких как лаванда, фенхель, шалфей, тысячелистник, производилась в Научно-исследовательском институте сельского хозяйства Крыма. Исходным материалом для введения в культуру in vitro были апикальные и пазушные почки растений, а также микрочеренки. Экспланты выращивали на среде Мурасиге-Скуга с добавлением различных фитогормонов, таких как кинетин (Кин), бензиламинопурина (БАП), зеатина, индолилуксусной кислоты (ИУК), индолилмасляной кислоты (ИМК), нафтилуксусной кислоты (НУК), гибберелловой кислоты (ГК), трийодбензойной кислоты (ТИБК)). Были определены оптимальные составы почв для адаптации изучаемых растений для условий in vivo: для тысячелистника – торф и перлит (1:1), шалфея – торф и земля (1:1), лаванда – торф, перлит, керамзит (1:1:1), затем растения переносились в условия открытого грунта и поле [1].

Получение саженцев плодово-ягодных культур, таких как малина, смородина и брусника, происходило путем получения эксплантов от интактных растений, их стерилизацией и культивированием на среде MS с добавлением 6-БАП различной концентрации, которая зависела от конкретного вида растения. В ходе содержания культур в условиях in vitro, среду MS заменяли на WPM, что улучшало приживаемость растений, увеличивало число побегов. Для индукции ризогенеза полученные культуры пересаживали на среду MS с половинным минеральным составом, а также для некоторых растений использовалось непродолжительное содержание в темноте (до трех суток). Адаптация к нестерильным условиям происходила путем высаживания в смесь земли, песка и торфа в соотношении 3:1:1. Растения в почве помещали в герметично закрытые полиэтиленовые пакеты, которые приоткрывали каждый день на 2 часа, ежедневно увеличивая время контакта с окружающей средой для ускорения адаптации. Через 2-3 недели полиэтиленовые пакеты полностью снимали [2].

Известны и другие модификации методов получения растений-регенерантов из рода *Vaccinium*. В качестве исходных материалов для выращивания in vitro использовали апикальные и латеральные почки с частями стебля, которые после стерилизации высаживали на среду Андерсона, либо содержащую фитогормоны, либо без их добавления, но с предварительным замачиванием эксплантов в растворе ИМК с концентрацией 30 мг/л, при которой показана наибольшая способность растений к ризогенезу. Полученные регенеранты адаптировали в лабораторных условиях классическим способом в условиях повышенной влажность в различных

почвах (сфагнум, торф+песок, торф+биогумус, торф+перлит в соотношении 1:1) [3].

Растения-регенеранты родиолы розовой воспроизводили из эксплантов, полученных из семян в условиях in vitro. Проростки семян высаживали на среду MS с добавлением 6-БАП и НУК, укоренение проходило на среде MS с половинным минеральным составом. Адаптация проходила в почве, состоящей из торфа и перлита в соотношении 2:1 [4].

При культивировании растений рода *Paeonia* проблемой является длительное прорастание семян, именно поэтому микроклональный способ получения посадочного материала является наиболее удобным. В качестве эксплантов могут использоваться разные части растения и семена, которые подвергают холодной и теплой стратификации. Для теплой стратификации рекомендуется использовать безгормональную питательную среду MS, для холодной – MS с добавлением ГК. В эксперименте культивирование производили на питательных средах MS с двукратно увеличенной концентрацией хлорида кальция, а также добавлением НУК и БАП. Ризогенез осуществлялся на питательной среде MS с половинным содержанием минеральных солей и добавлением ИМК, затем растения переносили на безгормональную питательную среду с добавлением активированного угля. Далее регенеранты с питательной среды высаживали в почвенный субстрат под герметично закрытую пленку [5].

Использование технологии микроклонального размножения для получения посадочного материала является приоритетным направлением для лекарственного растениеводства, так как позволяет получить большое количество оздоровленного растительного материала для высадки в условия естественной среды, а также дает возможность получить саженцы и рассаду трудно культивируемых растений. Использование различных модификаций уже известных способов культивирования in vitro способствует увеличению биомассы получаемого материала, что также является важным критерием для использования данного метода применительно к лекарственным растениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова Н.А., Кривохатко А.Г., Ставцева И.В., Каменек Л.И. Микроразмножение эфиромасличных растений с использованием культуры изолированных тканей и органов in vitro. Таврический вестник аграрной науки, 2013 – С. 9-14.

2. Блюднева Е.А., Крицкая Т.А., Кашин А.С. Использование клонального микроразмножения для массового получения посадочного материала декоративных и плодово-ягодных культур в Ботаническом саду СГУ. Бюллетень Ботанического сада Саратовского госуниверситета, 2013 – С. 119-132.

3. Стахеева Т.С. Биологические особенности размножения некоторых представителей рода *Vaccinium* L. Вестник Красноярского государственного аграрного университета, 2009. – 36-41.

4. Erst A., Erst A., & Shmakov A. Размножение в культуре in vitro редкого вида Rhodiola rosea с Алтая. Turczaninowia, 2018. – 21(4):78-86.

5. Крицкая Т.А., Кашин А.С. Клональное размножение пиона тонколистного. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология, 2015. – С. 55-62.

ПОЛУЧЕНИЕ КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ *VITEX AGNUS-CASTUS* – ПРОДУЦЕНТА ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ

[1]Некрасова Е.В., [2]Володина С.О., [1]Топкова О.В., [2]Володин В.В.
[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Институт биологии ФИЦ «Коми НЦ УрО РАН», Сыктывкар, Российская Федерация

Работа посвящена выявлению экдистероидсодержащих видов растений, встречающихся на территории Вьетнама, получению клеточных культур растений как продуцентов фитоэкдистероидов биотехнологическим путем.

Ключевые слова: *фитоэкдистероиды, Vitex agnus-castus, каллусная культура, культура клеток растений.*

Экдистероиды представляют собой соединения, обладающие структурой, подобной гормону линьки и метаморфоза у членистоногих. В 1954 году впервые выделены из коконов тутового шелкопряда *Bombyx mori*, однако, содержание этих веществ исключительно мало. В 1966 году экдистероиды были обнаружены и в растениях, японский ученый Койи Наканиси на симпозиуме по природным соединениям сообщил об обнаружении фитоэкдистероидов в растениях *Podocarpus nakaii*. Позднее был выделен 20-гидроксиэкдизон, идентичный гормону линьки ракообразных, из австралийских растений *Podocarpus elatus*. Было установлено, что содержание во многих растениях гормона линьки во много раз превосходит содержание его в насекомых, поэтому растения являются важными природными источниками экдистероидов. На данный момент экдистероиды обнаружены у растений, принадлежащим более

чем к 100 семействам, например, *Serratula coronata* (серпуха венценосная), *Ajuga reptans* (живучка ползучая), *Silene repens* (смолёвка ползучая), *Rhaponticum carthamoides* (левзея сафлоровидная) [4, 5].

Фитоэкдистероиды являются вторичными метаболитами растений и выступают в качестве защитного фактора против насекомых [1], однако, на организм человека они оказывают положительное воздействие, способствуя существенному увеличению адаптационных возможностей организма, устойчивости к негативному воздействию окружающей среды, повышению интеллектуальным способностям и физической выносливости [2]. Тем самым использование фитоэкдистероидов в медицине, спорте, гериатрии является перспективным направлением в качестве решения проблем профессионального долголетия и улучшения качества жизни. Экдистероиды включают в себя экдизон, экдистерон, туркестерон и экдистен. Все эти соединения обладают общими свойствами, но немного варьируются по действию и эффективности.

Помимо исследования интактных растений в последнее время получили широкое использование культуры растительных клеток. Использование культур клеток и тканей растений дает возможность получения целевого продукта с помощью биореакторов аналогично ферментации микроорганизмов. Этот способ получения биологически активных веществ (БАВ) имеет ряд преимуществ перед использованием интактных растений: возможность стандартизации и оптимизации условий культивирования суспензионнной культуры, автоматизация процессов, не носит сезонный характер (не зависит от сезона, влажности, климата и погоды), получение биомассы клеток с более высоким содержанием целевого продукта [5].

Экспериментальная часть. Объектом исследования является *Vitex agnus-castus*.

В ходе работы использовали питательную среду Мурасиге и Скуга. Для изучения регуляции эффективности образования каллуса в среду Мурасиге и Скуга вносили гормоны роста растений – ауксин и цитокинин.

Фитогормоны – важные компоненты питательной среды необходимые для индукции первичного каллуса, а также его роста и развития. Оптимальное соотношение концентрации фитогормонов определяли эмпирическим путем. В качестве ауксина использовали дихлорфенолуксусную кислоту (2,4Д), инафтилуксусную кислоту (НУК), в качестве цитокининов использовали 6-бензиламинопурин (6-БАП) в различных концентрациях (от 0,1 до 1,5 мг/л). Инкубирование проводили в термостате при температуре 25 °С. Образование первичного каллуса наблюдали через 3 недели после начала культивирования.

В ходе эксперимента было использовано 5 вариантов питательных сред с различным соотношением фитогормонов.

В результате исследования было показано, что максимальная эффективность каллусогенеза наблюдалась при составе среды с соотношением фитогормонов 2,4Д (1,5 мг/л) + БАП (0,2 мг/л).

Заключение.

– Получены каллусные культуры клеток растений *Vitex agnus-castus;*

– Выявлены особенности влияния гормонального состава питательной среды на образование каллуса в культуре in vitro;

– Показано, что максимальная индукция каллуса наблюдалась при использовании среды Мурасиге и Скуга с добавлением 2,4Д – дихлорфенолуксусную кислоту (1,5 мг/л) и БАП – 6-бензиламинопурин (0,2 мг/л);

– Проводятся исследования по регуляции биосинтеза вторичных метаболитов в клеточных культурах для биотехнологического способа получения обогащенных по экдистероидам и фенольным соединениям экстрактов и индивидуальных экдистероидных субстанций;

– Проводятся эксперименты по адаптации растений, полученных методом микроклонального размножения, в условиях Северного Вьетнама и субтропического климата города Сочи.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Комплексной программы Президиума УрО РАН по теме: «Получение клеточных культур экдистероидсодержащих растений рода *Vitex* (*Verbenaceae*) и научные основы их биотехнологического использования» (УрО РАН № 18-4-4-40) и Плана НИР Российско-Вьетнамского научно-исследовательского и технологического тропического центра по теме: «Биологически активные вещества тропических растений и микроорганизмов» (Эколан М-4.1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Dinan L. Phytoecdysteroids: biological aspects. Phytochem. 2001; 57: 325-339.

2. Lafont R., Dinan L. Practical uses for ecdysteroids in mammals including human: an update / R. Lafont. J. Insect. Sci., 2003; 3(7): 30.

3. Бутенко Р.Г. Биология клеток высших растений in vitro и биотехнологии на их основе. – М.: Изд-во: ФБК-Пресс, 1999. – 160 с.

4. Володин В.В. // автореф. дис. Экдистероиды в интактных растениях и клеточных культурах. Канд. биол. Наук. – М., 1999. – 49 с.

5. Фитоэкдистероиды / Под ред. В.В. Володина. – СПб.: Наука, 2003. – 293 с.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИДРОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В ЛРС МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Никитина Т.Г., Никоноров В.В., Генералова Ю.Э., Алексеева Г.М.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Предложена методика определения гидроксикарбоновых кислот в лекарственных средствах растительного происхождения методом капиллярного электрофореза, после их извлечения в водные растворы по стандартной процедуре приготовления настоя и после ультразвуковой пробоподготовки, которая может быть использована для контроля качества ЛРС.

Ключевые слова: *капиллярный электрофорез, органические кислоты, лекарственные препараты растительного происхождения, лекарственное растительное сырьё.*

В настоящее время большинство лекарственных средств представлены препаратами химического и биотехнологического происхождения. Однако для лечения ряда нозологий или в дополнении к основной терапии ценными источниками биологически-активных веществ (БАВ) остаются лекарственные средства растительного происхождения (ЛСРП). Гидроксикарбоновые кислоты являются одной из важнейших групп БАВ, содержащееся в лекарственном растительном сырье (ЛРС), выполняют важные функции в обмене веществ растений и проявляют фармакологическую активность. Например, лимонная и яблочная кислоты оказывают желчегонное действие. При этом следует учитывать возможные побочные эффекты: водные извлечения из ЛРС с кислой реакцией среды противопоказаны пациентам с язвенной болезнью ЖКТ и гастритом, чрезмерное поступление щавелевой кислоты может приводить к развитию мочекаменной болезни [1].

Государственная Фармакопея XIV издания [2] не содержит общей фармакопейной статьи по анализу органических кислот в ЛРС, нормативные документы на сырьё и водные извлечения рекомендуют проводить определение суммы органических кислот в ЛРС методом кислотно-основного титрования. Однако, для целей стандартизации, оценки фармакологического и возможного побочного действия необходима их идентификация и количественное определение. Для этого может быть использован метод капиллярного электрофореза, внесенный в 2015 г в ГФ РФ.

Разделение карбоновых кислот основано на миграции их анионных форм под действием электрического поля вследствие различных электрофоретических подвижностей. Ранее было показано, что для экспрессного определения гидроксикарбоновых кислот оптимальным является вариант капиллярного зонного электрофореза с отрицательной полярностью напряжения и косвенным детектированием при длине волны 254 нм при использовании ведущего электролита следующего состава: 3-нитробензойная кислота 10 мМ, цетилтриметиламмоний бромид 0.5 мМ, ЭДТА 0.1 мМ, моноэтаноламин до pH 5.3. [3].

Объектами анализа были: цветки ромашки (фильтр-пакеты), иван-чай (фильтр-пакеты), травяной чай (фильтр-пакеты), листья толокнянки, грудной сбор №1. Подготовку проб ЛРС и ЛСРП проводили двумя способами: 1) для приготовления настоя использовались стандартные условия приготовления настоев, описанные в ГФ РФ (статья «Настои и отвары») [2] и 2) с использованием ультразвуковой ванны, по методике, ранее использованной для определения аскорбиновой кислоты в ЛРС [4]: 2,0 г измельченного сырья помещали в химический стакан, прибавляли 50,0 мл воды очищенной и настаивали на ультразвуковой ванне в течение 30 минут при температуре 50ºС с использованием ультразвуковой ванны FinnSonic m03. После охлаждения 5 мл пробы фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 45 мкм, 1,0 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, доводили до метки водой очищенной и анализировали.

Анализ проб проводили на приборе капиллярного электрофореза «Капель-103РТ» производства НПП АФ «Люмэкс», с кварцевым капилляром (внутренний диаметр 75 мкм, внешний 365 мкм, общая длина 60 см, эффективная длина 50 см). Для подготовки к работе капилляр промывали последовательно концентрированной $HClO_4$ (10 мин), H_2O (5 мин), 4М NaOH (5 мин), H_2O (5 мин) и рабочим буфером (10 мин). Пробу вводили давлением 30 мбар в течение 7 с. Электрофореграммы регистрировали с помощью программы «Мультихром for Windows» (версия 1.5) – «Капель-103РТ». Для контроля pH рабочих буферных растворов использовали милливольтметр «МАРК 901» с комбинированным стеклянным электродом ЭСК-10601/7.

Было установлено, что на электрофореграммах полученных экстрактов наблюдаются пики других кислот, которые не оказывают мешающего влияния на определение щавелевой, яблочной и лимонной кислот. Типичные электрофореграммы настоя и экстракта после УЗ-пробоподготовки представлены на рисунок 1 и рисунок 2. Правильность идентификации гидроксикарбоновых кислот была подтверждена методом стандартной добавки.

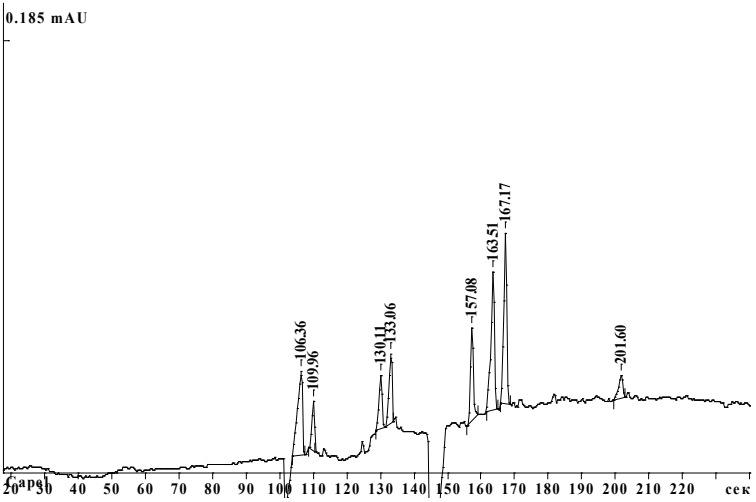


Рисунок 1. Электрофореграмма ностоя цветков ромашки:
Времена миграции пиков: щавелевая кислота (106.36 с), яблочная кислота (130.11 с), лимонная кислота (133.06 с)

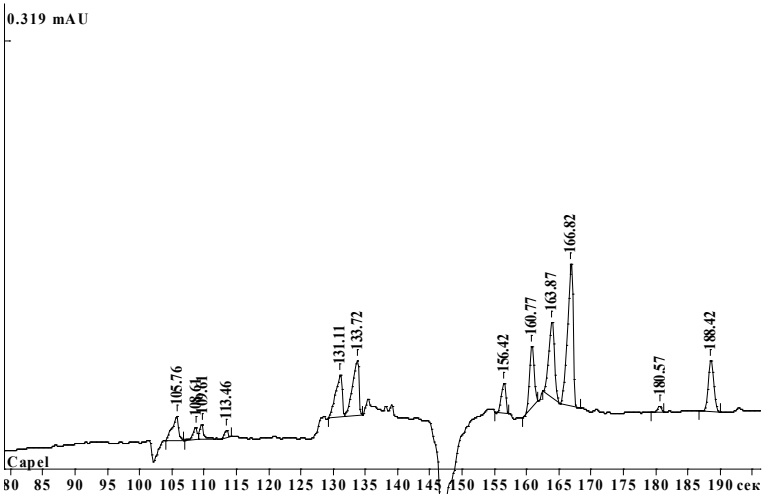


Рисунок 2. Электрофореграмма экстракта цветков ромашки после УЗ-пробоподготовки:
Времена миграции пиков: щавелевая кислота (105.76 с), яблочная кислота (131.11 с), лимонная кислота (133.72 с)

В таблице 1 представлены результаты определения гидроксикарбоновых кислот в объектах анализа после разных способов пробоподготовки.

Таблица 1. – Результаты определения щавелевой, яблочной, лимонной и аскорбиновой кислоты в экстрактах методом капиллярного электрофореза

Объект анализа	Способ пробоподготовки	Содержание кислоты, мг/г		
		Щавелевая	Яблочная	Лимонная
Цветки ромашки	настой	2,0 ± 0,2	5,6 ± 0,5	6,7 ± 0,7
	УЗ	1,2 ± 0,1	5,2 ± 0,5	6,1 ± 0,7
Иван-чай	настой	0,70 ± 0,08	1,5 ± 0,2	9,0 ± 0,9
	УЗ	0,73 ± 0,08	6,6 ± 0,7	1,2 ± 0,1
Травяной чай	настой	0,67 ± 0,07	7,5 ± 0,8	4,0 ± 0,5
	УЗ	0,40 ± 0,05	3,6 ± 0,5	1,8 ± 0,2
Грудной сбор №1	настой	37 ± 3	12 ± 1	6,3 ± 0,7
Листья толокнянки	настой	10 ± 1	37 ± 4	39 ± 4
Эхинацея	настой	0,9 ± 0,1	4,0 ± 0,5	6,5 ± 0,6

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что содержание гидроксикарбоновых кислот в ЛСРП может меняться в достаточно широких пределах. Для извлечения гидроксикарбоновых кислот наряду со стандартным способом, рекомендованным в ГФ РФ можно использовать и пробоподготовку с использованием ультразвуковой ванны.

Таким образом, в результате проведенных исследований показана принципиальная возможность определения гидроксикарбоновых кислот в ЛСРП методом капиллярного электрофореза после их предварительного извлечения в водные растворы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боков Д.О., Малинкин А.Д., Самылина И.А., Бессонов В.В. Определение органических кислот в пищевых продуктах и лекарственном растительном сырье. Сборник материалов школы молодых учёных «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний», 2016: 29 – 34.

2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания, 2 том [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

3. Голубенко А. М., Никоноров В. В., Никитина Т.Г. Определение гидроксикарбоновых кислот в продуктах питания методом капиллярного электрофореза. Журн. аналит., 2012; 67(9): 866–870.

4. Дикова Л.С., Алексеева Г.М., Гончаров М.Ю. Стандартизация аскорбиновой кислоты в лекарственном растительном сырье методом капиллярного электрофореза. Сборник материалов конференции "Молодая фармация – потенциал будущего", Санкт-Петербург, 24-25 апреля, 2017: 644-647.

ВЫБОР И АПРОБАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АЛОПЕЦИИ

Ногаева У.В., Ивкин Д.Ю., Флисюк Е.В., Писецкая М.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В рамках апробации экспериментальной модели алопеции на мышах-самцах было проведено сравнительное доклиническое исследование. Изучено влияние на рост волосяного покрова изотонического раствора натрия хлорида (плацебо), 2 % спиртового раствора миноксидила и репейного масла.

Ключевые слова: *алопеция, доклиническая модель, миноксидил.*

На базе Центра экспериментальной фармакологии СПХФУ на мышах-самцах линии CBL57 была проведена апробация экспериментальной модели алопеции, заключающаяся в депиляции участка кожи животного, нанесении на него выбранного лекарственного препарата (ЛП) и последующей гистологической оценке состояния волосяных фолликулов. В качестве критерия эффективности препаратов было выбрано соотношение волосяных фолликулов, находящихся в фазе роста и фазе покоя. По мнению ряда авторов, смещение соотношения в сторону фазы покоя приводит к повышенному выпадению волос [1]. Количество животных было достаточным для получения статистически достоверных результатов. С помощью программы Excel были рассчитаны средние значения по фазе роста и фазе покоя, а также стандартное отклонение среднего. Используемая модель позволяет оценить влияние того или иного препарата на рост волос и смену фаз развития волосяных фолликулов, но не даёт возможности полного воссоздание патогенетической картины конкретного вида алопеции.

Повышенное выпадение волос в настоящее время является актуальной проблемой, вызывающей у пациента как эстетический, так и психо-

логический дискомфорт. В настоящее время активно совершенствуются уже имеющиеся рецептуры для лечения алопеции и продолжаются поиски новых средств и лекарственных форм.

Следует помнить, что для оценки терапевтической эффективности, изучения профиля безопасности необходимы масштабные доклинические исследования. Доклиническое моделирование алопеции затруднено, т.к. повышенное выпадение волос является мульфакторной патологией и, в зависимости от причины, имеет несколько механизмов развития.

В настоящее время в литературе встречаются работы, выполненные на экспериментальной модели мышей линии HRS с генетически детерминированным у гомозиготных особей облысением [2]. Такие мыши рождаются голыми, с усиками, а затем покрываются волосами, их использование в качестве тест-системы позволяет воссоздать вариант гнёздной алопеции, оставляя без внимания другие виды патологии. Наиболее распространены исследования на обычных лабораторных животных, подвергнутых депиляции.

Целью данного исследования стала апробация одной из моделей алопеции на мышах и гистологическая оценка эффективности применяемых ЛП.

Поскольку в ряде научных исследований отмечается сходство жизненного цикла волосяного фолликула у человека и мышей-самцов линии CBL57, именно они были выбраны в качестве тест-системы.

Для моделирования патологии использовали депиляцию с дальнейшей гистологической оценкой соотношения волосяных фолликулов (ВФ), находящихся в разных стадиях развития. Наибольшее внимание уделялось соотношению количества ВФ в фазе анагена (роста) и фазе телогена (покоя).

Животные были рандомизированы на три группы. На дорсальной части спины с помощью трафарета был выбрит участок шерсти размером 2×2 см, на который в последующем в течение 28 дней наносили выбранные ЛП. Первая группа получала изотонический раствор натрия хлорида, вторая – 2 % спиртовой раствор миноксидила (Генералон®) и третья – репейное масло. По истечению времени эксперимента животные были подвержены эвтаназии в CO_2-боксе с последующим взятием кожных лоскутов со спины, которые фиксировали в 10 % нейтральном формалине. В ходе гистологического анализа были оценены морфологические изменения ВФ и их процентное количество в зависимости от стадии развития.

Все животные переносили моделирование удовлетворительно, процедура не сопровождалась какими-либо негативными явлениями. К концу эксперимента во всех группах изначально выбритый волосяной покров достиг первоначального вида.

Согласно данным гистологического анализа, наибольший процент волосяных фолликулов в фазе роста наблюдался в группе, получавшей репейное масло. В то время, как при нанесении изотонического раствора натрия хлорида и применении миноксидила большая часть волосяных фолликулов находилась в стадии покоя (телогена) (таблица 1).

Таблица 1. – Результаты гистологической оценки количества ВФ по нахождению в разных фазах развития

Номер группы	Лекарственный препарат	Количество волосяных фолликулов в фазе роста, (M±ΔM), %	Количество волосяных фолликулов в фазе покоя, (M±ΔM), %
1 *(n=7)*	Изотонический раствор натрия хлорида 0,09 %	20,14 ± 14,44	79,29 ± 15,46
2 *(n=8)*	Миноксидил 2 %	22,13 % ± 2,57	76,63 ± 12,84
3 *(n=8)*	Репейное масло	44,38 % ± 1,68	55,13 ± 11,80

Полученные результаты могут быть связаны с различной фармакодинамикой препаратов. Так, миноксидил улучшает питание волоса благодаря сосудорасширяющему эффекту, ускоряет синтез белка, а главное, стимулирует смену фаз жизненного цикла волоса: большинство ВФ переходит из стадии телогена в стадию анагена [3]. Поэтому, как правило, эффект проявляется не сразу. Также стоит отметить, что при использовании миноксидила, спустя несколько недель приёма, наблюдается усиленное выпадение волос, а затем на их месте формируется новый покров.

В случае применения репейного масла, содержащего комплекс биологически активных веществ: инулин, жирные кислоты, комплекс витаминов, микроэлементов, дубильные вещества, большое значение имеет улучшение питания волосяного фолликула, восстановление обмена веществ и кровотока в кожных покровах.

При микроскопировании среза кожи, который в течение опыта подвергался воздействию лекарственных средств, были выявлены значительные анатомические различия между срезами, на которых преобладали ВФ в фазе роста и участками с ВФ, находящимися преимущественно в покое (рисунок 1).

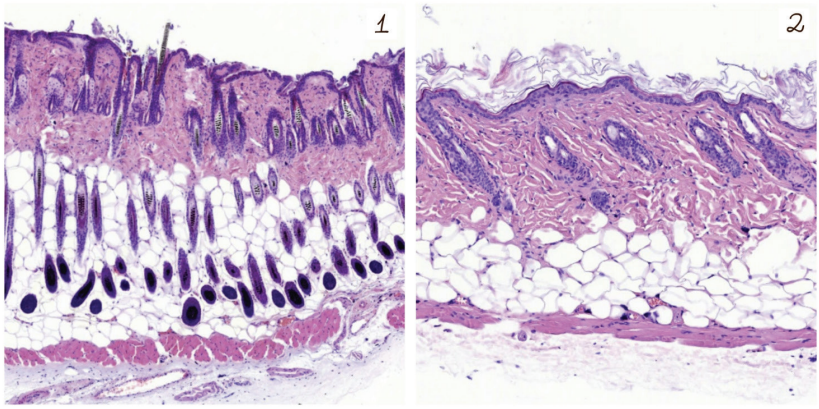


Рисунок 1. Гистологическое исследование кожи мышей

Слева (1) – фаза *анагена* (роста); корни волос погружены глубоко в подкожную жировую клетчатку; стержни и корни волос значительно утолщены. Справа (2) – фаза *телогена* (покоя); корни волос находятся в пределах поверхностных и/или глубоких отделов дермы; стержни и корни волос не утолщены.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что депиляцию с дальнейшей оценкой процентного соотношения волосяных фолликулов, находящихся в разных фазах развития, можно использовать в качестве модели алопеции. С её помощью можно оценить, как те или иные ЛП влияют на рост волос, однако полностью воссоздать патогенетические особенности каждой из форм алопеции не представляется возможным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Строение и циклы роста волос. [Электронный ресурс] / URL: http://yurchakbeauty.com.ua/ru/blog/tehnicheski-vsyo-gut/ (дата обращения: 18.10.2019)

2. Гамаюнов Б.Н., Короткий Н.Г., Стенина М.А., Кривов Л.И. Оценка эффективности парентерального введения высоких доз метилпреднизолона в период манифестации и прогрессирования гнездной алопеции на экспериментальной модели мышей линии HRS. Современные технологии в диагностике и лечении, 2011;1: 37-40.

3. Олисова, О.Ю. Миноксидил в практике врача трихолога. Медицинский совет, 2018; 6:145 – 147. 10.21518/2079-701X-2018-6-145-147

АНАЛИЗ РИСКОВ, ОЦЕНИВАЕМЫХ РОССИЙСКИМИ И ЗАРУБЕЖНЫМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ КОМПАНИЯМИ

Носикова В.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлены результаты анализа годовых отчетов ряда российских и иностранных фармацевтических компаний за 2016-2018 гг. Выявлены ключевые риски, оцениваемые на российских и зарубежных фармацевтических предприятиях, и установлено некоторое различие между ними.

Ключевые слова: *управление рисками, риск-менеджмент, GMP, ICH Q9.*

В настоящее время управление рисками является неотъемлемой и обязательной частью фармацевтической системы качества. Политика управления рисками рассматривается как необходимый элемент достижения стратегических целей организации, сохранения непрерывности деятельности бизнеса в долгосрочной перспективе, а также сохранения имущества и достижения целевых показателей эффективности в краткосрочной и долгосрочной перспективах. Компании используют систему управления рисками, которая соблюдает самые высокие международные стандарты и лучшие отраслевые практики. Управление рисками рассматривается как один из инструментов эффективного корпоративного управления. Руководство пытается определить, понять и оценить должным образом возникающие риски и инициировать такие успешные корпоративные решения, которые обеспечат стабильную и устойчивую деятельность компании и реализацию ее корпоративной стратегии.

В современных условиях каждая фармацевтическая компания в обязательном порядке проводит анализ рисков. Прежде всего, анализ рисков важен для самой компании, ведь риски существуют всегда, и умение своевременно их идентифицировать, а также принять необходимые меры по их нейтрализации и стабилизации, прямым образом влияет на многие аспекты будущего компании. Существует множество факторов, которые могут привести к тому, что фактические финансовые, коммерческие, исследовательские или производственные результаты будут существенно отличаться от прогнозируемых. Таким образом, в деятельности компании могут происходить неожиданные колебания и изменения при реализации таких рисков. Кроме того, анализ рисков проводится в соответствии с ICH Q9 [1] правил GMP.

Любой риск, вне зависимости от степени его существенности, может оказать существенное неблагоприятное влияние на коммерческую деятельность, финансовое состояние, результаты деятельности или перспективы компании. Поэтому сегодня есть возможность оценить риски той или иной компании, инвесторы могут сделать выводы о выгодности инвестирования средств в какие-либо ценные бумаги компании,

В настоящем исследовании был проведён анализ годовых отчетов ряда фармацевтических компаний на предмет изучения оцениваемых этими компаниями рисков. Были проанализированы отчёты 10 российских и 10 иностранных фармацевтических компаний за период 2016-2018 гг. (таблица 1). В результате проведенного анализа были выявлены основные виды рисков, которые рассматриваются и изучаются данными компаниями, а также установлено, какие из рисков являются наиболее приоритетными на сегодняшний момент по мнению ведущих фармацевтических компаний.

На основании проведённого анализа годовых отчётов можно сделать вывод о том, что среди российских фармацевтических компаний наиболее приоритетными рисками являются финансовые риски, которые оценивают 90% компаний из общего их числа. В меньшей степени российские компании рассматривают отраслевые риски (70% всех компаний), правовые риски (60%), экономические риски (60%), нормативные риски (50%), страновые риски (20%) и риск персонала (20%).

Таблица 1. – Российские и иностранные фармацевтические компании, годовые отчёты которых были изучены для выявления оцениваемых ими рисков

Российские фармацевтические компании (год отчета)	Иностранные фармацевтические компании (год отчета)
Фармстандарт-Томскхимфарм (2018 г.)	Pfizer (2018 г.)
Новосибхимфарм (2016 г.)	Novartis (2018 г.)
Дальхимфарм (2018 г.)	Merck (2018 г.)
Фармсинтез (2017 г.)	AstraZeneca (2018 г.)
Ирбитский химико-фармацевтический завод (2018 г.)	GSK (2018 г.)
Тверская фармацевтическая фабрика (2018 г.)	Sanofi (2018 г.)
Марбиофарм (2018 г)	Bayer (2018 г.)
Отисифарм (2016 г.)	Abbott Laboratories (2018 г.)
Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга (2017 г.)	Johnson & Johnson (2018 г.)
Протек (2018 г.)	Gedeon Richter Ltd (2018 г.)

На первом месте среди рисков, оцениваемых иностранными компаниями, располагаются риски, связанные с информационными технологиями, которые оцениваются 80% от всех компаний. Далее следуют риски, связанные с исследованиями и разработками (70% всех компаний) и риски, связанные с защитой интеллектуальной собственности (70%). В меньшей степени иностранными компаниями рассматриваются нормативные риски (60%0, экологические риски (60%), финансовые риски (60%), правовые риски (50%), риски персонала (40%), риски, связанные с ценными бумагами (30%), и риски, связанные с судебными процессами (30%). Необходимо отметить, что иностранными компаниями риск-менеджмент рассматривается более детально, нежели российскими компаниями. Наблюдается подход к вопросу со всех сторон, относящихся к деятельности компании. Каждый вид риска подразделяется на несколько рисков, которые в свою очередь очень подробно описываются, приводятся примеры из жизни компании и приводятся меры, которые могут, по мнению компании, предотвратить появление данных рисков в будущем или минимизировать их последствия.

Более тщательный и уделяющий внимание мелким деталям подход в формировании отчёта по рискам у иностранных компаний может быть связан с тем, что в этих странах теория управления рисками начала своё развитие значительно раньше, чем в России. Также были отмечены трудности поиска корпоративной информации российских компаний в отличие от иностранных компаний, чьи годовые отчёты были найдены и изучены в открытом доступе на их сайтах. Это свидетельствует о большей открытости к потребителю и партнёрам зарубежных компаний, нежели у российских компаний.

Иностранные компании имеют уже значительный опыт за плечами в данной области, и, опираясь на данный опыт, получают возможность готовить высококвалифицированных специалистов в области управления и оценки рисков. За рубежом предоставлен широкий выбор возможностей для обучения в виде тренингов, различной литературы по управлению рисками на предприятии, что так же способствует компетентному и грамотному подходу компаний к процессу управления и оценке рисков. Также важно отметить, что существуют некие проблемы перевода, с чем могут быть связаны позже вступающие в силу документы в России. Существующая проблема перевода связана с огромным количеством синонимов в английском языке (так как в основном используются европейские документы на английском языке), которые возможно трактовать по-разному разным количеством людей. С этим связаны вопросы задержек перевода некоторых документов, внедрения их собственную систему качества и применения на практике. Тем не менее, и российские, и иностранные

фармацевтические компании в своей деятельности осуществляют анализ и оценку рисков, результаты которых имеют важное значение для любого современного предприятия, занимающегося производством лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quality risk management Q9, ICH harmonised tripartite guideline [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf (дата обращения: 03.10.2019).

2. Центр раскрытия корпоративной информации [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.e-disclosure.ru/ (Дата обращения: 07.10.2019)

ТЕХНОЛОГИЯ, ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ ВОДОРОСЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Облучинская Е.Д., Даурцева А.В., Захарова Л.В.
Мурманский морской биологический институт КНЦ РАН, Мурманск, Российская Федерация

Разработана технология экстрактов на основе природных глубоких эвтектических растворителей разного состава из водорослей Баренцева моря. Проведен анализ качественного и количественного состава полученных экстрактов. Проведена оценка выхода целевых компонентов, соотношения БАВ в экстрактах для фукоидана, полифенолов, фукоксантина, хлорофилла, аскорбиновой кислоты. Исследована антиоксидантная активность экстрактов. Методом математического планирования эксперимента проведена оптимизация технологии фукоидана.

Ключевые слова: *эвтектические растворители, зеленая технология, бурые водоросли.*

Возрастающее влияние человека на окружающую среду заставляет искать новые экологически чистые способы получения биологически активных веществ из растительного сырья. Одним из таких альтернативных способов является «зеленая экстракция» как перспективный процесс в области рационального природопользования [1]. Подходы для “зеленой экстракции” основаны на поиске и разработке процессов экстракции, обе-

спечивающих оптимальное использование растительного сырья, растворителей и энергозатрат [2]. Кроме того, одним из приоритетов экологического природопользования является снижение использования нефтехимических растворителей и органических соединений, поскольку большинство этих растворителей являются легковоспламеняющимися, летучими и часто токсичными. В качестве новых экстрагентов для зеленой экстракции предложены несколько типов растворителей, включая природные глубокие эвтектические растворители (ПГЭР) [3]. Представляя новое поколение жидких солей, ПГЭР, как правило, основаны на смесях недорогих и легкодоступных компонентов: нетоксичных солей четвертичного аммония (например, холина хлорида) и природных незаряженных доноров водородной связи (например, амины, сахара, спирты и карбоновые кислоты). ПГЭР обладают множеством преимуществ: низкие экономические затраты на их получение за счет легкодоступных компонентов, простота подготовки, низкий уровень токсичности и высокая химическая стойкость. Более того, ПГЭР можно рассматривать как «дизайнерские растворители» из-за их многочисленных структурных возможностей и физико-химических свойств в биотехнологии. В ряде исследований сообщалось об успешном применении ПГЭР в экстракции фенольных соединений, в том числе и флоротаннинов бурых водорослей, что свидетельствует об их большом потенциале в фармацевтическом производстве растительных экстрактов [3-5].

Ультразвуковая обработка (УЗО) сырья способствует как ускорению процесса экстрагирования во времени, так и увеличению, по сравнению с другими способами экстрагирования, выхода биологически активного вещества. Ранее была установлена эффективность УЗО фукусовых водорослей при получении фукоидана с помощью водного раствора хлористоводородной кислоты, обладающего антикоагулянтной активностью (патент РФ 2506089). В методах УЗО процедура экстракции происходит под воздействием ультразвуковой энергии (в типичных системах используется энергия частоты 40 кГц), что способствует контакту между сырьем и экстрагирующим растворителем. Ультразвуковое излучение может быть применено с помощью водяных бань или ультразвуковых зондов, которые являются более эффективными, способными обеспечить более высокий подвод энергии на единицу объема благодаря более сфокусированной и равномерной подводимой мощности. В целом эффективность экстракции в методах УЗО зависит от различных факторов, таких как извлекающая способность растворителя (тип, pH, объем), ультразвуковые условия (температура, амплитуда обработки ультразвуком, время обработки ультразвуком) и особенности образца (матрица, количество, размер частиц). Основное преимущество использования УЗО по сравнению с традиционными методами экстракции заключается в том, что достигается более

высокая площадь контакта между экстрагирующим растворителем и сырьем. Кроме того, УЗО может способствовать большему проникновению экстрагирующего растворителя в клеточные структуры твердых образцов растительного сырья.

На предыдущих этапах исследований установлена эффективность экстрагирования полифенолов водорослей с помощью ПГЭР на основе молочной кислоты и холин хлорида [5], а также эффективность применения эвтектической смеси пролина и яблочной кислоты для извлечения фукоидана, полифенолов и аминокислот при разработке технологии антиоксидантного препарата (патент РФ 2650808). Поиск экологически-чистых растворителей из группы ПГЭР является актуальной задачей для получения препаратов на основе бурых водорослей. Богатейший химический состав водорослей с содержанием уникальных природных соединений, широкое распространение в Мировом океане, а также значительные запасы в прибрежной зоне и на мелководье делают водоросли перспективным сырьем для фармацевтический и пищевой промышленности. Интерес к проблеме получения биологически активных веществ (БАВ) из водорослей продолжает держаться на высоком уровне уже более сорока лет. Современный уровень развития биотехнологии диктует новые задачи эффективного использования данного вида сырья.

Целью исследования является разработка новых подходов к получению лекарственных и лечебно-профилактических препаратов из бурых водорослей в соответствии с принципами «зеленых» технологий.

В исследовании согласно ранее разработанной методике приготовления экологически чистых растворителей ПГЭР, а также с учетом растворимости БАВ водорослей и серии предварительных экспериментов были получены пять видов растворителя разного состава (таблица 1).

Таблица 1. – Состав и компоненты ПГЭР

Номер и наименование ПГЭР	Компонент 1	Компонент 2	Компонент 3	Соотношение компонентов
ПГЭР 1	Молочная килота	Холин хлорид	Вода	1:3:7
ПГЭР 2	Молочная килота	Глюкоза	Вода	5:1:17
ПГЭР 3	Пролин	Яблочная кислота	Вода	1:1:11
ПГЭР 4	Холин хлорид	Молочная кислота	-	1:2
ПГЭР 5	Холин хлорид	Молочная кислота	-	1:1

Полученные ПГЭР представляли собой прозрачные вязкие растворы, для которых изучены физико-химические характеристики (вязкость, плотность, pH). Для получения экстрактов и изучения эффективности каждого растворителя (ПГЭР 1-5) были реализованы два режима экстрагирования: традиционная мацерация с перемешиванием и мацерация с УЗО. Экстракты были проанализированы с определением содержания в них БАВ: фукоидана, полифенолов, фукоксантина, хлорофилла, аскорбиновой кислоты. В результате проведенного исследования установлено, что наиболее эффективно данные ПГЭР извлекали исследуемые БАВ при обработке ультразвуком.

Проведено математическое планирование эксперимента по поиску оптимальных условий для наиболее эффективных экстрагентов ПГЭР на примере фукоидана. Анализ полученного уравнения регрессии показал, что на процесс экстрагирования фукоидана набольшее влияние оказывает соотношение компонентов. Количество воды оказывает меньшее влияние на выход фукоидана, но фактор статистически значимый. В условиях адекватности (по критерию Фишера) уравнения регрессии реальному процессу были получены экспериментальные данные по извлечению фукоидана с помощью ПГЭР. Реализация экспериментов с оптимальными режимами позволила достичь 90% выхода фукоидана.

Также была исследована антиоксидантная активность экстрактов на основе ПГЭР 1 и 2, полученных с ультразвуковой обработкой и без нее. Результаты представлены на рисунке 1.

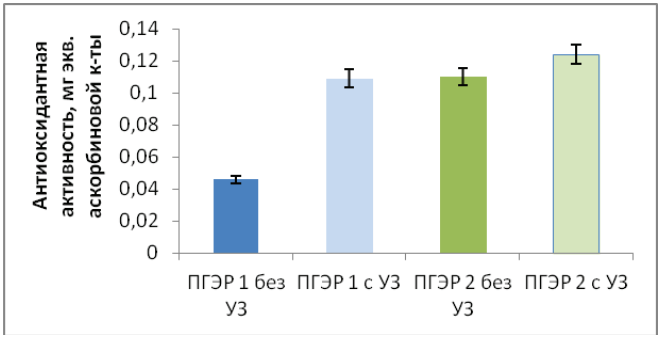


Рисунок 1. Антиоксидантная активность экстрактов из фукуса пузырчатого, мг экв. аскорбиновой кислоты

Результаты показали, что с помощью ультразвуковой обработки получены экстракты из водорослей на основе ПГЭР, обладающие большей антиоксидантной активностью, что совпадает с их более богатым фитохимическим составом.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 17-44-510487-рег_север_а «Природные глубокие эвтектические растворители как основа "зеленых" технологий биологически активных веществ водорослей Баренцева моря».

ЛИТЕРАТУРА

1. Radosevic K., Curko N., Srcek V.G., et al. Natural deep eutectic solvents as beneficial extractants for enhancement of plant extracts bioactivity. LWT. Food Science and Technology, 2016; 73: 45-51

2. Chemat F., Abert-Vian M., Cravotto G. Green extraction of natural products: concept and principles.International Journal of Molecular Sciences., 2012; 13: 8615-8627

3. Dai Y., van Spronsen J., Witkamp G.-J., et al. Natura deep eutectic solvents as new potential media for green technology. Analytica Chimica Acta., 2013; 766: 61-68.

4. Cvjetko Bubalo, M., Vidovic, S., Radojcic Redovnikovic, I., Jokic, S. Green solvents for green technologies. Journal of Chemical Technology and Biotechnology, 2015; 90: 1631-1639.

5. Облучинская Е.Д., Даурцева А.В., Пожарицкая О.Н., Флисюк Е.В., Шиков А.Н. Природные глубокие эвтектические растворители как альтернативные экстрагенты для извлечения флоротанинов бурых водорослей. Хим.-фарм. журн., 2019; 53(3): 30-34.

АНАЛИЗ РЫНКА ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФЕРМЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Омельянова А.П., Глазова Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведен анализ российского рынка ферментных препаратов, направленных на профилактику и лечение ферментной недостаточности. Проведен сравнительный анализ характеристик ферментных препаратов, представленных на рынке.

Ключевые слова: *ферменты, ферментная недостаточность, рынок, лекарственная форма, энзимнотерапия, СЭТ.*

Большую роль в кишечно-полостном пищеварении играет поджелудочная железа. Благодаря высокой секреторной активности железы и

панкреатическим ферментам, находящихся в ее секрете, происходит быстрый гидролиз различных видов веществ, попадающих в организм: белков, углеводов и жиров [1]. Панкреатический секрет человека содержит а-амилазу, липазу и различные протеазы [2].

Нарушение работы поджелудочной железы может спровоцировать серьезную болезнь, которая характеризуется недостаточным объемом ферментов для осуществления переваривания поступающих с пищей веществ [3]. Существуют различные формы ферментной недостаточности, обусловленные определенными условиями их возникновения, однако, для их профилактики и лечения используется заместительная системная энзимная терапия (СЭТ, энзимотерапия). Данная терапия основана на комплексном воздействии целенаправленно составленных смесей протеолитических ферментов (энзимов) на весь организм в целом [4].

Препараты системной энзимотерапии более 30 лет используются в клинической практике многих стран в различных областях терапии, хирургии, гинекологии и педиатрии для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В России первый такой препарат зарегистрирован в 1994 году.

На российском рынке (рисунок 1, таблица 1) в качестве препаратов для профилактики и лечения ферментативной недостаточности представлены такие препараты, как Панкреатин (Pancreatin) (действующее вещество, ДВ: панкреатин) Фармпроект, Фармстандарт, ООО «Эбботт Лэбораториз»; Фестал® (Festal®) (ДВ:Гемицеллюлаза + Желчи компоненты + Панкреатин) Aventis Pharma International Sanofi (Франция); Мезим® форте (Mezym® forte) (ДВ: панкреатин) Берлин-Фарма ЗАО (Россия), Berlin-Chemie (Германия). Данные препараты содержат в себе три основных фермента: амилазу, протеазу и липазу, которые представлены в виде таблеток или драже, покрытых кислотостойкой оболочкой, или капсул [5].

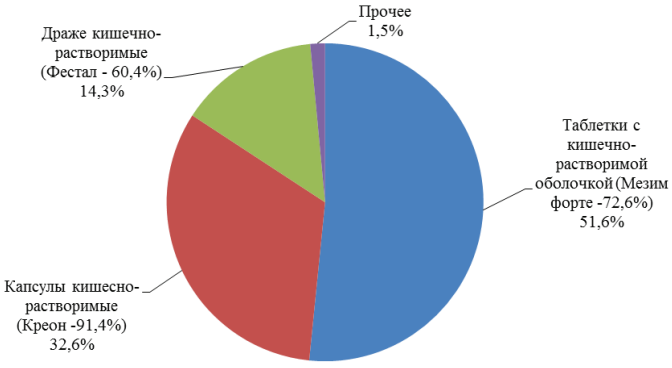


Рисунок 1. Структура продаж ферментных препаратов по лекарственным формам с указанием доли лидера в каждой группе

Таблица 1. – Ферментный состав препаратов – лидеров рынка

Наименование препарата	Активность ферментов			Сопутствующие компоненты	Состав оболочки
	Липаза	Протеаза	Амилаза		
Мезим форте	3500 ЕД Ph.Eur	250 ЕД Ph.Eur	4200 ЕД Ph.Eur		тальк, симетикон эмульсия 30 %, гипромеллоза, азорубиновый лак, полиакрилат 30 %, диоксид титана, макрогол 30 %.
Фестал	6000 FIP	300 FIP	4500 FIP	Гемицеллюлаза Желчи компоненты	целлацефат (целлюлозы цетатфталат); этилванилин; касторовое масло; сахароза; метилпарагидроксибензоат (метилпарабен); пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен); желатин; декстроза жидкая (глюкоза жидкая); тальк; кальция карбонат; акации камедь; глицерол (глицерин); макрогол (полиэтиленгликоль 6000); титана диоксид
Креон 10000	10000 ЕД	600 ЕД	8000 ЕД		железа оксид красный (Е172); железа оксид черный (Е172); железа оксид желтый (Е172); титана диоксид (Е171); желатин
Креон 25000	25000 ЕД	1000 ЕД	18000 ЕД		

При энзимотерапии лечение осуществляется в основном высокими дозами ферментных препаратов. При этом нередко большой объем ферментов, поступающих в желудок, не обеспечивает желаемого результата, так как содержащиеся в них липаза и протеаза в кислой среде быстро теряют свою активность. В связи с этим целесообразно применять ферментные препараты с энтеросолюбильным покрытием, суточная доза которых при панкреатической недостаточности должна быть не менее 20000-40000 ЕД липазы.

Требования, которые предъявляются к ферментным препаратам: оптимум действия pH 4,0-7,0; устойчивость ферментов к действию соляной кислоты и сопутствующих веществ пищеварительного тракта; хорошая переносимость для пациентов; содержание ферментов с достаточной активностью, для расщепления белков, жиров, углеводов.

Анализируя характеристики аптечных ферментных препаратов, которые применяются в лечебной практике СЭТ, отмечается, что многие из них не соответствуют отдельным требованиям, так как они имеют оболочку, которая быстро растворяются в желудке под действием желудочного сока, что приводит к инактивации содержащихся в них ферментов. При анализе физических характеристик представленных препаратов, установлено, что основными формами являются таблетки и капсулы. Од-

нако их размеры не всегда позволяют их использовать при СЭТ для детей и людей с затрудненным глотанием. Извлечение активного вещества из капсулы или измельчение таблетки так же приводят к преждевременной инактивации ферментов и снижение эффективности терапии. Поэтому актуальным является создание ферментного препарата для профилактики и лечения ферментной недостаточности, которое удовлетворяло бы большинству требований и могло быть использовано без потери активности как взрослыми и детьми, так и людьми с нарушением глотания [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов, П.К., Фокина А.А. Физиология поджелудочной: регуляция внешнесекреторной функции. – Ленинград: Наука, 1987. – 151 с.

2. Калинин, А.В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии, 2001; 3: 21–25.

3. Глазова Н.В., Омельянова А.П. Внедрение современных инновационных технологий для разработки препарата для профилактики ферментной недостаточности // Сборник статей Международной научно-практической конференции «МЕЖОТРАСЛЕВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ НАУЧНОЙ МЫСЛИ» (г. Пермь, РФ, 20 Октября 2019). – Уфа: OMEGA SCIENCE, 2019.

4. Регистр лекарственных средств России РЛС Пациент 2003. – Москва, Регистр Лекарственных Средств России, 2003.

5. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Кучерявый Ю.А. Современные препараты панкреатина в клинической практике // Трудный пациент, 2009; 11 (7): 49-56.

6. Создание обратимо-диссоциирующих комплексов панкреатических ферментов. Сборник материалов VI Всероссиийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016г. – СПб.: Издво СПХФА, 2016. – С. 268-272.

ФАКТОРЫ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Орлов А.С., Иванова М.С., Федорина Е.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлено подробное описание факторов, оказывающих влияние на уровень и динамику цен на фармацевтическом рынке. Показа-

но, что для разработки и принятия грамотных и обоснованных управленческих решений в области ценообразования на лекарственные препараты необходимо учитывать влияние внутренних факторов, а также макрофакторов и факторов отраслевой фармацевтической среды.

***Ключевые слова**: факторы ценообразования, лекарственные препараты, фармацевтический рынок.*

На протяжении достаточно длительного периода времени одной из наиболее важных и социально острых проблем развития российского фармацевтического рынка является проблема ценообразования. Во многом это обусловлено тем, что в фармацевтической отрасли цены помимо чисто экономического содержания имеют важное социальное значение, поскольку в значительной степени определяют доступность и уровень удовлетворения потребности населения и учреждений здравоохранения в лекарственных препаратах (ЛП), которые относятся к социально значимой продукции. В современных условиях ухудшения экономической ситуации, ужесточения конкуренции и снижения покупательной способности населения для любого субъекта фармацевтического рынка грамотное ценообразование становится одним из важнейших элементов экономической деятельности, поскольку от его результатов зависят различные количественные и качественные показатели работы – прибыльность, конкурентоспособность, доля рынка, объем продаж, окупаемость инвестиций и пр. Для разработки и принятия грамотных и обоснованных управленческих решений в области формирования цен на ЛП необходимо учитывать влияние разнообразных ценообразующих факторов. Все факторы ценообразования на фармацевтическом рынке в зависимости от места их возникновения подразделяются на внутренние и внешние, которые в свою очередь состоят из макрофакторов и факторов отраслевой фармацевтической среды [1].

Среди внутренних факторов в первую очередь следует выделить долгосрочные и краткосрочные цели ценообразования, в качестве которых могут быть выступать увеличение объемов продаж, повышение прибыли, рост рыночной доли, обеспечение стабильности. В зависимости от выбранной цели должны изменяться и подходы к ценообразованию на ЛП. Ко внутренним факторам ценообразования также относится величина себестоимости продукции, которая является отправной точкой при установлении цен на ЛП. На формирование цены на ЛП также влияет стадия его жизненного цикла и присутствие ЛП в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), в случае которого ценообразование находится под жестким государственным контролем.

К макрофакторам относятся социально-демографические, экономические и политико-правовые факторы. В рамках анализа социально-демографических факторов должны проводиться исследования, связанные с

изучением демографической ситуации в стране и влиянием на спрос социально-культурных факторов. Изучение демографических факторов на фармацевтическом рынке имеет важное значение, поскольку население определяет объективную потребность в лекарственных препаратах, а его численность формирует потенциальный спрос. К основным демографическим показателям относятся общая численность населения и динамика ее изменения, возрастная структура и уровень образования населения, соотношение городского и сельского населения. Помимо общих показателей, влияющих на формирование спроса, для фармацевтического рынка важен специфический демографический фактор, которым является заболеваемость, характеризующая количество больных, выявленных за определенный период времени при обращении в лечебно-профилактические учреждения или при профилактическом осмотре. Заболеваемость определяет объективную потребность в ЛП, абсолютный потенциал рынка, в рамках которого формируется спрос. Наиболее важными показателями являются общая заболеваемость, включающая общее число зарегистрированных больных, и уровень заболеваемости, рассчитываемый путем отнесения числа больных к среднегодовым показателям численности населения (на 1000 человек). В рамках анализа социально-демографических факторов также необходимо исследовать роль социокультурных факторов, к которым относятся образ жизни покупателей, потребительские обычаи и привычки, медицинская активность населения, складывающаяся из отношения к собственному здоровью, выполнения медицинских рекомендаций, а также регулярного посещения лечебно-профилактических учреждений.

Для принятия обоснованных решений по вопросам ценообразования на ЛП важно обладать информацией не только о потенциальном объеме фармацевтического рынка, но и о реальном спросе на нем, который формируется под влиянием экономических факторов. К этой группе факторов в первую очередь следует отнести уровень жизни и платежеспособность населения, которые характеризуются такими показателями как среднедушевые денежные доходы и реальные располагаемые денежные доходы населения, потребительские расходы домашних хозяйств и доля потребительских расходов на приобретение медикаментов. В связи с тем, что фармацевтический рынок финансируется не только из средств населения, но и из государственных источников, то к макроэкономическим факторам также относится уровень бюджетных расходов на здравоохранение и лекарственное обеспечение. Помимо доходов и расходов населения и объемов государственного финансирования при формировании цен на ЛП также необходимо учитывать общий объем фармацевтического рынка и объем его отдельных сегментов, темпы инфляции, динамику цен на ЛП, изменения курса валют, размер таможенных пошлин, численность безработных и уровень безработицы [2].

К политико-правовым факторам относятся сложившаяся политическая конъюнктура и отношения России с иностранными государствами, налоговая политика и законодательство в этой сфере, денежно-кредитная политика, патентное и антимонопольное законодательство, правовое регулирование рекламной деятельности.

Для разработки и принятия управленческих решений в сфере ценообразования на лекарственные препараты обязательно необходимо учитывать влияние различных отраслевых факторов, которые отражают особенности, характерные для фармацевтической отрасли. Среди отраслевых факторов фармацевтической среды необходимо оценивать соотношение ценовой и неценовой конкуренции, интенсивность ценовой конкуренции, уровень и динамику цен на фармацевтическом рынке в целом и в отдельных рыночных сегментах, а также уровень и динамику цен на ЛП конкурентных групп. При анализе динамики изменения цен на ЛП требуется различать рост цен как таковых и рост, обусловленный смещением спроса в сторону более эффективных, обладающих улучшенными потребительскими свойствами и вследствие этого более дорогих препаратов. В связи с этим при формировании цен на ЛП необходимо учитывать и оценивать интенсивность структурных изменений в потреблении лекарств в интересующих сегментах фармацевтического рынка, направленность вектора смещения потребительского спроса, а также степень влияния структурных сдвигов на ценовую динамику.

К важным отраслевым факторам относится чувствительность спроса к изменению цен на ЛП, которая оценивается на основании коэффициента эластичности спроса по цене, показывающего меру реакции объема спроса на относительное изменение цены. Изучение спроса, как одной из основных характеристик потребительского поведения, имеет большое значение для разработки и принятия управленческих решений по вопросам формирования цен на ЛП, так же как и выявление ЛП с сезонным характером продаж и анализ структуры сезонных колебаний, поскольку они позволяют прогнозировать динамику изменения объемов реализации, выбирать оптимальные методы ценового стимулирования сбыта для лекарств сезонного спроса и в целом способствуют оптимизации процесса ценообразования. При формировании цен на ЛП требуется учитывать особенности отраслевого законодательства, регламентирующего порядок лицензирования производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности, проведения сертификации лекарственных средств, процедуру государственной регистрации ЛП, маркировки лекарственных средств, обеспечение стандартов GxP, механизм государственного регулирования цен на ЛП. Одним из важнейших факторов ценообразования является государственный контроль за ценами на ЛП, который в соответствии с 60-й статьей Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

в настоящее время в России предполагает утверждение Правительством РФ Перечня ЖНВЛП, государственную регистрацию установленных производителями в соответствии с утвержденной методикой предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП, ведение реестра цен, установление органами исполнительной власти субъектов РФ согласно единой методике предельных размеров оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам производителей на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП [3, 4].

Рассмотренные факторы оказывают разное влияние на процесс ценообразования на фармацевтическом рынке, поскольку некоторые из них создают предпосылки для повышения цен на лекарства, другие, напротив, способствуют их снижению, а влияние третьих на характер ценовых изменений находится в зависимости от конкретного лекарственного препарата и сложившейся рыночной конъюнктуры. Для того, чтобы процесс разработки и реализации управленческих решений в области ценообразования на лекарства был грамотным и обоснованным, необходимо анализировать и учитывать влияние комплекса ценообразующих факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов А.С. Особенности ценообразования на фармацевтическом рынке России. Новая аптека. Эффективное управление, 2014; 10:18-23.

2. Трофимова, Е.О. Вопросы стратегического маркетинга в фармацевтике. – М.: Ремедиум, 2006. – 246 с.

3. Система оказания медицинской помощи в Российской Федерации / под ред. Омельяновского В.В. – М.: Наука, 2019. – 181 с.

4. Орлов А.С., Халимова А.А. Ретроспективный анализ изменения законодательной базы в области ценового регулирования на фармацевтическом рынке России. Экономика и управление: научно-практический журнал, 2014; 4:19-27.

АНАЛИЗ СОСТАВА ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТРАВЫ ГРАВИЛАТА РЕЧНОГО (*GEUM RIVALE L.*)

Орлова А.А., Повыдыш М.Н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведен анализ компонентного состава вторичных метаболитов полифенольной природы перспективного вида растительного сырья – травы гравилата речного (*Geum rivale L.*) методом ВЭЖХ-МС.

Ключевые слова: *фитохимический анализ, полифенольные соединения, ВЭЖХ-МС.*

Известно, что растительные полифенолы способны проявлять противовоспалительные, антимикробные и антиоксидантные свойства за счет большого количества фенольных групп в структуре молекулы. Таким образом, соединения этого класса могут служить прототипами пищевых добавок и лекарств, действие которых может быть направлено на поддержание или нормализацию редокс-потенциала клеток организма человека [1, 2, 3].

Одним из перспективных направлений поиска новых активных молекул является фракционирование растительных экстрактов, идентификация всех компонентов фракций с последующим выявлением наиболее перспективных соединений для дальнейшего получения индивидуальных веществ и подтверждения их активности.

Целью данной работы являлось изучение состава вторичных метаболитов полифенольной природы в траве гравилата речного (*Geum rivale L.*).

Трава гравилата речного – нефармакопейный вид растительного сырья, имеющий богатую базу для заготовки сырья от дикорастущих растений на территории Российской Федерации, а также успешно введенный в культуру.

Материалом для исследования служили высушенные воздушно-теневым способом образцы травы гравилата речного, заготовленные в окрестностях питомника лекарственных растений ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Ленинградская область, Приозерское шоссе, 38 км) в 2018 году. Сырье измельчали и просеивали через сито с диаметром пор 5 мм. Экстракцию проводили методом мацерации с периодическим перемешиванием при комнатной температуре рассчитанным объемом смеси экстрагентов вода-ацетон (70:30) с добавлением 0,1% аскорбиновой кислоты для предотвращения окисления полифенолов в процессе экстракции [4]. После экстрагирования ацетон удаляли при пониженном давлении при температуре не выше 40ºС. Полученное суммарное водное извлечение подвергали последовательной исчерпывающей жидкость-жидкостной экстракции дихлорметаном и этилацетатом. Этилацетатную фракцию анализировали методом RP-HPLC- ESI-QqTOF-MS на хроматографе Agilent 1200 с использованием масс-спектрометра Q-TOF Agilent 6538 Ultra High Definition Accurate-Mass (AgilentTechnologies, Санта-Клара, США). Разделение метаболитов осуществляли на колонке Poroshel C18 (Macherey Nagel, Düren, Germany) с использованием градиента вода-ацетонитрил с добавлением 0,3 ммоль/л ацетата аммония. Детекцию метаболитов осуществляли с помощью TOF-сканов в режиме детекции отрицательно заряженных ионов.

В результате анализа этилацетатной фракции методом ВЭЖХ-МС получена общая ионная хроматограмма (рисунок 1).

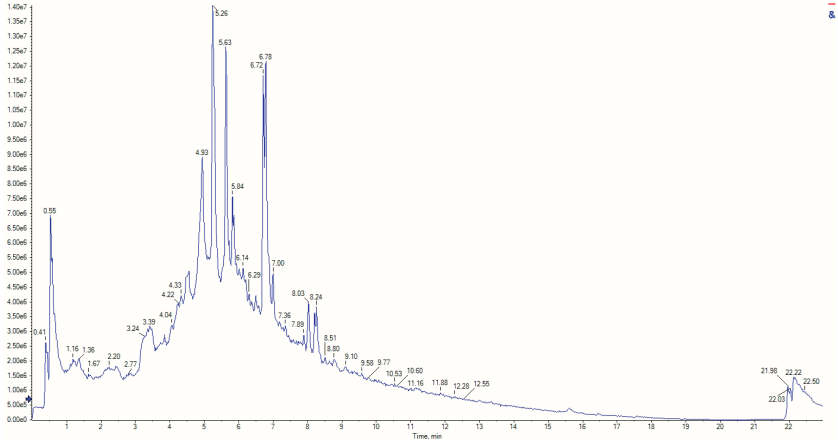


Рисунок 1. Общая ионная хроматограмма (TIC) этилацетатной фракции травы *Geum rivale*, полученная путем LC-MS анализа.
Идентификация с использованием данных SWATH MS

С использованием литературных данных и данных SWATH MS были идентифицированы компоненты полифенольной природы, в том числе кверцетин 3-О-глюкуронид (tR 5.26; m/z 477.0665) (рис. 2), лютеолин 7-О-глюкозид (tR 5.63; m/z 461.0711) (рис. 3), изорамнетин 3-О-глюкозид (tR 5.82; m/z 491.0808) (рис. 4), производные кофейной кислоты (tR 2.20; m/z 341.0868), хлорогеновая кислота (tR 2.20; m/z 353.0862), производные эллаговой кислоты (tR 8.51; m/z 343.0439), эскулетин (tR 3.39; m/z 177.0195).

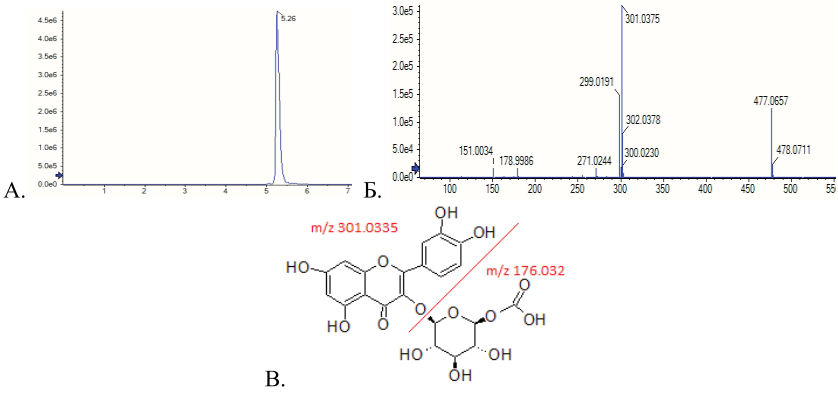


Рисунок. 2. Идентификация кверцетин 3-О-глюкуронида методом ВЭЖХ-МС:
А. Экстрагированный хроматографический пик кверцетин 3-О-глюкуронида;
Б. МС-спектр 3-О-глюкуронида; В. Структура кверцетин 3-О-глюкуронида

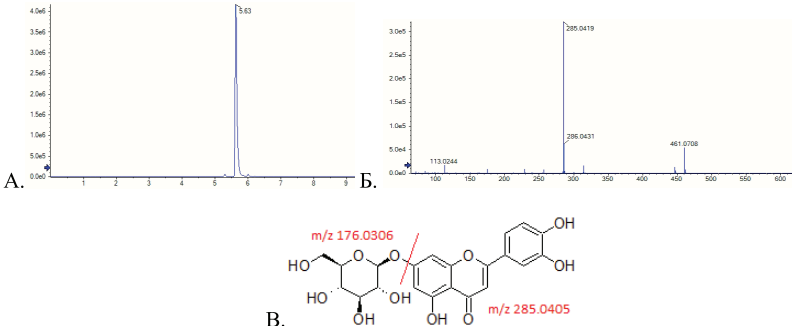


Рисунок 3. Идентификация лютеолин 7-О-глюкозида методом ВЭЖХ-МС: А. Экстрагированный хроматографический пик лютеолин 7-О-глюкозида; Б. МС-спектр лютеолин 7-О-глюкозида; В. Структура лютеолин 7-О-глюкозида

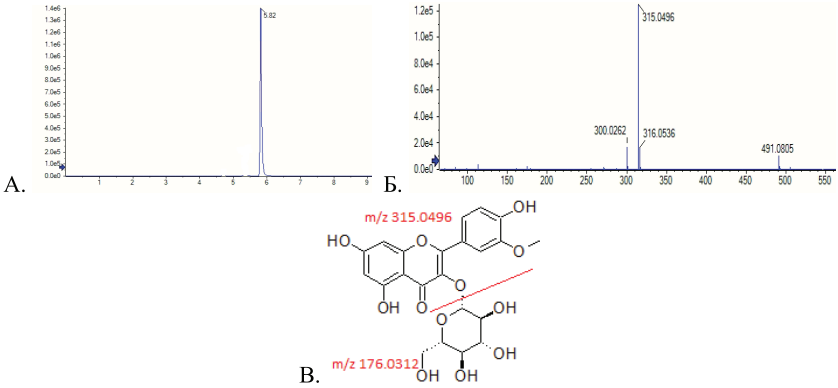


Рисунок 4. Идентификация изорамнетин 3-О-глюкозида методом ВЭЖХ-МС: А. Экстрагированный хроматографический пик лютеолин 7-О-глюкозида; Б. МС-спектр лютеолин 7-О-глюкозида; В. Структура лютеолин 7-О-глюкозида.

Таким образом, в ходе исследования были идентифицированы основные компоненты полифенольной природы травы гравилата речного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Okuda T., Yoshida T., Hatano T. New methods of analyzing tannins. Journal of Natural Products. – 1989; 52 (1): 1–31.

2. Ahmad P., Jaleel C.A., Salem M.A., Nabi G., Sharma S. Roles of enzymatic and nonenzymatic antioxidants in plants during abiotic stress. Critical Reviews of Biotechnology. – 2010; 30(3): 161– 175.

3. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. Biochemistry Society Transaction. – 2007; 35 (5): 1147–1150.

4. Moilanen J., Sinkkonen, J., Salminen, J.-P. Characterization of bioactive plant allagitannins by chromatographic, spectroscopic and mass spectrometric methods. Chemoecology. – 2013; 23: 165-179.

АПТЕЧКИ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Павленко Н.И., Умаров С.З.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведен маркетинговый анализ рынка аптечек первой помощи Российской Федерации. В результате исследования были получены данные о текущем состоянии рынка аптечек первой помощи, а также получены данные о ведущих производителях аптечек и их ассортименте.

Ключевые слова: *аптечка первой помощи, маркетинговый анализ, фармацевтический рынок.*

Функциональная специфика объекта исследования затрудняет получение развернутой характеристики данного сегмента фармацевтического рынка. Однако на основании анализа отдельных источников следует, что объём внутреннего производства аптечек и санитарных сумок для оказания первой помощи еще в 2010 году составил 4,4 млн. шт. По итогам 2011 года, согласно данным официальной статистики, производство составило 2,5 млн. шт., что на 43% ниже уровня 2010 года. В 2012-2013 гг. также наблюдается спад отечественного производства аптечек. Так, в 2012 году было произведено 2,4 млн. шт. (-4% к 2011 году), а в 2013 году объём производства составил 1,9 млн. шт., что на 24% ниже показателя 2012 года [1].

Являясь объектом настоящего исследования, медицинские аптечки первой помощи в полной мере соответствуют содержанию 38 статьи Федерального закона №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан», где указано, «функциональное назначение…не реализуется путем фармакологического, иммунологического, генетического или метаболического воздействия на организм человека».

Исходя из вышеизложенного, аптечки первой помощи следует отнести к классу медицинских изделий. Именно по этой причине в соответствии

с требованиями части 4 статьи 38 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» на территории Российской Федерации им разрешается обращение при условии регистрации в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, уполномоченным им федеральным органом исполнительной власти [2].

В свою очередь порядок государственной регистрации утвержден постановлением Правительства Российской Федерации от 27.12.2012 № 1416 «Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий» [3].

Результаты регистрации отражены в «Государственном реестре медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий» (далее Реестр), который представляет собой федеральную информационную систему, содержащую сведения о медицинских изделиях и об организациях (индивидуальных предпринимателях), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий.

Ведение упомянутого Реестра осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения РФ (Росздравнадзор).

На основе данных, представленных в Реестре, был проведен анализ существующего рынка аптечек первой помощи, включая:

– определение перечня производителей (держателей регистрационных удостоверений;

– установление видов аптечек первой помощи, официально зарегистрированных на территории Российской Федерации;

– характеристики предложения аптечек (качественные доли рынка, принадлежащие соответствующими производителям).

Как показал анализ информации, представленной в Реестре, количество производителей аптечек первой помощи достаточно обширно и составляет более 80 предприятий, которые выпускают 260 наименований продукции. Однако, анализируя исходную информацию, удалось установить, что удельный вес по ассортименту большинства производителей весьма незначителен (менее 1%). При этом на долю только 8-ми производителей, которых следует отнести к категории ведущих, приходится 57,3% ассортимента (таблица 1).

Таблица 1. – Характеристика ассортиментной доли производителей аптечек первой помощи

Наименование	Юридический Адрес	Доля владения регистрационными удостоверениями
ООО ТОРГОВЫЙ ДОМ «АППОЛО»	111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 56, стр. 20	17,7%
ООО Предприятие "ФЭСТ"	г. Кострома, Рабочий пр-кт, д.8	13,8%
ЗАО "Виталфарм"	Ленинградская обл., Кировский р-н, гп.Синявино, ул.Садовая, д.2	8,5%
ООО "ПКЦ СпецТехСбыт"	г. Москва, Новоясеневский пр-кт, д.6, к.1, кв.2	5,4%
ООО "ПАС"	Россия, г. Самара, ул. Верхне-Карьерная, 3"А"	3,1%
ООО НПФ "МИРАЛ"	г. Воронеж, ул.Фридриха Энгельса, д.34, 33	3,1%
ООО "КАПИТАЛ-медицинские технологии"	г. Москва, Космодемьянская наб., д.40-42, стр.3	3,1%
ООО "Мицар"	156025, Россия, г. Кострома, Рабочий пр-кт, д. 7, НП №1	2,7%
Всего		**57,3%**
Прочие		**42,7%**
Итого		**100,0%**

Таким образом, рынок объекта исследования можно считать достаточно конкурентным, ввиду значительного числа его участников, каждый из которых не имеет реально доминирующей ассортиментной доли.

Что касается ассортиментной широты рассматриваемого объекта исследования, то как упоминалось ранее, всего зарегистрировано 260 наименований аптечек первой помощи. Используя метод группировки, удалось установить, что все разнообразие объекта исследования можно привести к шести основным группам, представленным на рисунке 1.

Ведущая роль в ассортиментном разнообразии принадлежит аптечкам автомобильным, так как их обязательное наличие регламентируется требованиями к эксплуатации транспортного средства.

Обязанность работодателя по обеспечению безопасности на рабочем месте является фактором обеспечившим аптечкам производственным чуть более 25% рыночной доли.

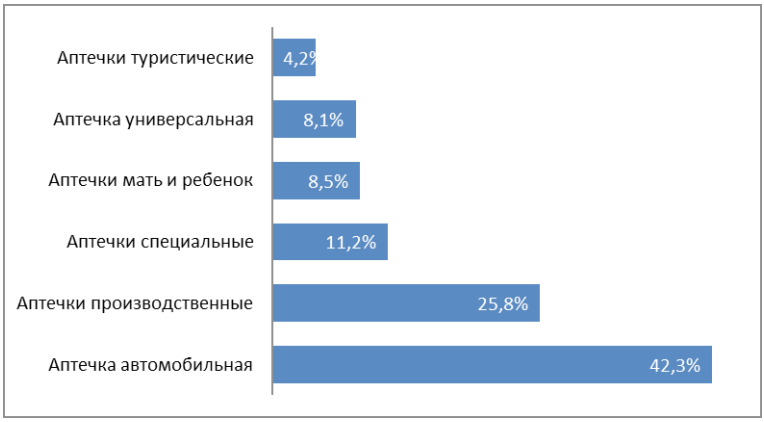


Рисунок 1. Характеристика групп аптечек первой помощи

Тройку лидеров замыкают аптечки специальные, которыми обеспечиваются работники, осуществляющие трудовую деятельность в специфических условиях (морские, речные суда и др.)

Исследование ассортиментной широты аптечек первой помощи в разрезе предприятий–изготовителей позволило установить, что в лидерах находятся именно те организации, ассортиментная линейка которых наиболее представительна.

В целом производители-лидеры имеют хотя бы один вид продукции в каждом из выделенных нами ассортиментных групп разделов (за исключением предприятия “ФЭСТ”, у которого отсутствуют аптеки туристические). Именно за счет широты ассортимента данные изготовители обеспечивают достаточно значительные доли региональных сегментов фармацевтического рынка.

Проведенное исследование позволило сделать ряд выводов о текущем состоянии рынка аптечек первой помощи Российской Федерации:

1. Количество производителей аптечек первой помощи составляет более 80 предприятий, которые выпускают 260 наименований продукции.

2. Наибольший удельный вес по ассортименту имеют 8 производителей.

3. Ведущая роль в ассортиментном разнообразии принадлежит аптечкам автомобильным (42,3%), затем идут аптечки производственные (25,8%). Тройку лидеров замыкают аптечки специальные (11.2%).

4. Ведущими производителями с самым широким ассортиментом являются ООО ТОРГОВЫЙ ДОМ «АППОЛО», Предприятие "ФЭСТ", ЗАО "Виталфарм".

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркетинговое исследование. Рынок аптечек и санитарных сумок. Март 2014. Итоги 2013 года // Интеллектуальный маркетинг. URL: http://marketing-i.ru/issledov/36/rynok-aptechek (дата обращения: 22.09.2019).

2. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 23.07.2013 г.) Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации // Собрание законодательства РФ. – 2011. – № 48. – С. 6724.

3. Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий [Электронный ресурс]: постановление Правительства РФ от 27 дек. 2012 г. № 1416. Доступ из справ.-правовой системы «Гарант».

ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ КАК СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ТРУДНО РАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Павлюк Е.В., Терентьева О.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрены аспекты создания и применения твердых дисперсных систем с целью улучшения биодоступности фармакологически активных веществ.

Ключевые слова: *твердая дисперсная система, биодоступность, твердая лекарственная форма.*

Из-за низкой растворимости в воде многих новых активных фармацевтических ингредиентов возникают проблемы с биодоступностью действующего вещества из готовой твердой лекарственной формы. Одним из способов обеспечения необходимой биодоступности вещества, обладающего фармакологическим эффектом, является создание аморфной твердой дисперсной системы.

В аморфной твердой дисперсной системе лекарственное вещество молекулярно диспергировано в гидрофильном аморфном полимерном носителе, таком как поливинилпирролидон (ПВП), сополимер ПВП и винилацетата, полиэтиленгликоль, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) или ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦАС) [1].

Существенными особенностями и преимуществами аморфной твердой дисперсии являются:

• применимость к кислотным, основным, нейтральным и цвиттерионным препаратам;

• обеспечение повышенной пероральной биодоступности лекарственного вещества, более быстрое начало фармакологического эффекта, снижение дозы, уменьшение количества побочных эффектов;

• использование для получения однородного распределения небольшого количества препарата в твердом состоянии [2];

• образование молекулярной системы, уменьшающей размер частиц лекарственного вещества с целью увеличения скорости растворения и всасывания [3];

• возможность предоставлять конечный лекарственный продукт в форме таблетки или капсулы – наиболее распространенных лекарственных форм для приема внутрь;

• наличие аморфных частиц меньших размеров, сил межмолекулярных взаимодействий и наилучшим образом подходящих для получения лекарственных препаратов в сравнении с кристаллическими.

Повышение растворимости лекарственного вещества за счет образования твердых дисперсий идет без снижения способности прохождения через биологические мембраны желудочно-кишечного тракта. Это значительное преимущество, так как без всасывания невозможно наблюдать фармакологическое действие на организм.

Благодаря данным особенностями и преимуществами аморфные дисперсные системы стали предметом пристального внимания и интереса в области исследований улучшения биодоступности плохо растворимых в воде лекарственных веществ.

На данный момент существует ряд препаратов, одобренных FDA (Food and Drug Administration), в которых используются технологии получения твердых дисперсионных систем (таблица 1).

Таблица 1. – Примеры одобренных FDA лекарств на основе твердых дисперсных систем [4]

Наименование препарата	Действующее вещество	Полимер	Способ получения твердой дисперсии
Cesamet	Набилон	ПВП	-
Споранокс	Итраконазол	ГПМЦ	Распылительная сушка
Prograf	Такролимус	ГПМЦ	Распылительная сушка
Kaletra	Лопинавир / ритонавир	Сополимер ПВП и винилацетата	Экструзия горячего расплава

Наименование препарата	Действующее вещество	Полимер	Способ получения твердой дисперсии
Intelence	Этравирином	ГПМЦ	Распылительная сушка
Zotress	Эверолимус	ГПМЦ	Распылительная сушка
Novir	Ритонавир	Сополимер ПВП и винилацетата	Экструзия горячего расплава
Onmel	Итраконазол	ГПМЦ	Экструзия горячего расплава
Incivek	Телапревир	ГПМЦАС	Распылительная сушка
Zelboraf	Вемурафениб	ГПМЦАС	Совместное осаждение
Kalydeco	Ивакафтор	ГПМЦАС	Распылительная сушка

В современной фармацевтической технологии развитие уже существующих и создание новых усовершенствованных методов повышения растворимости лекарственных веществ играют важнейшую роль в увеличении биодоступности большого числа лекарственных препаратов.

Использование в фармацевтической технологии лекарственных веществ в виде твердодисперсных систем с различными носителями позволяет увеличивать скорость их растворения и абсорбции, обеспечивать стабильность лекарственных форм с неустойчивыми лекарственными веществами, достигать равномерного распределения активных фармацевтических субстанций в носителе, а также создавать лекарственные формы пролонгированного действия, в которых в качестве носителей выступают малорастворимые полимеры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mattias Manne Knopp. Development of predictive tools for amorphous solid dosage forms. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/attachments/100000826.pdf?t=1482303378 (дата обращения 15.10.2019).

2. Prashant Jalindar Ghule, Ritu Gilhotra, Aukunuru Jithan, Shripad Bairagi, Abhijeet Aher. Amorphous solid dispersion: a promising technique for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. South African Pharmaceutical Journal. – 2018; Vol 85; No 1: 50-56.

3. Dan Zhang, Yung-Chi Lee, Zaher Shabani, Celeste Frankenfeld Lamm, Wei Zhu, Yongjun Li, and Allen Templeton. Processing Impact on Performance of Solid Dispersions. Pharmaceutics. – 2018; 10(3): 142.

4. Yanbin Huanga, Wei-Guo Daib. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. Acta Pharm Sin B. – 2014; 4(1): 18-25.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО АДАПТАЦИИ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ПЕРЕВОЗОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АВТОМОБИЛЬНЫМ ТРАНСПОРТОМ К КОНКРЕТНЫМ УСЛОВИЯМ ПРОИЗВОДСТВА НА ОСНОВЕ МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ

Пачков Л.А., Екшикеев Т.К.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлены результаты исследования по адаптации системы управления качеством перевозок лекарственных средств с помощью автомобильного транспорта к конкретным производственным условиям на основе международных стандартов.

Ключевые слова: *результаты исследования, управление качеством, перевозка лекарственных средств, сетевое планирование.*

Введение. Исследование по организации надлежащей практики сетевых перевозок лекарственных препаратов автомобильным транспортом позволит в будущем обеспечить безопасность и качество конечного продукта для потребителя. В свою очередь, некачественное выполнение работ по доставке лекарств может поставить жизнь и здоровье населения под угрозу.

Цель исследования. Адаптация системы управления качеством перевозок лекарственных препаратов автомобильным транспортом к конкретным условиям производства на основе международных стандартов.

В связи с незначительным изменением цели и названия исследования, было принято решение скорректировать ранее сформулированные основные программные задачи исследования [1,2,3]:

– определить тенденции в управлении качеством перевозок лекарственных препаратов автомобильным транспортом;

– выявить методические основы управления качеством сетевых перевозок лекарственных препаратов;

– разработать методические рекомендации по адаптации системы управления качеством при организации сетевых перевозок лекарственных препаратов автомобильным транспортом.

Поставленные задачи определяли структуру исследования.

Для реализации первой задачи программы исследования мною был(и):

– осуществлён анализ перевозок лекарственных препаратов по видам транспорта;

– представлен зарубежный опыт перевозок лекарственных препаратов автомобильным транспортом;

– выявлены особенности сетевых перевозок лекарственных препаратов автомобильным транспортом.

Решение второй задачи программы исследования включало следующие подзадачи:

– создание концепции управления качеством перевозок лекарственных препаратов для автотранспортной компании;

– определение показателей системы управления качеством сетевых перевозок лекарственных препаратов;

– выделение факторов, влияющих на качество при организации перевозок лекарственных препаратов автомобильным транспортом.

Третья задача программы исследования являлась ключевой и состояла из подзадач:

– представление методических рекомендаций транспортной компании по управлению качеством при организации сетевых перевозок лекарственных препаратов;

– определение системы сбалансированных показателей качества в практике сетевых перевозок лекарственных препаратов;

– формирование системы управления качеством при организации сетевых перевозок лекарственных препаратов автомобильным транспортом.

Методы исследования. Для реализации программы исследования был использован метод теоретического анализа, было осуществлено изучение материалов научных и периодических изданий по предмету моего исследования – перевозки лекарственных препаратов автомобильным транспортом. Помимо этого, был проведен сравнительный анализ нормативно-правового законодательства в области транспортировки лекарств в Российской федерации и зарубежных странах. Был применен метод сетевого планирования для оценки его эффективности при организации перевозки лекарственных средств в меняющихся климатических условиях нашей страны. Методы сетевого планирования призваны минимизировать риски невыполнения работ и объективно оценить сложившуюся ситуацию. Применение системы планирования позволяет заранее предусмотреть возможные срывы или нарушения графика выполнения работы по причине неблагоприятных метеоусловий, а также получить сведения о влиянии вносимых в проект изменений на выполнение программы. Применение этих систем особенно эффективно в случае большого количества работ, которые должны быть выполнены в целях реализации всей программы, а также большого количества исполнителей, работу которых необходимо координировать и кооперировать с тем, чтобы обеспечить осуществление программы в заданные сроки в сложных условиях Российской Федерации [4].

Выводы. На данный момент законодательная база в области регулирования перевозок лекарственных средств максимально близка к Европейским и Американским стандартам, однако не стоит забывать, что для достижения качественного результата, необходимо должным образом контролировать соблюдение данного законодательства всеми организациями, имеющими отношение к перевозке и/или хранению лекарственных препаратов. Следует профессионально обучать специалистов в области логистического обеспечения, а также накапливать временные оценки по всем видам логистических работ в зависимости от погодных условий, анализировать их и обрабатывать должным образом, с целью свести до минимума неопределенность в прогнозировании продолжительности доставки лекарственных средств, ведь от этого зависит жизнь и здоровье населения.

Данное исследование позволило изучить вопросы, связанные с транспортировкой лекарственных средств в Российской Федерации, выполнить сбор необходимой информации для подготовки выпускной квалификационной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Екшикеев Т.К. Программа прикладного исследования для квалификационной работы студента высшего учебного заведения. Сборник статей Международной научно-практической конференции «Интеграционные процессы в науке в современных условиях» – Казань: Омега сайнс, 2017. С. 78-81.

2. Конников Д.Л. Результаты прикладного исследования по использованию сетевого планирования элемента инновационной программы – процесса дистрибьюции лекарственных средств (GDP). Сборник статей Международной научно-практической конференции «Наука. Технологии. Инновации» – Казань: Омега сайнс, 2018. С. 78-81.

3. Екшикеев Т.К., Пачков Л.А. Обеспечение безопасности и качества перевозок лекарственных средств автомобильным транспортом. Студенческая научно-практическая конференция «Безопасность в профессиональной деятельности», СПБГЭУ, Санкт-Петербург, Россия, 30 ноября 2018.

4. Пачков Л.А., Екшикеев Т.К., Актуализация сетевого планирования процессов безопасной доставки лекарственных препаратов в условиях Крайнего севера. Студенческая научно-практическая конференция «Инновационные технологии и вопросы обеспечения безопасности реальной экономики», СПБГЭУ, Санкт-Петербург, Россия, 29 марта 2019.

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТКА О-ФЕНИЛЕНДИАМИНА НА РЕАКЦИЮ С КАРБОКСИМЕТИЛДЕКСТРАНОМ

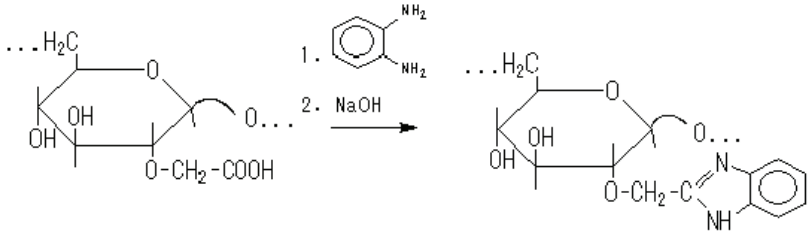
Пащенко М.А., Косарева Д.Н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Осуществлена химическая модификация декстрана с получением карбоксиметилдекстрана. Исследовано влияние количества *о*-фенилендиамина на степень замещения карбоксиметильных групп в реакции *N*-ацилирования.

Ключевые слова: *декстран, карбоксиметилдекстран, о-фенилендиамин.*

Большое количество лекарственных веществ представляют собой гетероциклические соединения. Использование их в составе полисахаридной матрицы позволяет пролонгировать действие лекарственных субстанций, улучшать физико-химические свойства и снижать токсичность [1]. С этой целью используются реакции полисахаридальдегидов или полисахаридкарбоновых кислот и их ацильных производных с гетероциклическими аминами и гидразидами гетероциклических карбоновых кислот. При этом связывание гетероцикла с полисахаридом осуществляется за счет образования азометиновой, амидной, гидразоновой и других связей. Однако в доступной литературе описание синтеза самих ароматических гетероциклов во время модификации полисахаридов практически отсутствует. В связи с этим, целью нашей работы является исследование реакции карбоксиметилдекстана с *о*-фенилендиамином.

Химическую модификацию карбоксиметилдекстрана (КМД) с *о*-фенилендиамином (*о*-ФДА) осуществляли по следующей схеме:



Ранее на кафедре ХТЛВ проводились исследования реакций карбоксиметилальгиновой кислоты (КМАК) и ее производных с *о*-фенилендиамином для получения 2-бензимидозолилметилкарбоксиметилальгиновой

кислоты и их дальнейшего исследования [2]. Поэтому синтез осуществляли по существующей методике: к КМД приливали раствор, содержащий от 0,33 до 5 моль *о*-фенилендиамина в растворителе, и реакционную массу выдерживали при кипении 8 часов. По окончании выдержки продукт реакции осаждали, центрифугировали и очищали от ионносвязанного амина переосаждением из водного раствора щелочи спиртом, промывали этанолом и сушили в вакууме.

Синтезированные образцы анализировали методом сжигания с использованием реактива Несслера. Продукты ацилирования характеризовали степенью замещения ($C_з$ – число моль ароматических фрагментов, приходящихся на монозвено полимера), а реакцию – степенью превращения ($C_п$ – процент карбоксильных групп, вступивших в реакцию). Число гетероциклических фрагментов в производных декстрана определяли спектрофотометрическим методом (для калибровки использовали 2-метилбензимидазол).

Реакцию КМД с *о*-фенилендиамином проводили в 1-бутаноле при 120 °С и в 1-пропаноле при 100 °С. Полученный продукт с использованием 1-бутанола имел степень замещения менее 10%. Однако при ацилировании карбоксиметилальгиновой кислотой в тех же условиях выход составлял 21,3% [2]. Это можно объяснить деструкцией КМД. Поэтому реакцию вели в 1-пропаноле при 100 °С.

Была поставлена серия опытов для выявления оптимального времени протекания реакции, при которых выход бензимидазольного производного будет максимальный. Оказалось, что наибольшая степень замещения достигается за 8 часов (до 0,17 моль гетероцикла на моль монозвена полисахарида). Затем с увеличением времени реакции она уменьшается. Это можно также объяснить частичной деструкцией карбоксиметилдекстрана и отщеплением гетероцикла в связи с жесткими условиями реакции [3].

При исследовании влияния количества *о*-фенилендиамина на результаты реакции с КМД (таблица 1), оказалось, что наибольшая степень замещения достигается при соотношении компонентов 3 моль *о*-ФДА на 1 моль монозвена полисахарида (до 0,32 моль гетероцикла на моль монозвена полисахарида). Дальнейшее повышение количества нуклеофила не приводит к увеличению выхода, что может быть связано с пространственными препятствиями и уменьшением числа свободных карбоксильных групп.

Используя разные методы при количественном определении введенных групп, оказалось, что содержание бензимидазольного фрагмента, рассчитанное по содержанию азота в некоторых случаях выше, чем по УФ-спектрофотометрии (таблица 1). Это, вероятно, можно объяснить

тем, что в образцах есть очень небольшое количество промежуточного вещества – амида, которое сложно определить методом УФ-спектрофотометрии.

Таблица 1. – Влияние избытка *о*-фда на результаты его реакции с КМД ($C_{КМ}$ = 0,70; 1-пропанол; 8 часов; 100 °С)

Избыток *о*-ФДА, моль	*Сз*, моль/моль		$C_п$, % (УФ)
	С использованием реактива Несслера	УФ спектроскопия	
0,33	0,08	0,07	10,0
1	0,10	0,08	12,9
3	0,29	0,32	45,7
5	0,30	0,31	44,3

Таким образом, степень превращения карбоксиметильных групп в гетероцикл при ацилировании *о*-фенилендиамина карбоксиметилдекстраном зависит от соотношения реагентов. Причем максимум (45,7%) достигается с избытком *о*-ФДА 3:1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серебренникова Е.С., Давыдова В.Л., Гурина С.В., Иозеп А.А. Изучение антимикробной активности некоторых производных альгиновой кислоты. Проблемы медицинской микологии. 2013; 15 (№4): 60-62.

2. Беляева А.В., Кутькина Д.Н., Иозеп А.А. Синтез и анализ продуктов реакции карбоксиметилальгиновой кислоты и её производных с о-фенилендиамином. Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». 2018; 28-30.

3. Пащенко М.А., Косарева Д.Н., Иозеп А.А. Влияние времени на реакцию карбоксиметилдекстрана и его производных с о-фенилендиамином. Сборник материалов IX Всероссийской наусной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». 2019; 56-59.

АНАЛИЗ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ РИБОФЛАВИНА МЕТОДОМ МИЦЕЛЯРНОЙ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Петроченко А.А., Алексеева Г.М., Никитина Т.Г., Генералова Ю.Э.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Определение рибофлавина с помощью методики капиллярного электрофореза. Выделение преимуществ капиллярного электрофореза перед фармакопейными методами количественного определения.

Ключевые слова: *рибофлавин (витамин B_2), капиллярный электрофорез, мицеллярная электрокинетическая хроматография.*

Витамины являются необходимыми для организма человека. В медицине применяют однокомпонентные и многокомпонентные препараты. Для анализа такой группы препаратов используют фармакопейные методы такие как ВЭЖХ, спектрофотометрию, биологические методы. Данные методы имеют определенные недостатки, в частности, длительная и трудоемкая пробоподготовка. Альтернативным методом может стать капиллярный электрофорез (КЭ). Это физический метод анализа, основанный на миграции внутри капилляра заряженных частиц в растворе электролита под влиянием приложенного электрического поля [1]. Метод позволяет разделять сложные смеси веществ за сравнительно небольшое время. Разделение происходит в капилляре, который выдерживает очень большое число анализов без потери эффективности. Используется для анализа заряженных молекул. Однако, витамины являются нейтральными молекулами. И для анализа нейтральных молекул можно использовать одну из разновидностей капиллярного электрофореза – мицеллярную электрокинетическую хроматографию [1]. Она заключается в том, что разделение проводится в растворе электролита, содержащее поверхностно-активное вещество (ПАВ).

Экспериментальная часть

Витамин B_2 (рибофлавин) – водорастворимое биологически активное вещество, которое является коферментом многих жизненно важных окислительно-восстановительных ферментов [2]. Объектом исследования являлся препарат – «Цитофлавин».

Исследования проводили на приборе капиллярного электрофореза «Капель-103» с длиной кварцевого капилляра 600 мм. В качестве буферного раствора использован боратный буфер (pH=9.24). ПАВ – додецилсульфат натрия. Детектор – фотометрический (λ=254 нм).

На данном приборе не предусмотрено изменение длины волны, следовательно, для подтверждения возможности детектирования рибофлавина при λ = 254 нм предварительно был снят спектр поглощения стандартного раствора рибофлавина с концентрацией 0,00006 моль/л на спектрофотометре СФ-56 (рисунок 1).

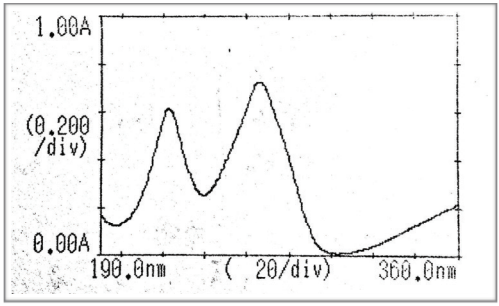


Рисунок 1. Спектр поглощения стандартного раствора рибофлавина

В ультрафиолетовой области спектра наблюдалось два максимума поглощения при длинах волн 223, 267 нм (рисунок 1). При λ=254 нм коэффициент молярного поглощения (***ε***) составляет 8533 л*моль$^{-1}$*см$^{-1}$, что доказывает возможность детектирования при данной длине волны с высокой чувствительностью [3]. Далее на приборе снята электрофореграмма стандартного образца рибофлавина (рисунок 2).

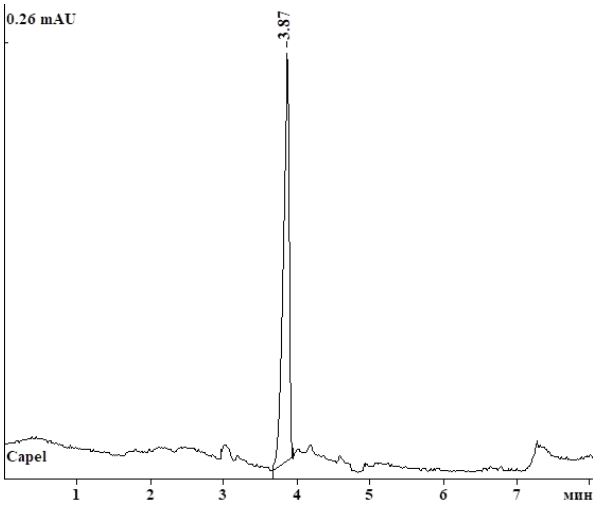


Рисунок 2. Электрофореграмма стандартного образца рибофлавина

Для того, чтобы подтвердить возможность количественного определения была проверена проверка линейной зависимости отклика детектора. Для проверки линейной зависимости отклика детектора от концентрации было приготовлено 5 растворов стандартного образца рибофлавина в диапазоне концентраций от 0,003 до 0,024 мг/мл, каждый из которых был трижды проанализирован в описанных выше условиях.

Экспериментальные данные для проверки линейности представлены в таблице 1 и на рисунке 3.

Таблица 1. – Зависимость площади пика от концентрации растворов

№ раствора	Содержание (мг/мл)	S_1 (mAu×c)	S_2 (mAu×c)	S_3 (mAu×c)	S среднее (mAu×c)
1	0,003	0,09	0,08	0,09	0,09
2	0,005	0,16	0,17	0,18	0,17
3	0,010	0,33	0,31	0,32	0,32
4	0,012	0,35	0,35	0,41	0,37
5	0,024	0,80	0,81	0,79	0,80

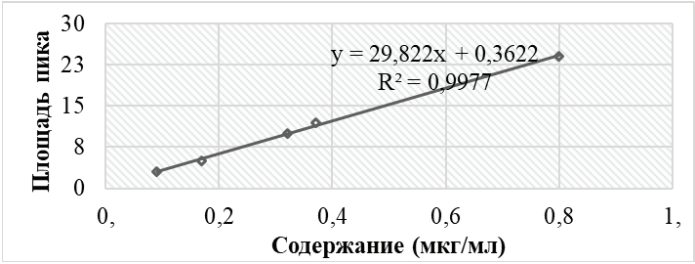


Рисунок 3. Градуировочная прямая стандартных растворов рибофлавина

Установлено, что значение коэффициента корреляции градуировочной прямой составляет R=0,998 (рисунок 3), что подтверждает линейную зависимость площади пика рибофлавина от его содержания [4]. Из этого следует, что капиллярный электрофорез возможно использовать для количественного определения рибофлавина.

На рисунке 4 представлена электрофореграмма, которая подтверждает разделение стандартных образцов веществ, входящих в состав препарата «Цитофлавин». Пики соответствуют инозину (t = 7,10), никотинамиду (t = 4,95), рибофлавину (t = 7,85), что показывает возможность определения рибофлавина в поливитаминных препаратах.

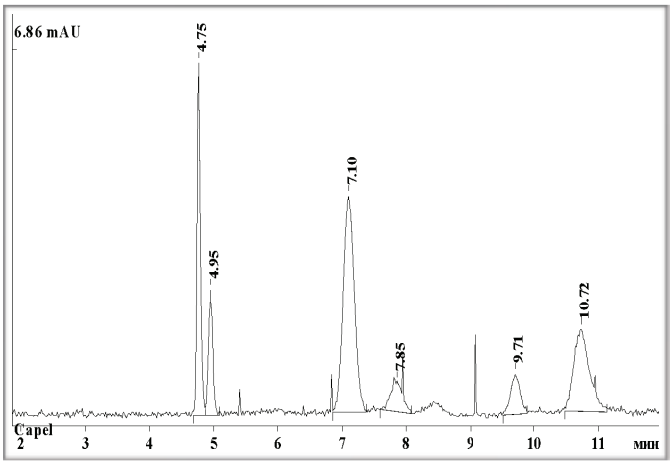


Рисунок 4. Модельная смесь для препарата «Цитофлавин»

Выводы

Проведённые исследования доказали возможность использования метода капиллярного электрофореза для количественного определения рибофлавина как в однокомпонентных препаратах, так и многокомпонентных препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. В 4-х т. Т.1. – Москва, 2018. – 7019 с.

2. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2-х томах / М. Д. Машковский. – М: «Новая волна», 2019. – С. 613-615.

3. Калинкин И. П. Новый справочник химика и технолога [Текст]: в 2-х ч. / И. П. Калинкин. – СПб.: АНО НПО «Мир и семья», 2002. – 964 с. – 2 ч.

4. Practical Capillary Electrophoresis / R. Weinberger. – 2nd Edition, – 2000. – 462 p.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ ЖЕНЬШЕНЯ НАСТОЯЩЕГО

Пивоварова Н.С., Шебитченко Т.С., Абросимова О.Н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлены перспективы использования растительного сырья, полученного фитобиотехнологическими методами, в технологии готовых лекарственных средств.

Ключевые слова: *женьшень настоящий, Panax ginseng, фитобиотехнология, готовые лекарственные формы.*

Снижение адаптационного потенциала жителей крупных мегаполисов, таких как Санкт-Петербург, напрямую связано с негативным воздействием окружающей среды (плохая экология, воздействие электромагнитного излучения, вредные привычки и т.д.). Поэтому разработка средств, повышающих адаптационные возможности организма к условиям его существования, является одной из приоритетных задач фитобиотехнологии. В традиционной восточной медицине широко применяются растения семейства Araliaceae, в частности женьшень настоящий (*Panax ginseng*) [1].

Согласно последним исследованиям, применение женьшеня эффективно при адаптации организма к стрессовым состояниям, для восстановления сил организма во время и после тяжелых заболеваний и осложнениях различного происхождения. Экстракты корня женьшеня стимулируют реакции противоопухолевого иммунитета, угнетают образование новых сосудов в опухолях, активируют гены, отвечающие за синтез антиоксидантных ферментов, тормозят перекисное окисление липидов, угнетают деление и вызывают апоптоз опухолевых клеток. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке реализуются различные препараты на основе женьшеня настоящего: настойки, твердые желатиновые капсулы; а также биологически активные добавки: соки, тоники, чаи, карамель и т.д. [2].

Женьшень настоящий на территории России является редким и охраняемым видом. Природные запасы женьшеня ограничены, а культивирование на плантациях связано с большими экономическими затратами: целебные и товароведческие качества корень женьшеня приобретает после 5-7 лет, при этом необходимо круглогодично создавать соответствующий микроклимат. После сбора для новых посадок требуется разработка

новых плантаций. Перспективным решением данной проблемы является метод биотехнологического выращивания культуры растительных тканей in vitro. Благодаря такому подходу реализуется бесперебойное получение стандартного экологически чистого сырья [3]. Также, следует отметить, что при правильном подборе компонентов питательной среды возможно получение высокопродуктивного штамма женьшеня настоящего.

Водные и спиртоводные извлечения из биомассы женьшеня настоящего могут стать основой для таких классических лекарственных форм, как настойки, сухие экстракты, капли, элексиры, гранулы и таблетки. Перспективными разработками можно считать такие лекарственные формы, как гель для приема внутрь, дентальные и буккальные пленки, назальные гель, спрей и эмульсионные капли, микрокапсулы для наполнения твёрдых капсул, жевательные конфеты на основе желатина, ородиспергируемые таблетки (комбинация с ибупрофеном) [4].

Использование биотехнологической культуры женьшеня настоящего открывает новые возможности для разработки фитокомпозиций на его основе. В перспективе использование фитокомпозиций в качестве функционального питания спортсменов для повышения физической выносливости и сокращения восстановительного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самылина И.А., Сорокина А.А., Пятигорская Н.В. Женьшень (*Panax ginseng* C.A. Mey). Фарматека, 2010; 16: 93-95.

2. Регистр БАД – Единый Электронный Справочник Биологически Активных Добавок. [Электронный источник]. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_16238.htm, 20.08.2019.

3. Пивоварова Н.С., Вовк Д.А., Шебитченко Т.С. Культивирование штамма женьшеня на питательных средах с фитоэкстрактами. IV Гаммермановские чтения: сборник научных трудов 30-31 января 2019г. – Москва : РУСАЙНС, 2018.

4. Слепян Л.И., Кириллова Н.В. , Каухова И.Е. Роль банков лекарственных растений в биотехнологии и фармации. *Междисциплинарный научный и прикладной журнал "Биосфера",*2012; 4(2): 142–149.

5. Пивоварова Н.С., Абросимова О.Н. Коллекция штаммов лекарственных растений Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии как основа фармацевтической фитобиотехнологии // Перспективы фитобиотехнологии для улучшения качества жизни на Севере сборник материалов III научно-практической конференции с международным участием и Научной школы по клеточной биотехнологии. – Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова Якутск, 2018. – С. 53-56.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СУБЪЕКТОВ НАЦИОНАЛЬНОГО ФАРМРЫНКА В СФЕРЕ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Похвалёный В.Н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

На основе действующей базы нормативно-правового регулирования сферы обращения ЛС изучена республиканская контрольно-разрешительная система обращения лекарственных средств и описаны действия субъектов фармацевтического рынка Республики Беларусь.

Ключевые слова: *лекарственные средства, фармацевтический рынок, субъекты регулирования.*

Лекарственные средства (ЛС) – вещества или комбинации нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для медицинской профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации пациентов. Помимо своей широкой распространенности ЛС обладают и рядом отличительных характеристик: социальная необходимость, длительность и высокозатратность разработки и регистрации, наукоемкость и т.п.. В связи с вышеперечисленными отличительными характеристиками необходимо государственное регулирование качества производимых и импортируемых ЛС.

Закон Республики Беларусь «О лекарственных средствах» [2] регламентирует порядок обращения с ЛС: разработку, доклинические и клинические испытания, экспертизу, государственную регистрация, производство, контроль качества, хранение, транспортировка, импорт и экспорт из Республики, отпуск, рекламу, а также применение и уничтожение.

С 1992 года Министерством здравоохранения Республики Беларусь осуществляет лицензирование фармацевтической деятельности, что стало важным шагом для защиты потребителя от недоброкачественных и фальсифицированных ЛС. На протяжении всего времени нормативно-правовая база претерпевала и претерпевает изменения. В настоящее время существующая система контроля качества и регулирования в процессе импорта и производства ЛС функционирует согласно закону Республики Беларусь «О лекарственных средствах» [2]. Государственный контроль при обращении ЛС, в соответствии с главами закона [2], осуществляется республиканскими органами власти путем лицензирования производства ЛС и фармацевтической деятельности, а также государственного надзора в сфере обращения ЛС.

Поскольку основной задачей контролирующих органов является недопущение производства и реализации ЛС, не отвечающих заданным требованиям и характеристикам, конечным потребителям, считается необходимым изучить и проанализировать существующую контрольно-разрешительную систему обращения ЛС в Республике Беларусь.

Материал и методы исследования.

На основе действующей базы нормативно-правового регулирования сферы обращения ЛС изучена республиканская контрольно-разрешительная система обращения ЛС и описаны действия субъектов фармацевтического рынка Республики Беларусь.

Результаты исследования и их обсуждение.

В целях формирования эффективной системы и структуры республиканских органов исполнительной власти Министерству здравоохранения переданы функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, обращения ЛС, обеспечения их качества и безопасности. Для обеспечения выполнения требований государственных нормативно-правовых актов и республиканских программ в сфере производства и обращения ЛС в структуру Министерства здравоохранения входит управление фармацевтической инспекции и организации лекарственного обеспечения, включающее в свой состав два отдела: отдел фармацевтической инспекции, отдел организации лекарственного обеспечения.

Основными задачами отдела фармацевтической инспекции являются:

Проведение государственной политики в области фармацевтической деятельности, организация контроля за соблюдением юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями законодательства Республики Беларусь в сфере обращения лекарственных средств, в т.ч. наркотических средств и психотропных веществ; сертификация фармацевтических предприятий на соответствие требованиям Надлежащей производственной практики (GMP)[1];

Определение основных направлений развития и совершенствования государственного надзора и контроля в сфере обращения лекарственных средств и оборота наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров в Республике Беларусь, стандартизации и контроля качества лекарственных средств; разработка проектов нормативных правовых и технических проектов нормативных правовых актов в сфере обращения лекарственных средств; проведение работы по присоединению к PIC/S

Для выполнения данных задач 15 октября 1997 года Министерством здравоохранения Республики Беларусь было принято решение о создании государственного предприятия «Республиканский центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (приказ № 250 от 15.10.1997 г.).

Целью деятельности Предприятия является проведение в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь, мероприятий по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных средств, фармацевтических субстанций, изделий медицинского назначения и медицинской техники путем проведения комплекса работ по подготовке и экспертизе документации (в том числе проведения инспекционной проверки производства лекарственных средств на соответствие требованиям ТКП [1]).

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» осуществляет:

комплекс работ по подготовке и экспертизе документации для:

государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств, фармацевтических субстанций, изделий медицинского назначения и медицинской техники ;

выдачи разрешений на ввоз ограниченных к перемещению через Государственную границу Республики Беларусь зарегистрированных и незарегистрированных лекарственных средств и (или) фармацевтических субстанций для проведения государственной регистрации (перерегистрации), внесение изменений в регистрационное досье, предназначенных для проведения доклинических исследований, клинических испытаний, использования в качестве выставочных образцов;

выдачи разрешений на ввоз и (или) вывоз ограниченных к перемещению через таможенную границу Республики Беларусь по основаниям неэкономического характера наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров;

согласование рекламы лекарственных средств, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, изделий медицинского назначения и медицинской техники, биологически активных добавок к пище.

оказание услуг по организации экспертизы документов для проведения клинических (биоэквивалентных) испытаний лекарственных средств (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.10.2008 № 168 "Об установлении норм времени на услуги по апробации методов анализа лекарственных средств, фармацевтических субстанций, по контролю за качеством лекарственных средств при назначении их клинических испытаний и по проверке качества зарегистрированных в Республике Беларусь лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь, оказываемые государственными организациями здравоохранения" (ред. от 15.12.2015 № 122));

прием, учет и оценку информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные средства (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.04.2015 № 48 "Об утверждении

Инструкции о порядке представления информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные средства");

комплекс работ по сертификации медицинской техники и изделий медицинского назначения;

контроль качества лекарственных средств (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 20 [3]);

иное в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

Центр в своем составе имеет лабораторию фармакопейного и фармацевтического анализа (ЛФФА), которая создана для обеспечения качества на этапе регистрации ЛС, а также Республиканскую контрольно-аналитическую лабораторию, обеспечивающую мониторинг качества на этапе допуска на рынок, а также арбитражный контроль качества по решению Министерства здравоохранения РБ.

К основным задачам отдела организации лекарственного обеспечения относятся:

Координация работы по обеспечению лекарственными средствами населения и организаций здравоохранения Республики Беларусь, организации взаимодействия с отечественной фармацевтической промышленностью в области производства и обеспечения лекарственными средствами населения и организаций здравоохранения Республики Беларусь.

Для выполнения этих задач было создано республиканское унитарное предприятие «Белфармация» (РУП «БелФармация»).

РУП «Белфармация» осуществляют свою деятельность в соответствии с действующим законодательством, приказами и Постановлениями Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Уставом. Устав РУП «Белфармация» утвержден приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 128 от 29.05.2000 г., зарегистрирован Мингорисполкомом 14.06.2000 г., № 657, ЕГР № 1003642370.

УП «Белфармация» сегодня – это динамично развивающееся предприятие, включающее 216 аптек, 18 из которых работают круглосуточно, аптечный склад, контрольно-аналитическую лабораторию, информационно-фармацевтический центр.

Целью деятельности является:

- своевременное и наиболее полное удовлетворение потребностей населения, организаций здравоохранения (ОЗ) и иных учреждений в лекарственных и диагностических средствах, изделиях медицинского назначения (ИМН), предметах детского обихода, биологически активных добавках к пище, средствах личной гигиены, средствах для дезинфекции и дезинсекции, изделиях медицинской техники;

- обеспечения контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения;

- информационно-справочное обслуживание населения, организаций здравоохранения.

В соответствии с концепцией управления качеством, субъекты обращения ЛС, независимо от форм собственности и организационно-правовых форм, должны осуществлять мероприятия, предупреждающие выпуск некачественно продукции.

В целях разработки, внедрения, функционирования и постоянного улучшения системы управления качеством в субъектах обращения ЛС, осуществляющих производство, оптовую и розничную реализацию ЛС, надлежит формировать соответствующую организационную структуру, которая в обязательном порядке включает руководителя предприятия (начальника производства) и уполномоченного по качеству. Термин «уполномоченное лицо», его функции и обязанности в сфере производства и обращения лекарственных средств введены законом Республики Беларусь «О лекарственных средствах» [2], указом президента Республики Беларусь «О лицензировании отдельных видов деятельности» [5], ТКП 030-2017[1]. Таким образом, впервые в истории фармпроизводства Республики Беларусь определено должностное лицо, несущее персональную ответственность за принятие окончательного решения о выпуске на фармацевтический рынок серии лекарственного средства, что явилось важным шагом на пути развития и становления законодательной базы Республики Беларусь и в сфере производства и оборота ЛС.

На основе анализа нормативно-правовых актов управление качеством производства и оборота ЛС на республиканском уровне можно описать как непрерывное взаимодействие структурных элементов: субъектов управления, средств и механизмов контроля.

Выводы.

Проведенное исследование позволило установить, что существующая республиканская система управления качеством обращения ЛС – это управляющая система, направляющая и контролирующая деятельность субъектов фармрынка, связанную с качеством ЛС.

При этом субъектами управления являются различные органы управления и организации, функционирующие на различных уровнях воздействия на качество ЛС и реализующие функции контроля качества в соответствии с действующим законодательством.

В целях обеспечения верховенства закона, единства и укрепления законности, защиты прав и свобод человека и гражданина, а также охраняемых законом интересов обществ и государства прокуратура и комитет государственного контроля Республики Беларусь осуществляет надзор за соблюдением прав и свобод человека и гражданина, а также за исполнением законов законодательными и исполнительными органами власти региональных и местных уровней власти.

Важно, чтобы все производители и контролирующие органы помнили: СОВЕСТЬ – лучший контролер.

ЛИТЕРАТУРА

1. ТКП-030-2017 «Надлежащая производственная практика»;

2. Закон Республики Беларусь №386-3 от 29 июня 2016 года «О лекарственных средствах»

3. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.03.2010 № 20 «Об утверждении Инструкции о порядке и условиях проведения контроля качества, зарегистрированных в Республике Беларусь лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь»;

4. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.10.2008 № 168 «Об установлении норм времени на услуги по апробации методов анализа лекарственных средств, фармацевтических субстанций, по контролю за качеством лекарственных средств при назначении их клинических испытаний и по проверке качества зарегистрированных в Республике Беларусь лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь, оказываемые государственными организациями здравоохранения»

5. Указ президента Республики Беларусь № 450 от 1 сентября 2010 г. «О лицензировании отдельных видов деятельности»

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА БИОСИНТЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МИКРОМИЦЕТА *ASPERGILLUS ORYZAE*

Прасолова В.Н., Топкова О.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В ходе исследования оптимизирован состав питательной среды для культивирования продуцента *Aspergillus oryzae*. Использование оптимизированной питательной среды позволило увеличить ферментативную активность кислой протеазы и α-амилазы. Добавление в питательную среду индуктора биосинтеза липаз – подсолнечного и виноградного масел приводит к увеличению липолитической активности в 6-7 раз.

Ключевые слова: *продуцент, кислая протеаза, α-амилаза, липаза, индуктор, ферментативная активность.*

В последнее время ферментные препараты имеют высокий спрос, при этом всё большее применение находят ферменты микробного происхождения. Биосинтез таких ферментов выгоднее с экономической и технологической стороны, чем их получение из растительного или животного сырья. Среди синтезируемых микромицетом *Aspergillus oryzae* ферментов особый интерес представляют α-амилазы, липазы и кислые протеазы.

Объект исследования – культура микромицета *Aspergillus oryzae* штамм 55. При микроскопическом исследовании грибы рода *Aspergillus* состоят из ветвящегося септированного мицелия. На средах Сабуро или сусло-агаре вырастают белые пушистые колонии с желтовато-зеленой окраской. Хранение культуры проводили в холодильнике на сусло-агаре при температуре $+(4\pm2)^0$C. Исходная питательная среда (ПС) для культивирования имеет следующий состав: глюкоза – 3%, крахмал – 3 %, кукурузный экстракт – 3 %, соевая мука – 2 %, $(NH_4)_2SO_4$ – 0,2 %, $CaCO_3$ – 0,3 %, pH среды до стерилизации – 5,0–5,5. Культивирование продуцента проводили глубинным способом в колбах Эрленмейера объемом 750 мл при непрерывном перемешивании на качалке со скоростью вращения 220 об/мин при температуре $(27\pm1)^o$C продолжительностью 72 часа. Посевным материалом служила суспензия спор культуры гриба, выросшая в пробирке на скошенном сусло-агаре. По окончании процесса культивирования определяли ферментативную активность кислой протеазы модифицированным методом Ансона, α-амилазу по ГОСТ Р 54330-2011. Липолитическую активность определяли титриметрически по количеству жирных кислот, которые образуются в результате гидролиза субстрата под действием липаз в нативном растворе [2, 3]. Оптимизацию состава питательной среды проводили с применением методов математического планирования эксперимента.

В результате проведенных экспериментов показана возможность замены крахмала на пшеничные отруби. Их использование в концентрации 5 % в ПС способствует увеличению выхода кислой протеазы более, чем в 2 раза, а амилазы на (60±5) % (рисунок 1).

Наличие в питательной среде KH_2PO_4 в концентрации 1% положительно влияет на биосинтез комплекса ферментов, увеличивая их количество на 30-50 % по сравнению с результатами, полученными на исходной ПС (рисунок 2).

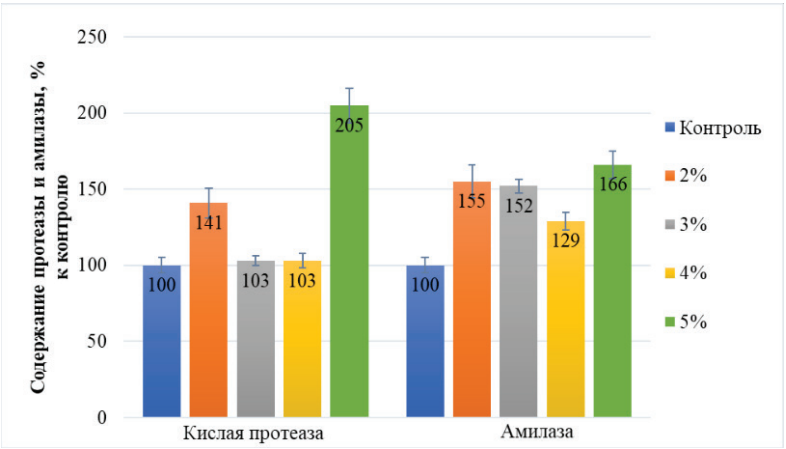


Рисунок 1. Зависимость биосинтеза комплекса ферментов от количества пшеничных отрубей в ПС

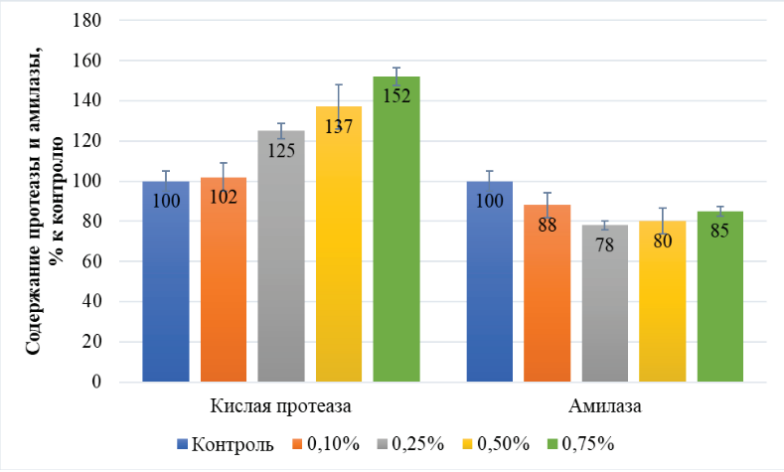


Рисунок 2. Зависимость биосинтеза ферментов от количества KH_2PO_4 в ПС

Оптимизированная питательная среда (ОПС) для культивирования *Aspergillus oryzae* штамм 55 имеет следующий состав (в весо-объемных %): глюкоза – 1, пшеничные отруби – 2, калия фосфат двузамещенный – 1,5, кукурузный экстракт – 3, соевая мука – 2, $(NH_4)_2SO_4$ – 0,2, $CaCO_3$ – 0,3, $FeSO_4$ – 0,0025, $MgSO_4$ – 0,15.

Для увеличения биосинтеза липазы продуцентом проведены исследования по добавлению в ОПС столовых растительных масел в различных концентрациях (рисунок 3).

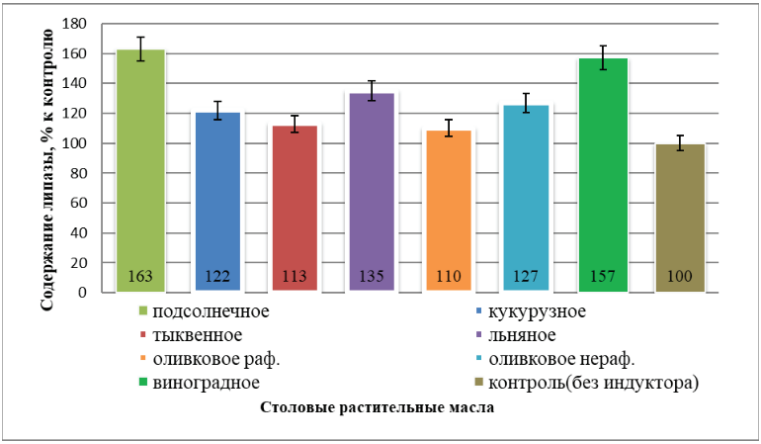


Рисунок 3. Зависимость биосинтеза липазы от наличия в ОПС различных столовых растительных масел (концентрация каждого масла в среде – 2%)

При добавлении подсолнечного и виноградного масел в концентрации 2% активность липазы увеличивается в 6-7 раз по сравнению с контролем (рисунок 4).

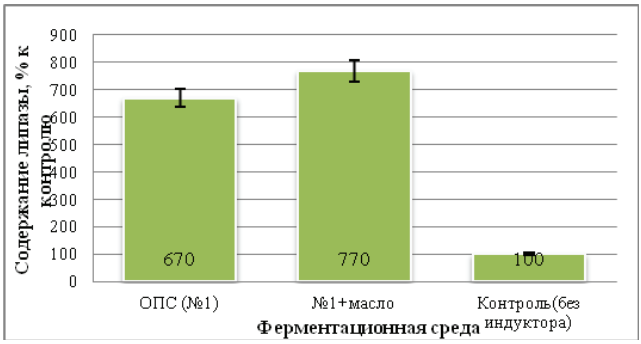


Рисунок 4. Зависимость биосинтеза липазы от наличия в ОПС подсолнечного и виноградного масел (концентрация каждого масла в среде – 2%)

Исследование состава масел по количеству жирных кислот показало, что подсолнечное и виноградное масла содержат в своем составе большее количество линолевой кислоты – 60 г и 58 г на 100 граммов масла со-

ответственно. Можно предположить, что микромицет *Aspergillus oryzae* шт. 55 имеет специфичность по субстрату именно к жирным кислотам с двумя ненасыщенными связями в своей структуре

Полученные экспериментальные данные далее могут быть использованы для разработки биотехнологии получения лечебных ферментных препаратов [4].

Выводы. Показана возможность замены крахмала на пшеничные отруби. Установлено, что наличие в питательной среде фосфатов и сульфатов благоприятно влияет на биосинтез комплекса ферментов. Установлено, что подсолнечное и виноградное масла являются наилучшими индукторами для биосинтеза липазы и приводят к увеличению липолитической активности в 6-7 раз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева И.М., Кривова А.Ю. Технология ферментных препаратов. М.: Изд. «Элеватор»; 2010: 168.

2. ГОСТ Р 54330-2011. Ферментные препараты для пищевой промышленности. Методы определения амилолитической активности.

3. Дженсон Р. Липолитические ферменты. М.: Издательство Мир; 1978: 396.

4. Кучма, И.Ю. Ферментные препараты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Провизор. 2009; 7: 4-8.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОШИБКИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ И ОТПУСКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пухакайнен Ю.А., Тугсбилэг У.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изучены зарубежные и российские исследования причин профессиональных ошибок фармацевтических работников, приведших к небезопасному использованию лекарственных средств.

Ключевые слова: *профессиональные ошибки, фармацевтическая помощь, лекарственные средства.*

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения и Международная фармацевтическая федерация активно работают над темой

безопасности пациента при получении им медицинской и фармацевтической помощи [1]. Развитие подходов к безопасному использованию лекарственных средств требует совершенствования системы здравоохранения и снижению неравенства через разработку практики рационального использования препаратов. В основе разрабатываемых подходов лежит концепция фармацевтической помощи, предложенная Хеплером и Стрендом в 1989 году (рис. 1). В частности, фокус приходится на вовлечение пациента в реализацию терапевтического плана, мониторинг и мультидисциплинарное сотрудничество профессионалов здравоохранения при осуществлении лекарственной терапии [2].



Рисунок 1. Концепция фармацевтической опеки (C.D. Hepler, L.M. Strand, 1989)

Часто преимущества фармакотерапии не могут быть достигнуты, что связано с нерациональным использованием лекарственных средств:

– нерациональное назначение;
– неправильный отпуск;
– отсутствие комплаентности у пациента;
– отсутствие мониторинга;
– идиосинкразия пациента;
– недостаток фармацевтической осведомленности пациентов.

Доступная научной общественности статистика профессиональных ошибок фармакотерапии ведется в Великобритании. Регистрация ошибок осуществляется в системе National Reporting and Learning System (NRLS) [3].

Так, по данным Cousins et al, 2012, в период с 2005 по 2010 гг. было зарегистрировано 526186 ошибок в лекарственной терапии, что составило 10% от всего количества зарегистрированных случаев нарушений безопасности пациентов. 75% – в госпитальной фармации, 8,5% – в аптеках, обслуживающих население. 16% привели к острым проблемам здоровья, 0,9% – к нанесению тяжкого вреда. Несвоевременный приём лекарства и неправильное назначение составили 50% и 18% ошибок соответственно. 15% – неправильная дозировка отпущенного препарата. Неправильное применение 13 наименований лекарственных средств привело к возникновению 377 (46%) ошибок, повлекших наступление смерти или тяжкого вреда здоровью пациента [3].

Нерациональное назначение ЛС – рассмотрим отдельно ошибки в назначениях в госпитальном и амбулаторном секторах.

Исследование в детских больницах и больницах для взрослых, охватившее период в 22 года (1985-2007) было проведено Lewis at al., 2009. Ошибки встречались при назначении антибиотиков, в требованиях для взрослых (18% по сравнению с 4% в детских госпиталях). Некорректная дозировка – наиболее часто встречающаяся ошибка [3].

Исследование, проведенное Avery, Barber et al, 2012 касалось вопросов ошибок назначений в амбулаторной практике. Каждому 8 пациенту лекарственное средство было назначено с ошибкой, и каждый 20 препарат был выписан неверно. Применение одного из 550 медикаментов приводило к тяжелому вреду здоровью. Факторами, увеличивающими риск неправильного назначения, явились: мужской пол, возраст до 15 лет или старше 64 лет, количество выписанных за один раз препаратов, фармакотерапевтические группы – для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, онкологии, иммуносупрессии, болезней опорно-двигательного аппарата. При этом неверные решения не были связаны ни с квалификацией врача, ни с тем было ли заболевание острым или хроническим [3].

Исследования, проведенные с целью выявления ошибок в отпуске лекарственных средств, были проведены James et al., 2009. Период: 1966-2008 гг. Страны изучения: Австралия, Бразилия, Испания и США. Наиболее распространенной ошибкой при отпуске оказался отпуск неправильного наименования лекарственного средства. Далее в зависимости от частоты встречаемости: отпуск препарата в неправильной дозировке, лекарственной форме, маркировка препарата с неверной инструкцией по применению. Причинами ошибок явились: «look-alike, sound-alike» эффект («выглядит похоже, звучит похоже»), нехватка персонала, сбои в программном обеспечении. Также свою лепту внесли рабочая перегрузка, прерывания в работе, недостаточное освещение. При этом встречаемость ошибок оказалась сопоставимой для больничных и городских аптек: 0,01-2,7% и 0,02-3,32% соответственно [3].

Сравнивая результаты исследований, можно сделать вывод, что ошибки в отпуске встречаются значительно реже, чем при назначении.

Низкая комплаентность пациентов к лекарственной терапии, назначенной врачом выявлена Haynes et al, 2008. Точное следование предписаниям врача характерно лишь для 50% населения. С ростом числа препаратов, применяемых в амбулаторной практике, возрастает и необходимость обучения пациентов ответственному отношению к приёму препаратов, соблюдению частоты приёма и дозировки [3].

В России исследование по изучению факторов, влияющих на фармацевтическую безопасность при отпуске лекарственных препаратов, провел Аносов И.С.

Проведенное им анкетирование показало следующее распределение неверных решений при отпуске препаратов:

– ошибка, связанная с названием/номенклатурой препарата (34,4%);

– случайный отпуск неправильного лекарственного средства (22,1%);

– отпуск лекарственного средства для детей взрослому пациенту и наоборот (15,3%);

– ошибка в расчете дозы, концентрации препарата (10,4%);

– ошибка при замене препарата на терапевтический аналог (9,8%);

– неверная рекомендация и отпуск препарата не по показанию (8,0%) [4].

К основным факторам, способствующим возникновению ошибок у работников аптек, можно отнести отсутствие должной подготовки, неточность работы врачей при назначении лекарственных препаратов, невнимательность, усталость, конфликтные ситуации на рабочем месте.

Изучение зарубежных и российских исследований показало актуальность вопроса безопасности пациентов при лекарственной терапии. Отечественные специалисты могут извлечь определенную практическую

пользу из опыта зарубежных фармацевтов [5]. Ошибки фармацевтических и медицинских работников должны быть тщательно изучены для предупреждения возможности их повторения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безопасность пациентов – Электрон. данные, 2019 – Режим доступа: www.who.int/patientsafety (Дата обращения 18.10.2019)

2. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am. J. Pharm. Educ., 1989; 53: 7-15.

3. Dr S. Keitel Pharmaceutical Care – Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System Электрон. данные, 2019 – Режим доступа: www.edqm.eu (Дата обращения 18.10.2019)

4. Аносов, И.С. Изучение факторов, влияющих на фармацевтическую безопасность при отпуске лекарственных препаратов. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина, 2013: 6: 10-13.

5. Наркевич И.А., Умаров С.З., Наркевич К.И. Некоторые аспекты развития госпитальной фармации за рубежом. Фармация, 2016; 65. (4): 11-14.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА СОРБЦИИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

Пятиизбянцев Т.А., Красовицкая И.А., Котова Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье рассмотрены возможности использования модифицированных сорбентов с целью усовершенствования существующей сорбционной технологии получения кокарбоксилазы.

Ключевые слова: *кокарбоксилаза, кофермент, сорбционный метод, модифицированный сорбент.*

Кокарбоксилаза – органическое гетероциклическое соединение (рисунок 1), тиаминсодержащий кофермент. В соединении с белком и ионами магния входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α-кетокислот (например, в превращении пировиноградной кислоты в ацетилкофермент А). Метаболическое вещество, улучшающее процессы метаболизма тканей и их энергообеспечение. Карбоксилазу назначают в комплексной терапии печеночной и почечной недостаточности, диабетической прекомы и комы,

диабетического кетоацидоза, хронической сердечно-сосудистой недостаточности и нарушениях сердечного ритма, периферических невритах [1].

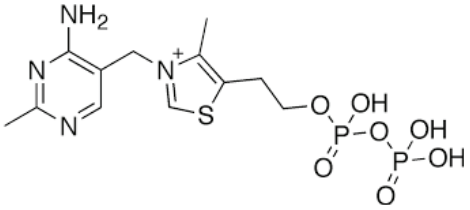


Рисунок 1. Структурная формула кокарбоксилазы (тиаминпирофосфата, тиаминдифосфата)

Существуют традиционная и современная (модифицированная) технологии производства кокарбоксилазы. Традиционная технология включает в себя: синтез смеси эфиров моно-, ди- и трифосфорных (ТМФ, ТДФ, ТТФ) путем фосфорилирования тиамина (витамина В1), разделение фосфорных эфиров осуществляют с использованием катионита КУ-23 в Н+-форме, полученный элюат упаривают и осветляют активированным углем, затем очищенную кокарбоксилазу (ТДФ) кристаллизуют и сушат [2,3]. Однако в мире существуют альтернативные способы получения ТДФ, отличающиеся используемыми сорбентами и условиями проведения процесса сорбции, – изменение факторов производства и есть – современная технология производства.

Сорбент, который используется в традиционной технологии (сульфокатионит КУ-23), не выпускается в промышленных масштабах и не доступен в России, поэтому актуальным является поиск других вариантов более доступных, эффективных и экономически выгодных сорбентов.

Из литературных источников известно, что в настоящее время за рубежом, используются сорбенты и их модификации для выделения ТДФ, не производимые в России. Одним из направлений является использование неионогенной адсорбирующей смолы, которая содержит по меньшей мере одно ненасыщенное циклическое азотное основание, и элюирование тиаминмонофосфата и тиаминдифосфата подходящим растворителем [4]. Благодаря использованию адсорбционных смол, содержащих ненасыщенные циклические азотные основания, фосфорная кислота, ТТФ и более высокие тиаминфосфаты, по существу – тетрафосфат, остаются на адсорбционной смоле и/или расщепляются до ТМФ, в то время как ТМФ и ТДФ элюируются. Таким образом, после удаления растворителя ТМФ и ТДФ получают в высокой степени чистоты с очень низкими потерями вещества.

Неионные адсорбционные смолы представляют собой синтетические пористые полимеры, которые нерастворимы в воде и органических рас-

творителях, где функциональные группы, в зависимости от типа и структуры полимера, могут иметь более или менее полярный характер. Эти смолы способны адсорбировать как анионы, катионы, так и незаряженные соединения. Предпочтительны те адсорбционные смолы, которые в связанном полимером виде содержат в качестве функциональных групп исходные структуры следующих гетероциклических оснований: пиррол, индол, пиридин, хинолин, изохинолин, акридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, хиноксалин, птеридин, пурин, пиразол, имидазол, тиазол или оксазол. Для осуществления процесса используют адсорбционные смолы, которые, по существу, состоят, например, из поливинилпиррола сшитого дивинилбензолом или метиленбисакриламидом. Известно, применения сочетания различных смол в одном сорбционном процессе.

В настоящее время существует возможность получения модифицированных сорбентов с изменением их поверхностной структуры (ионообменных смол, целлюлозы, поливинилхлоридных мембран и высокодисперсных кремнеземов) органическими растворителями для улучшения их сорбционных свойств [5]. Модифицированные сорбенты получают: после упаривания нанесенного на сорбент раствора реагента в легколетучем растворителе, в качестве растворителя использовали этанол, толуол или хлороформ; сорбцией реагента на поверхности носителя из водной или водно-органической среды, в динамических или в статических условиях. Гидрофобные комплексы элементов с органическими реагентами для извлечения на малополярных сорбентах получают несколькими способами. Такие комплексы получают путем выдерживания носителя в растворе поверхностно активного вещества в статических или динамических условиях с последующим его отделением. Также известно получение сорбентов путем двойной модификации (в статических или динамических условиях) комплексообразующими реагентами.

Полученные такими путями сорбенты приобретают: гетероатомы (Si, N) в матрицах сорбентов, функциональные группы в поверхностном слое (-NH2, -COOH, -OH, -C=O, остатки фосфоновых кислот) или же введение в поверхностный слой носителя функциональных групп (-COOH, -COC1, -NH2, -N=N-, -NCO), тем самым получая улучшенную сорбционную способность, избирательность и механическую и химическую устойчивость.

Поэтому целью последующих исследований является, получение модифицированных форм сорбентов, изучение возможности замены существующей технологии промышленного производства кофермента кокарбоксилазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник лекарственных препаратов для медицинских работников. – Электронный справочник. – Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/kokarboksilaza_12028/

2. Пат. 2041229 Российская Федерация, МПК C07F9/09, C07F9/6558. Способ получения фосфорных эфиров тиамина/ Поляченко В.М., Юркевич А.М., Махкамов Х.М., Леонтьева Л.И., Ядгаров Э.Г.; заявитель и патентообладатель Научно-производственное объединение «Витамины». – заявлено 30.09.92; опубликовано 09.08.95.

3. Березовский В.М., Колтунова В. И., Пекель Н. Д., Шлимович Е.А. Синтез кокарбоксилазы. – ЖОХ, 1963.

4. United States Patent № US6596865 PCT / EP99 / 08822, WO00 / 35927. Method of purifying thiamine phosphates/ Krummradt Holger, Beschmann Klaus, Wartenberg Frank-Hardi, Diekmann Horst.

5. Пьянова, Л.Г. Разработка и фармакотоксикологическая оценка модифицированных биологически активными веществами сорбентов ветеринарного назначения на основе нанодисперсного углерода дис. … канд. док. биол. наук: 03.01.06 / Пьянова Лидия Георгиевна. – Омск, 2016. – 115 с.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ

Романова Д.А., Красовицкая И.А., Котова Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрено применение метода определения пирогенности лекарственных препаратов с помощью ЛАЛ-теста. Изучены подходы к применению стандартов эндотоксина в процессе проведения ЛАЛ-теста.

Ключевые слова: *эндотоксины, эталонный стандарт эндотоксина, LAL: Limulus Amebocyte Lysate.*

В настоящее время стерильные лекарственные препараты для парентерального введения кроме контроля на стерильность, должны проходить контроль на наличие пирогенов. Его же должны проходить и источники пирогенов (вода для инъекций, фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества и т.д.). Несмотря на то, что пирогенную реакцию способны вызывать вещества самой разной природы (грамотрицательные бактерии и их токсины, грамположительные бактерии и их токсины, вирусы и продукты их жизнедеятельности, стероиды и пр.), в области контроля качества лекарственных средств практическое значение имеют бактериальные эндотоксины, которые являются основными структурными компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий (рис. 1). **Эндотоксины, или липополисахариды (ЛПС), устойчивы к физическим и химиче-**

ским воздействиям, так как по своему физиологическому назначению обеспечивают высокую стабильность бактерий во внешней среде и в условиях организма [1].

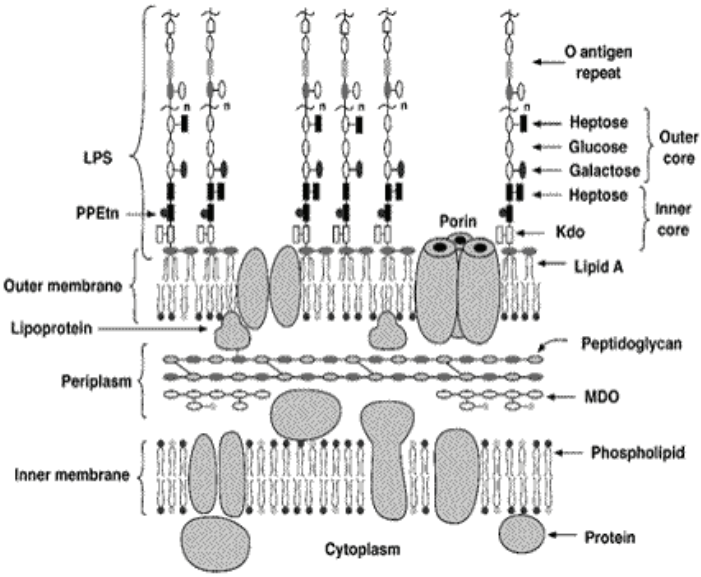


Рисунок 1. Молекулярная модель внутренней и внешней мембран из *E. coli* K-12
Формы: овалы и прямоугольники представляют сахарные остатки,
круги – полярный рабочие группы различных липидов.
Сокращения: PPEtn (ethanolamine pyrophosphate); LPS (lipopolysaccharide);
Kdo (2-keto-3-deoxyoctonic acid)

Бактериальные эндотоксины состоят из гидрофильного полисахаридного остатка, который соединен ковалентной связью с гидрофобным липидным остатком (рис. 2). Липосахариды большинства видов бактерий состоят из трех основных блоков: блок О-антигена (O-antigen region), олигосахарид сердцевины (core oligosaccharide), липид А (lipid A).

О-антиген в основном состоит из последовательности одинаковых олигосахаридов (от трех до восьми моносахаридов каждый), определяющих видовую специфичность и серологическую особенность соответствующей бактерии. Олигосахарид сердцевины имеет консервативную структуру с внутренней областью 3-дезокси-D-манно-2-октулосоновой кислота (KDO) – гептоза и внешней области состоящей из гексоз. Так, например, среди видов E.coli известно пять разных типов сердцевинной области. Липид А является самой консервативной частью эндотоксина и

отвечает за большинство биологических свойств эндотоксина, в том числе, за его биологическую токсичность **[2].**

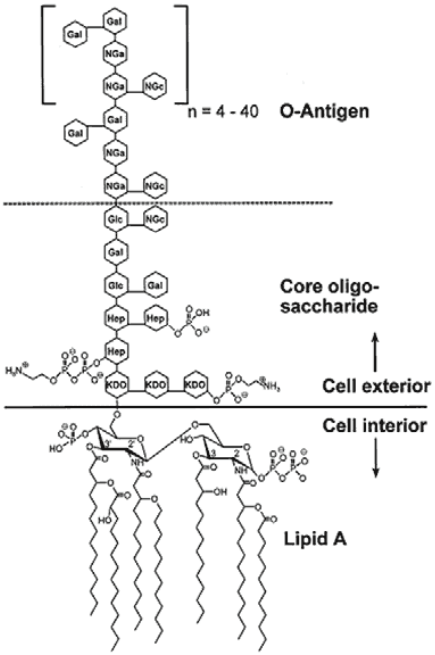


Рисунок 2. Химическая структура эндотоксина из *E. coli*
(Hep) L-glycerol-D-manno-heptose; (Gal) galactose; (Glc) glucose; (KDO) 2-keto-3-deoxyoctonic acid; (NGa) N-acetylgalactosamine; (NGc) N-acetyl-glucosamine

Наиболее надежным и перспективным способом определения пирогенности лекарственных препаратов в настоящее время является ЛАЛ-тест (LAL: Limulus Amebocyte Lysate). В основе этого теста лежит способность лизата амебоцитов мечехвоста специфически реагировать с эндотоксинами. В результате реакции ЛПС и лизата происходит помутнение реакционной смеси или образование твердого геля, что служит индикатором присутствия эндотоксина. Существует разновидность метода с реактивом, меченным специальным красителем. Изменение цвета оценивают колориметрически, что позволяет судить о количественном содержании эндотоксина **[3].**

ЛАЛ-тест требует применение раствора сравнения. Для этих целей применяют два типа стандартов эндотоксина: международный стандарт эндотоксина (МС) и контрольный стандарт эндотоксина (КСЭ) **[4].**

МС представляет собой экстракт клеток E.coli 0113:H10, который был получен в 1994 году в Национальном Институте Биологически Стандартов и Контроля в Великобритании (NIBSC), и получил название EC-6 (IS-2, BRP-3) **[5].**

Калибровка КСЭ осуществляется по Международному стандарту и является вторичным по отношению к МС. Существует множество коммерческих препаратов, применяемых в качестве КСЕ, однако все они удовлетворяют ряду требований, а их активность определяется с помощью того ЛАЛ-реактива, с которым они применяются. Это связано с тем, что активность препаратов, поступающих на рынок от разных производителей, может существенно отличаться, так как она зависит от природы микроорганизма-продуцента, степени и способа его очистки, а также от свойств раствора, в котором он находится **[6].**

Таким образом, МС применяется для получение стандартизованных и воспроизводимых результатов, для валидации применяемых методов с помощью калибровки ЛАЛ-реактива и КСЭ эндотоксинов.

КСЭ, в свою очередь, используются при проведении рутинных анализов. Этот стандарт позволяет контролировать соблюдение всех правил при проведении анализа, а также убедиться в надлежащем качестве ЛАЛ-реактива, который может утрачивать чувствительность при хранении.

В настоящее время в качестве КСЭ используют препараты *E.coli* штаммов 0113:H10 и 055:B5. Для получения эндотоксинов применяется твердофазное культивирование, что сопряжено с рядом трудностей: длительность процесса, сложность очистки, малый выход целевого продукта.

На данный момент не существует собственного российского стандарта эндотоксина, КСЭ входит в состав коммерческих зарубежных наборов для ЛАЛ-теста, однако разработка более эффективного метода получения эндотоксинов смогла бы изменить существующий порядок вещей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галынкин, В.А., Фармацевтическая микробиология / В.А. Галынкин, В.И. Кочеровец, А.Э. Габидова; под ред. проф. В.А. Галынкина, В.И. Кочеровец. – М.: Арнебия, 2015 – 240 с.

2. Holst, O. Chemical structure of the core region of lipopolysaccharides. In: Endotoxin in health and disease / Brade, H., Morrison, D.C., Opal, S., Vogel, S. eds., Marcel Dekker Inc. New York, 1999.

3. Патент РФ № 2004135062/15, 24.06.2003. Способ идентификации и экстракции эндотоксина // Патент России № 2344425. 2006./ Шюц Михель (DE), Майер Роман (DE), Граллерт Хольгер (DE), Миллер Штефан (DE).

4. Государственная фармакопея XIV издания. – Том I. – 2018.

5. Poole S., Dawson P., Gaines R.E., Second international standard for endotoxin: calibration in an international collaborative study. / J. Endotoxin. Res. – 1997. – P. 161-171.

6. Guideline on validation of the Limulus amebocyte lysate test as an end-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products, and medical devices. / U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration. – 1987.

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НОВОГО ПРОДУЦЕНТА ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Савельева П.Д., Колодязная В.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

В составе диагностических систем для определения количества холестерина применяется фермент холестеролоксидаза. В России отсутствует собственное производство данного фермента. В настоящее время в лабораторных условиях проводится изучение и оптимизация условий культивирования продуцента холестеролоксидазы – рекомбинантного штамма *Streptomyces albus* с целью получения фермента с более высокой активностью.

Ключевые слова: *холестеролоксидаза, холестерин, культивирование, ферментативная активность, рекомбинантный штамм.*

Определение уровня холестерина в крови человека является необходимым условием диагностического обследования, которое позволяет понять общую картину состояния обмена жиров в организме, и вовремя принять меры по устранению серьезных заболеваний, связанных с повышенным уровнем холестерина в крови.

Атеросклероз сосудов головного мозга – это специфическое заболевание, при котором сосуды головы, снабжающие орган кислородом и питательными веществами, сужаются за счет отложения на их внутренней поверхности холестерина. Это заболевание развивается у каждого пятого жителя планеты и связано с нарушениями жирового обмена организма. Атеросклероз имеет множество клинических проявлений: головную боль и головокружение, нарушение процессов запоминания и концентрации внимания, зябкость и онемение конечностей, периодические боли в сердце.

Фермент холестеролоксидаза относится к классу оксидоредуктаз и участвует в окислении холестерина до холестенона [1]. На сегодняшний день

он имеет большое значение в диагностической медицине. Например, он применяется в составе диагностических тест-систем для определения содержания холестерина в сыворотке и плазме крови человека. Холестерол (холестерин) в нормированной концентрации у здорового человека представляет собой жироподобное вещество, жизненно необходимое организму. Но, избыточные его количества могут откладываться в стенках сосудов в виде бляшек, которые ограничивают движение крови по сосуду, а также делают сосуды более жесткими (атеросклероз), что значительно повышает риск заболеваний сердца (ишемической болезни, инфаркта) и инсульта.

На данный момент в России не налажено собственное производство для получения холестеролоксидазы. Российские фирмы, выпускающие диагностические системы закупают фермент у японской фирмы Toyobo. Активность холестеролоксидазы, выпускаемой данным производителем, составляет 12-15 ЕД/мл [2]. В связи с этим, становится актуальным вопрос о налаживании производства фермента в России, с активностью не ниже уровня зарубежного поставщика.

С целью получения фермента с высокой активностью, на кафедре биотехнологий СПХФУ проводилось изучение микробной культуры – продуцента холестеролоксидазы *Streptomyces lavendulae* (штамм ВКМА-840Д). Осуществлен подбор питательных субстратов для выращивания посевного материала и ферментации [3], выбор оптимальных условий культивирования данного микроорганизма для эффективного биосинтеза целевого фермента [4]. Также продуцент подвергался действию физических и химических мутагенов для получения фермента с повышенной активностью.

В результате проведенных работ добиться достаточной продуктивности и стабильности штамма *Streptomyces lavendulae* не удалось. Уровень активности фермента холестеролоксидазы при различных условиях культивирования варьировал от 1,0 до 2,0 ЕД/мл, что значительно меньше активности фермента у зарубежных аналогов.

По этой причине, для дальнейших исследований в данной области было принято решение о разработке рекомбинантных штаммов. В ранее проведенных исследованиях из культуры клеток *Streptomyces lavendulae* методом высаливания успешно провели выделение геномной ДНК, содержащей ген, отвечающий за синтез клеткой холестеролоксидазы. Фрагмент ДНК, кодирующий синтез холестеролоксидазы был амплифицирован методом ПЦР и клонирован в культуры клеток: *Escherichia coli*, *Streptomyces lividans* и *Streptomyces albus* J1074. Способность полученных штаммов синтезировать фермент была подтверждена методами электрофореза белка в полиакриламидном геле и оценкой ферментативной активности холестеролоксидазы.

В настоящее время выполняются изучение экспрессии гена холестеролоксидазы, наработка фермента, подбор условий культивирования рекомбинантных штаммов и разработка технологии выделения и очистки фермента.

На кафедре биотехнологии СПХФУ в лабораторных условиях проводятся исследования рекомбинантного штамма *Streptomyces albus* J1074. В качестве контроля во всех опытах используется исходный штамм *Streptomyces lavendulae.*

На первых этапах работ изучались условия выращивания посевного материала и проведения процесса ферментации, а также проводилось измерение активности синтезируемого фермента. В качестве питательных субстратов использовались питательные среды, на которых обычно выращивается *S. lavendulae.* Определение активности фермента проводится по традиционно используемому на кафедре биотехнологии методу Ричмонда. В основе ферментативного анализа лежит катализ холестеролоксидазой реакции окисления холестерина с образованием холестенона. Измерение накопления продукта окисления холестерина (холестенона) производят по увеличению поглощения света при длине волны 240 нм.

Выращивание посевного материала для обоих продуцентов проводили в течение одних суток, пересевали одинаковое количество посевного материала в ферментационную среду и проводили культивирование в течение 22 часов, что является оптимальным для *S. lavendulae.*

Опыты показали, что при таких условиях культура *S. albus* набирает небольшое количество биомассы и синтезирует фермент со значением активности, отличным от *S. lavendulae*. Уровень активности в мицелии по сравнению с контрольным вариантом был ниже и составлял порядка 4% от уровня активности исходного штамма. В тоже время уровень активности фермента в нативном растворе был примерно в 4 раза выше контрольного значения.

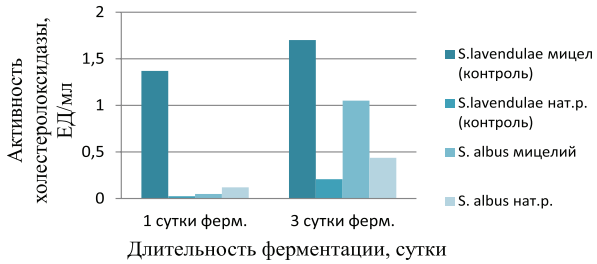


Рисунок 1. Зависимость уровня активности холестеролоксидазы от длительности ферментации

В последующих экспериментах варьировали время выращивания посевного материала и время проведения процесса ферментации культуры *S. albus*, оставляя в качестве контроля данные о накоплении фермента холестеролоксидазы культурой *S. lavendulae.* Посевной материал выращивали в течение одних суток, при этом ферментацию проводили в течение 1, 2 и 3 суток. Показано, что при увеличении времени ферментации уровень активности холестеролоксидазы в нативном растворе культуры *S. albus* увеличился до значений, в 2 раза превышающих контрольные. Результаты измерений представлены на рис.1.

Работы по оптимизации условий культивирования *Streptomyces albus* с целью увеличения эффективности процесса биосинтеза холестеролоксидазы продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Devi S., Kanwar S. Cholesterol Oxidase: Source, Properties and Applications. Insight Enzyme Res., 2017; 1(1): 1 – 7.

2. Японская компания Toyobo https://www.toyobo-global.com/

3. Колодязная В.А., Булдакова Т.В., Бугрова В.А., Яковлева Е.П. Инновационные подходы к оптимизации процесса биосинтеза холестеролоксидазы. Сб. мат-лов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 17 ноября 2014 – СПб.: Изд-во СПХФА, 2014. – с.395-399.

4. Найденова А.А. Регулируемая ферментация продуцента фермента холестеролоксидазы // Сб. материалов VI Всерос. научной конф. студ. и асп. с междунар. участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – С. 262-265.

ПОДГОТОВКА ПРОВЕДЕНИЯ САМОИНСПЕКЦИИ В РАМКАХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Салий А.О.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье приведен обзор процесса подготовки проведения самоинспекции в рамках фармацевтической системы качества на фармацевтическом предприятии.

Ключевые слова: *аудит, самоинспекция, фармацевтическая система качества (ФСК).*

Аудит – систематический, независимый и документированный процесс для получения объективного свидетельства и его объективной оценки для определения степени, с которой выполнены критерии аудита [1].

Аудит качества следует отличать от других видов проверки качества (таблица 1).

Таблица 1. – Виды проверок качества

Деятельность	Цель	Назначение
Аудит качества	Подтверждение соответствия функционирования ФСК установленным требованиям и устранение выявленных несоответствий	Обеспечение уверенности руководства в том, что функционирующая ФСК соответствует требованиям соответствующих международных стандартов, надлежащих практик (GxP) и способна обеспечить доверие потребителей и общества к ФСК (продукции, услуги)
Контроль качества	Предотвращение ухудшения качества объекта вследствие несоответствия его характеристик установленным требованиям	Обеспечение руководителей подразделений предприятия оперативной информацией о степени соответствия характеристик объекта установленным требованиям
Надзор за качеством, инспектирование	Предупреждение ухудшения качества объекта во времени	Обеспечение уверенности государства (в лице регуляторных органов, органов лицензирования) и руководства предприятия в том, что заданные или подтвержденные во время инспектирования требования к качеству объекта выполняются
Сертификация	Компетентное подтверждение того, что система управления качеством (продукция, услуга) соответствует установленным требованиям	Обеспечение доверия потребителей и общества к системе менеджмента качества (продукции, услуги) предприятия

Принципы аудита [2]: безупречность (соблюдение этических норм), объективное (честное) представление результатов, надлежащая профессиональная тщательность аудиторов, конфиденциальность, независимость, подход, основанный на доказательствах (проверяемый), риск-ориентированный подход.

При внедрении в фармацевтическую систему качества процедуры организации и проведения самоинспекции подразделений предприятия рекомендуется руководствоваться следующими нормативными документами, как основой информационной поддержки:

1. Правила надлежащей производственной практики (Приказ N916 от 14.06.2013).

2. Правила надлежащей производственной практики Евразийского Экономического Союза.

3. ISO 9001:2015 «Системы менеджмента качества. Требования»

4. ISO 19011:2018 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента».

Необходимо учитывать, что самоинспекция призвана не выявлять несоответствия и нарушения, а формировать конкретные предложения по оптимизации всего процесса производства. В связи с этим, основными задачами самоинспекции являются:

1. Осуществление контроля деятельности предприятия.

2. Выработка перечня рекомендации по оптимизации деятельности предприятия.

3. Осуществление повышения квалификации сотрудников в процессе проведения проверки в качестве элемента системы обучения.

Порядок организации и проведения самоинспекций разрабатывается и утверждается на каждом фармацевтическом предприятии самостоятельно. В целом, процесс подготовки самоинспекции на предприятии включает следующие этапы:

1. Составление программы самоинспекции.

Плановая самоинспекция проводится в подразделениях предприятия в соответствии с годовой программой самоинспекций, которая разрабатывается ответственным лицом в начале текущего года и согласовывается с уполномоченным лицом по качеству. При разработке программы необходимо учитывать степень важности проверяемых процессов, результатов проверок предыдущих периодов и важные изменения, произошедшие с момента последнего аудита.

2. Формирование аудиторской группы.

Количественный и качественный состав аудиторской группы определяется в соответствии с объектом, объемом и продолжительностью аудита. Причем лучшим условием считается проведение проверки несколькими аудиторами, так как командная работа предоставляет следующие преимущества:

− результаты проверки не являются мнением одного человека (объективность);

− в случае возникновения разногласий по результатам проверки аудиторы могут согласовать их между собой.

При этом аудитор несет ответственность за [3]: разъяснение требований аудита, своевременное выполнение графиков аудита, сообщение результатов наблюдений главному аудитору, поддержание в порядке и сохранности документов (записей), относящихся к аудиту, объективность собранных доказательств, немедленное информирование главного аудитора об обнаружении в ходе аудита значительных несоответствий.

При формировании аудиторской группы необходимо учитывать следующее:

− аудиторы не должны проверять те области, в которых работают лично (обеспечение объективности);

− аудиторы должны разбираться в проверяемых областях и процессах, а также владеть техникой проведения инспекции (обеспечение компетентности);

− аудитора целесообразно выбирать из подразделения, смежного с проверяемым (обеспечение улучшения взаимопонимания и контактов).

3. Уведомление об аудите.

4. Согласование дат, продолжительности и объема аудита.

Порядок уведомления об аудите, как и согласования дат, продолжительности и объема аудита прописывается в соответствующей внутренней нормативной документации предприятия и может различаться для отдельно взятых компаний.

Непосредственно перед проведением проверки какого-либо подразделения ответственным лицом разрабатывается план самоинспекции по установленной форме, который направляется на согласование:

− руководителю подразделения, подлежащего самоинспекции;

− аудиторам, входящим в состав аудиторской группы;

− сотруднику, ответственному за контроль проведения самоинспекции.

5. Предварительное анкетирование и запрос основной документации системы качества.

После согласования и утверждения плана самоинспекции руководитель аудиторской группы при необходимости запрашивает в проверяемом подразделении необходимую информацию, включая документы и записи, имеющие отношение к критериям проверки, а также распределяет обязанности между членами аудиторской группы.

Основными методами осуществления аудитором своей деятельности являются (таблица 2):

1. Наблюдение – констатация факта, сделанная в ходе аудита и основанная на объективном доказательстве.

2. Опрос – получение первичной информации об объекте аудита в виде ответов на вопросы (анкетирование/беседа).

3. Сбор доказательств – поиск неопровержимых доводов и фактов, подтверждающих истинность тезисов.

4. Анализ – изучение объекта аудита, последовательное рассмотрение какого-либо вопроса.

5. Оценивание – определение степени соответствия объекта аудита установленным требованиям.

Таблица 2. – Методы проведения аудита

Действия при проведении аудита	Метод аудита
Проверка наличия документов ФСК	Наблюдение (ознакомление, осмотр), доказательство
Проверка соответствия документов установленным требованиям	Анализ, доказательство
Проверка выполнения требований документов в практической деятельности	Опрос (беседа), анализ, доказательство
Фиксация выявленных несоответствий	Наблюдение (осмотр), анализ, доказательство, оценивание
Составление отчета	Анализ, оценивание

Процесс подготовки проведения самоинспекций на фармацевтическом предприятии является сложным, разносторонним, требующим особой тщательности и объективности процессом, но в то же самое время абсолютно необходимым в рамках фармацевтической системы качества.

Создание на предприятии действенной и эффективной системы проведения внутренних аудитов представляет собой для фармацевтических компаний в современных условиях одно из приоритетных направлений в рамках организации ФСК, так как развитие данного направления способствует ряду факторов:

− повышению степени уверенности в правильности функционирования всех подразделений и качестве выпускаемой продукции;

− повышению качества жизни населения путем улучшения качественных и количественных показателей выпускаемой продукции;

− укреплению репутации производителя на государственном и международном фармацевтическом рынке.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISO 9001:2015 «Системы менеджмента качества».

2. ISO 19011:2018 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента».

3. Проведение внутреннего аудита. Курс лекций [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://works.doklad.ru/view/J-tlNSGXnqg.html – (дата обращения: 27.06.2019).

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Симакова Е.К.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрены основные нормы права, регламентирующие требования к рекламе лекарственных препаратов, прежде всего, безрецептурных. Определены критерии формирования рекламы, выявлены проблемы трактовки норм права в применении изготовителями рекламы, указаны возможности использования дополнительных разъясняющих материалов, для преодоления этих противоречий.

Ключевые слова: *реклама, лекарственные средства, нормативно-правовое регулирование.*

Согласно Директивам ЕС 84/450/ЕС от 10 сентября 1984 года «О вводящей в заблуждение и сравнительной рекламе» реклама лекарственных средств должна способствовать более рациональному их применению, предоставлять объективную информацию и не преувеличивать их терапевтическую ценность. Основной целью любых правил, регулирующих производство, распределение и использование лекарственных препаратов, должна быть охрана здоровья населения [1]. Реклама лекарственных средств строго специфична и необходима, так как основной ее задачей является убеждение потребителя в надежности, качестве, доступности товара. Она должна обеспечить потребителя необходимой ему информацией, соответствовать действительности и не вводить его в заблуждение [2].

Российское законодательство, в частности Федеральный закон «О рекламе» включает как общие, так и специальные требования к рекламе лекарственных средств в Российской Федерации. Отметим, что значительное количество ограничений в сфере рекламы относится именно к фармацевтической отрасли и ее продукции.

Так, ст.5 указанного закона определяет, что в рекламе лекарственных средств недопустимы следующие общие положения:

1. Реклама не должна формировать негативное отношение к лицам, не пользующимся рекламируемыми товарами, или осуждать таких лиц;

2. В рекламе не допускается использование образов медицинских и фармацевтических работников, за исключением рекламы медицинских услуг, средств личной гигиены, в рекламе, потребителями которой являются исключительно медицинские и фармацевтические работники, в рекламе, распространяемой в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных ме-

роприятий, в рекламе, размещенной в печатных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников.

3. В рекламе не допустимо указание на то, что рекламируемый товар произведен с использованием тканей эмбриона человека;

4. В рекламе нельзя указывать на лечебные свойства, то есть положительное влияние на течение болезни, объекта рекламирования, за исключением такого указания в рекламе лекарственных средств, медицинских услуг, в том числе методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, медицинских изделий [3].

Реклама лекарственных средств, медицинских изделий и медицинских услуг, методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, методов народной медицины регламентируется дополнительно в ст.24, согласно которой указанная реклама не должна:

1) обращаться к несовершеннолетним;

2) содержать ссылки на конкретные случаи излечения от заболеваний, улучшения состояния здоровья человека в результате применения объекта рекламирования (кроме рекламы на соответствующих медицинских или фармацевтических мероприятиях);

3) содержать выражение благодарности физическими лицами в связи с использованием объекта рекламирования (кроме рекламы на соответствующих медицинских или фармацевтических мероприятиях);

4) создавать представление о преимуществах объекта рекламирования путем ссылки на факт проведения исследований, обязательных для государственной регистрации объекта рекламирования;

5) содержать утверждения или предположения о наличии у потребителей рекламы тех или иных заболеваний либо расстройств здоровья;

6) способствовать созданию у здорового человека впечатления о необходимости применения объекта рекламирования (не распространяется на рекламу лекарственных препаратов, применяемых для профилактики заболеваний);

7) создавать впечатление ненужности обращения к врачу;

8) гарантировать положительное действие объекта рекламирования, его безопасность, эффективность и отсутствие побочных действий;

9) представлять объект рекламирования в качестве биологически активной добавки и пищевой добавки или иного не являющегося лекарственным средством товара;

10) содержать утверждения о том, что безопасность и (или) эффективность объекта рекламирования гарантированы его естественным происхождением.

Однако данные формулировки являются формальными, общими, в связи с чем сложно предположить, что, например, регулирующий орган посчитает «создающим впечатление», или какие именно фразу «создают

впечатление», а какие допустимы. В связи с чем в практике Федеральной антимонопольной службы как органа, регулирующего процесс рекламы лекарственных средств большое количество решений о привлечении к ответственности фармацевтических компаний по вопросам нарушения закона «О рекламе».

В качестве примера можно рассмотреть определение ФАС о возбуждении дела № 3-24-38/00-08-17 по признакам нарушения законодательства Российской Федерации о рекламе в отношении АО "Санофи Россия" (реклама лекарственного препарата "Магне В6"). Видеоряд и аудиоряд рекламного ролика в совокупности создают впечатление того, что со стрессом необходимо бороться и принимать лекарственный препарат «Магне В6 Форте» даже в случае обычной усталости после работы. В рекламе показана женщина, у которой отсутствуют какие-либо проявления неблагополучия со здоровьем. Соответственно, в рекламе создается впечатление того, что здоровому человеку необходим прием лекарственного препарата «Магне В6 Форте» для борьбы со стрессом, в том числе, чтобы справиться с упадком сил, вызванным напряженным рабочим днем. Согласно пункту 6 части 1 статьи 24 Федерального закона «О рекламе» реклама лекарственных средств не должна способствовать созданию у здорового человека впечатления о необходимости применения объекта рекламирования. Следовательно, в рекламе лекарственного препарата «Магне В6 Форте» усматриваются признаки нарушения пункта 6 части 1 статьи 24 Федерального закона «О рекламе».

Аналогичных прецедентов в практике ФАС РФ достаточно, чтобы можно было сделать вывод о наличии проблемы в однозначности трактовки образов и рекламных текстов в рекламе лекарственных препаратов, что в итоге приводит к административному судопроизводству и многомиллионным штрафам с фармпроизводителей.

Для решения указанной проблемы и устранения разночтений ФАС совместно с Ассоциациями фармпроизводителей (АЕБ, AIPM, АРФП, СПФО, АКАР) 7 ноября 2018 г. выпустили документ, очертивший спорные аспекты, касающиеся рекламы безрецептурных препаратов: «Рекомендации по соблюдению законодательства о рекламе безрецептурных лекарственных средств». Основная цель подготовки Рекомендаций, заявленная авторами, – это формирование единообразной практики при подготовке рекламных материалов и рассмотрении случаев нарушения требований законодательства.

Рекомендации позволяют определить, какие сведения о характеристиках лекарственных препаратов будут считаться недостоверными, какие сравнения являются некорректными, какая информация является существенной и обязательна в рекламе, как и когда можно использовать обра-

зы медицинских и фармацевтических работников и т.д. Причем данная информация носит прикладной характер и детализируется вплоть до слов и словосочетаний, которые можно и нельзя использовать. Например, с помощью рекомендаций можно определить, что гарантия эффективности лекарственного препарата может формулироваться словами «лечит, способствует лечению, защищает, помогает (снимать, восстанавливать), оказывает, действует (на симптомы), борется, атакует», тогда как словосочетания «вылечит, устранит, снимет (боль, спазм), восстановит, станет легче, помогает (победить, уничтожить)» использовать нельзя.

Следует отметить, что данный документ несмотря на то, что не имеет силы нормативного правового акта, оказал существенное влияние на административную практику в работе ФАС по контролю за соблюдением законодательства о рекламе лекарственных препаратов, рекордно снизив количество нарушений законодательства в этой сфере. Это пример того, каким образом следует строить взаимодействие государства и бизнеса по вопросам соблюдения законодательства, направленный на формирование правового поля в сфере распространения лекарственных препаратов, который, как представляется, стоит максимально использовать и в других сферах правового регулирования экономической деятельности в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Директива ЕС 84/450/ЕС от 10 сентября 1984 года «О вводящей в заблуждение и сравнительной рекламе».

2. Ворошилина М.А. Особенности рекламы медицинских товаров и услуг. Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013; 2: 342.

3. Федеральный закон №38-ФЗ от 13.03.2006 г. «О рекламе» (ред. 01.05.2019) [Электронный ресурс] / http://www.consultant.ru/

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОНОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Скоробогатова А.И., Флисюк Е.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Приведен обзор и рассмотрены основные системы направленного транспорта на основе наноносителей, использующиеся для доставки ле-

карственных веществ в центральную нервную систему (ЦНС): липосомы, полимерные наночастицы, полимерные мицеллы.

Ключевые слова: *направленный транспорт, системы доставки лекарственных веществ, гематоэнцефалический барьер, наноносители, центральная нервная системы.*

Разработка лекарственных средств для лечения заболеваний ЦНС всегда была сложной задачей ввиду наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который является препятствием для большинства лекарственных веществ (ЛВ). ГЭБ состоит их плотно соединенных эпителиальных клеток и непроницаем для 98% малых и 100% больших молекул. Использование традиционных лекарственных форм (ЛФ), таких как таблетки, капсулы и др., не обеспечивает эффективного лечения заболеваний ЦНС и приводит к развитию побочных эффектов ввиду отсутствия направленного действия ЛВ. Наиболее перспективным способом увеличения доставки ЛВ в ЦНС, повышения эффективности и снижения токсичности терапии является разработка систем доставки ЛВ в ЦНС [1].

Системы доставки ЛВ (СДЛВ) – это инновационные ЛФ, которые обеспечивают целевую доставку оптимального количества ЛВ в конкретную клетку-мишень. СДЛВ повышают эффективность и специфичность лекарственной терапии, снижают токсичность лечения за счет направленной доставки ЛВ в очаг заболевания, что особенно важно при разработке ЛС для лечения заболеваний ЦНС.

В качестве носителей ЛВ для доставки в ЦНС в настоящее время активно изучаются наноносители. Наноносители – это твердые коллоидные частицы размером от 1 до 1000 нм, состоящие из макромолекулярных материалов, в которых активное вещество растворено, включено, инкапсулировано или присоединено и адсорбировано на поверхности. Основными перспективными наноносителями для доставки ЛВ в ЦНС являются липосомы, полимерные наночастицы, полимерные мицеллы [1].

Липосомы – это замкнутые сферические структуры, состоящие из одного или нескольких билипидных слоев, внутри которых находится полость, заполненная водой – гидрофильное ядро. В основном липосомы состоят из амфифильных фосфолипидов, свойства которых позволяют им самопроизвольно образовывать в водной среде бислойные мембраны.

Основными способами получения липосом являются следующие: конвекционный, звуковой методы, метод высокого давления, метод растворения и удаления детергента и метод испарения с обращением фаз. Размер и форма образующихся липосом зависит от многих факторов (кислотность среды, присутствие солей) [2,3].

Широкое применение липосом в качестве носителей обусловлено возможностью транспортировки практически любых ЛВ вне зависимости от их размера, полярности, химической природы (от низкомолекулярных соединений до белков и нуклеиновых кислот). Не менее важными достоинствами липосом является их биодеградируемость, биологическая совместимость, низкая активность в отношении антигенных, пирогенных, аллергических и токсических реакций, экономичность.

Немодифицированные липосомы после попадания в кровяное русло быстро опсонизируются и захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). Для предотвращения захвата и увеличения длительности циркуляции в крови поверхность липосом модифицируют путем сорбции или химического связывания с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Конъюгированные с ПЭГ липосомы не захватываются быстро клетками РЭС и дольше циркулируют в крови.

Для обеспечения целевой доставки липосом в ЦНС их поверхность модифицируют при помощи вектора, связывающимися с определенными детерминантами клеток и тканей. Конъюгация липосом с векторами делает их более узнаваемыми для клеток ГЭБ, на поверхности которых расположены рецепторы к трансферрину, лактоферрину, аполипопротеину Е (АпоЕ), инсулину, эпидермальному фактору роста. Использование трансеферрина, лактоферрина и антител к трансферриновым и лактоферриновым рецепторам в качестве вектора позволяет обеспечить направленную доставку ЛВ с помошью липосом в ЦНС.

В настоящий момент получены целевые липосомы преднизолона, доксорубицина, доцетаксела, сенктида, 5-фторурацила [2,3].

Полимерные наночастицы (НЧ) – это частицы, состоящие из биосовместимых и биоразлагаемых полимеров, обладающих низкой растворимостью в воде. В качестве таких полимеров наиболее часто используют синтетические полимеры: поли(бутил)цианоакрилат (ПБЦА), полимолочную кислоту (ПЛА), поли(лактид)-ко-гликолид (ПЛГА). НЧ из ПЛА и ПЛГА в основном получают методом эмульсификации-диффузии и преципитации, а НЧ из ПБЦА методом полимеризации эмульсии и нанопреципитации. Помимо синтетических полимеров для получения НЧ возможно использование альбуминов плазмы, хитозана, твердых липидов.

Полимерные НЧ обладают низкой токсичностью, биодеградируемостью, фармакотехнологической стабильностью, а также возможностью влиять на скорость выделения ЛВ. Для увеличения времени циркуляции в крови НЧ, подобно липосомам, модифицируют при помощи ПЭГ. Покрытие НЧ поверхностно-активными веществами (ПАВ), такими как Полисорбат 80, Полоксамер 188 также позволяет увеличить время циркуляции их в крови. Кроме этого, покрытие НЧ ПАВ повышает их захват

эндотелиальными клетками ГЭБ, что, возможно, обусловлено адсорбцией аполипопротеина Е или А-1 на поверхности НЧ, с последующим поглощением частиц эндотелиальными клетки головного мозга.

Включение молекул – векторов дополнительно повышает проникновение НЧ через ГЭБ в ЦНС. В качестве таких векторов для полимерных НЧ используются аполипопротеин Е и А, трансферрин или антитела к трансферриновому рецептору, лактоферрин или антитела к лактоферриновому рецепторы, инсулин и антитела к инсулину, проникающих в клетку пептидов. Учеными были получены НЧ для доставки в мозг гемцитабина, даларгина, метотрексата, лопирамида, доксорубицина и др [4].

Полимерные мицеллы в свою очередь представляют собой амфифильные системы, состоящие из блок-со-полимеров, гидрофобная часть которых обращена вовнутрь, а гидрофильная наружу, формируя сферическую структуру.

Преимуществами мицелл является их небольшой размер 10-60 нм, уникальное строение, биосовместимость, биодеградируемость, простота синтеза и высокая стабильность.

Ввиду маленького размера немодифицированные полимерные мицеллы не захватываются клетками РЭС и долго циркулируют в кровяном русле. Также, как и для остальных НЧ, для мицелл возможна модификация для целевой доставки ЛВ путем использования в качестве сурфактанта ПАВ, конъюгации со-полимера с ПЭГ и молекулами-векторами [5].

Таким образом, СДЛВ – это перспективные ЛФ для терапии заболеваний ЦНС. С помощью СДЛВ можно доставить ЛВ через ГЭБ к целевой мишени в ЦНС, увеличить специфичность и эффективность лечения, уменьшить побочное действие ЛВ. Модификация поверхности наноструктуры – покрытие ПАВ, конъюгирование с ПЭГ и молекулами-векторами – позволяет сделать терапию еще более специфичной и безопасной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соснов, А.В. и др. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро-и наночастиц. Качественная клиническая практика, 2008; 2: 4-12.

2. Новикова А.А. и др. Методы получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств, 2017; 2: 134-138.

3. Аляутдин, Р.Н. Транспорт лекарственных веществ через гемато-энцефалический барьер: линия Мажино или волшебный Сезам? Молекулярная медицина, 2012; 3: 3-12.

4. Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: what do we know? Advanced drug delivery reviews, 2014; 71: 2-14.

5. Sydow K., Torchilin V.P., Dathe M. Lipopeptide-modified PEG-PE-based pharmaceutical nanocarriers for enhanced uptake in blood–brain barrier cells and improved cytotoxicity against glioma cells. European journal of lipid science and technology, 2014; 116(9): 1174-1183.

ОБЗОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, В СОСТАВ КОТОРЫХ ВХОДИТ ИНУЛИН

Стрелкова А.В., Новикова Е.К.
Санкт-Петербургсий государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В данной статье приведены результаты изучения рынка фитопрепаратов для лечения сахарного диабета, содержащих инулин. Рассмотрено распространение инулина в природе, а также спектр его применения. Приведены статистические данные по заболеваемости сахарным диабетом и ожирением в России.

Ключевые слова: *инулин, сахарный диабет, ожирение, лекарственные препараты.*

По данным Росздравнадзора количество россиян, страдающих ожирением, постоянно увеличивается. По данным за 2017 год 5,3% населения поставлен диагноз «ожирение» [1].

На фоне ожирения развивается сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, онкология, болезни толстой кишки, заболевания печени и желчевыводящих путей, патология пищевода.

По данным ВОЗ за 2017 год Россия входит в ТОП-5 лидеров по числу носителей сахарного диабета (5,6 млн человек) [2].

На основании приведённых статистических данных можно сделать вывод, что разработка препаратов для лечения ожирения и сахарного диабета является актуальной.

Инулин – аморфный гигроскопичный порошок или кристаллы, которые могут быть получены из растительного сырья.

В природе инулин встречается в различных растениях, например, в цикории до 16%, чесноке, одуванчике до 40%, топинамбуре до 18%, спарже, лопухе до 45%.

С повышением температуры растворимость инулина в воде улучшается. Молекулярная масса инулина 5000-6000 г/моль [3].

Молекула инулина состоит из полифруктозанной цепи (около 36 остатков фруктозы) с глюкозным остатком в средней части и на одном из концов [3].

В зависимости от степени полимеризации, растворимости и молекулярной массы выделяют три взаимно превращающиеся формы инулина: α-инулин, β-инулин, γ-инулин. Инулин в α-форме – белый, аморфный порошок, легко растворим в воде и осаждается спиртом, при длительном хранении превращается в кристаллическую β-форму, которая трудно растворима в холодной воде; γ-инулин образуется в результате термической обработки во время технологического процесса [3].

Инулин оказывает следующее действие:

• улучшает углеводный и липидный метаболизм и нормализует уровень сахара в крови у больных сахарным диабетом.

• способствует комплексному и глубокому очищению организма от шлаков, тяжелых металлов и радионуклидов, уменьшает действие токсических веществ при попадании их в желудок.

• способствует увеличению уровня усвоения минеральных веществ, в том числе кальция, а также восстанавливает нарушенную микрофлору кишечника.

• предотвращает образование кровяных сгустков, способствует снижению кровяного давления у людей с гиперлипидемией.

• обладает выраженным желчегонным действием.

• предупреждает развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, болезней печени, способствует снижению артериального давления.

• нормализует деятельность кишечника, очень эффективен при острых и хронических желудочно-кишечных инфекциях, гастритах, колитах и дисбактериозе.

В качестве действующего вещества инулин может применяться при лечении: дисбактериоза и кандидоза, запоров и диареи, диабета, атеросклероза, гипертонической болезни, остеопороза, ожирения, аллергии, аутоиммунных заболеваний, при частых ОРЗ и ОРВИ, при отравлениях, в том числе тяжёлыми металлами и радионуклидами, при повышенном содержании холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты в крови, во время и после антибиотикотерапии, химиотерапии, лучевой терапии, длительных стрессах, при синдроме раздраженного толстого кишечника, дивертикулёза, колита, энтерита, полипоз и раке толстой кишки, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [4].

Инулин применяется в качестве биологически активной добавки в форме таблеток, капсул, капель. Наименование, состав, форма выпуска и применение представлены в таблице 1.1.

Таблица 1. – Препараты на основе инулина

Наименование	Состав	Форма выпуска	Способ применения
1. Орто Пребио	• инулин, • смола акции	Порошок	Взрослым по 1 чайной ложке (5 г) 2 раза в день во время приема пищи. Возможно применение индивидуально или добавлять в выпечку, каши или напитки.
2. Инулин Форте	• Порошок топинамбура • пшеничные отруби	Таблетки	Взрослым по 1-2 таблетки 2 раза в день. Курс – 25 дней. Перерыв между курсами – 5 дней.
3. Гиностеминин	• инулин • гиностемм	Капсулы	Взрослым по 1 капсуле 2 раза в день во время приема пищи.
4. Мультинулан	• инулин, • будра плющевидная • липа обыкновенная • одуванчик лекарственный • хвощ полевой	Таблетки	Взрослым до 20 г препарата в сутки.
5. Саше «Инулин» №20	• инулин (в нативном состоянии)	Порошок	Во время еды по 1 пакетику 1-3 раз в сутки, растворив в стакане жидкости – кефир, сок, вода.

ЛИТЕРАТУРА

1. РИА НОВОСТИ: Российские показатели заболеваемости ожирением приближаются к американским. [Электронный ресурс]. – URL: https://ria.ru/20180803/1525866855.html (Дата обращения 15.10.2019).

2. Социальный авторитет: Последние исследования по сахарному диабету. [Электронный ресурс]. – URL: https://zen.yandex.ru/media/sozavtoritet/poslednie-issledovaniia-po-saharnomu-diabetu-5cda78d0dc10c300b339c942 (Дата обращения 15.10.2019).

3. Литвяк, В.В. Морфологические, структурные и дегидрационные свойства инулина «Raftilin GR» / Литвяк В.В., Лукин Н.Д., Михайленко А.А. // Весьтник Казанского технологического университета. – 2015. – №1. – С. 94-99.

4. Митрофанова, И.Ю. Перспективы применения инулина в медицинской и фармацевтической практике / Митрофанова И.Ю., Яницкая А.В., Шуленина Ю.С. // Вестник новых медицинскх технологий. – 2012. – №2. – С. 45-46.

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО

Тернинко И.И., Суина И.О., Топоркова В.И., Базанова Е.С.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Приведены результаты изучения хроматографическими и спектральными методами сухого экстракта, полученного из неочищенной травы кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematitis* L.). Установлено наличие и определено количественное содержание гидроксикоричных и аристолохиевых кислот, что создает предпосылки для дальнейшего изучения биологического действия и токсического профиля травы кирказона.

Ключевые слова: *Aristolochia clematitis L., гидроксикоричные кислоты, сухой экстракт, бумажная хроматография, спектрофотометрия.*

Для оценки фармакологического и токсикологического профиля лекарственного растительного сырья необходимо получение и фитохимическое изучение фитосубстанций на его основе. Данный тезис особенно актуален при использовании лекарственных растений с доказанной высокой токсичностью. С этой точки зрения получение экстракта (как наиболее оптимальной и доступной лекарственной формы) из травы кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematitis* L.) и его изучение на предмет идентификации и количественного содержания отдельных групп биологически активных веществ (БАВ), которые могут обуславливать фармакологическую активность и токсичность является обоснованным.

Экспериментальная часть. В качестве объекта исследования использовали сухой экстракт, полученный из неочищенной травы кирказона ломоносовидного методом перколяции (экстрагент – спирт этиловый 70%). Для идентификации гидроксикоричных кислот (ГКК) использовали метод бумажной хроматографии. Система растворителей – бутанол: уксусная кислота: вода (4:1:2). Идентификацию пятен ГКК проводили по значениям факторов удерживания (Rf) и голубой флуоресценции в УФ – свете при 254 нм и 365 нм в сравнении с пятнами стандартных образцов (СО) С=0,1 мг/мл. Наличие аристолохиевых кислот в экстракте устанавливали методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей, рекомендованной Европейской Фармакопей 9.0 [2] – муравьиная кислота: вода: этилацетат: толуол (3:3:30:60). Идентификацию проводили в видимом и УФ – свете при 254 нм и 365 нм по совпадению значений факторов удерживания (Rf) пятен экстракта с пятнами стандартного образца (СО). В качестве СО использовали смесь аристолохиевых кислот I и II (Sigma)

С = 0,35 мг/мл. Количественное содержание суммы ГКК (в пересчете на кофейную кислоту) определяли методом спектрофотометрии [3].

В сухом экстракте травы кирказона было установлено наличие кофейной кислоты (Rf=0,83) и ещё одного соединения фенольной природы которое по значению Rf (0,95) может соответствовать коричной или п-кумаровой кислоте, которые в данной системе не разделяются. В результате ТСХ анализа было определено наличие аристолохиевых кислот (жёлтое пятно в видимом свете со значением Rf = 0,75) в сухом экстракте кирказона. Сумма гидроксикоричных кислот пересчете на кофейную кислоту составила 5,69%.

Выводы. В сухом экстракте травы кирказона ломоносовидного идентифицирована кофейная и коричная / п-кумаровая кислоты. Сумма ГКК в пересчёте на кофейную кислоту составила 5,69%. Также в экстракте идентифицированы аристолохиевые кислоты, с наличием которой связывают токсичность исходного ЛРС. Значительное содержание ГКК может обуславливать антиоксидантное, антигипоксантное, иммуномодулирующее биологическое действие травы кирказона и создает перспективы для его дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heinrich M., Chan J., Wanke S, Neinhuis Ch. Local uses of Aristolochia species and content of nephrotoxic aristolochic acid1 and 2–A global assessment based on bibliographic sources // Journal of Ethnopharmacology. – 2009; 125 : 108-144.

2. European Pharmacopoeia Commission, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European pharmacopoeia. – Council of Europe, 2010. – Vol. 1.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. Т.1, 2.2015.

О СОСТОЯНИИ ИЗУЧЕНИЯ ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ И РОДИОЛЫ ЧЕТЫРЕХЛЕПЕСТНОЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тернинко И.И., Лёзина А.В., Снигирева Н.А., Романова М.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В обзоре литературы представлена информация о применении фитотерапии для лечения гинекологических заболеваний. Охарактеризованы

ортилия однобокая и родиола четырехлепестная, которые зарегистрированы в качестве БАД и имеют значительную популярность среди пациенток гинекологического профиля. Представлена информация об их ареалах произрастания, химическом составе и фармакологическом действии. Показана перспективность их дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *ортилия однобокая, родиола четырехлепестная, фитохимический анализ, народная медицина, фармакологическое действие.*

Применение фитотерапии (ФТ) для лечения различных патологий имеет давнюю историю. В течение веков поколения людей эмпирическим путем устанавливали лечебные свойства лекарственных растений (ЛР), изучали их токсическое действие, подбирали эффективную дозировку. Первые записи о целебных свойствах ЛР оставлены шумерской цивилизацией за 6000 лет до н.э. [1]. Позже, с развитием письменности, повсеместно стали создаваться сборники с описанием лекарственных растений и их действия. Вплоть до XVIII века ФТ активно применялась врачами для лечения различных заболеваний. Постепенно с развитием медицины и наступлением эры синтетических лекарственных препаратов, фитотерапия была отодвинута на второй план. Однако всегда ЛР оставались источниками биологически активных веществ (БАВ) или их прекурсоров. И на сегодняшний момент возвращение интереса к ФТ является весьма обоснованным. Ведь синергическое и плейотропное действие БАВ, минимальное количество побочных эффектов, отсутствие ксенобиотического действия, а также возможность применения в различных возрастных группах с учетом индивидуальных особенностей организма являются отличительной чертой ФТ. Фармакотерапия ряда патологических состояний всегда включала ЛР или фитопрепараты. К таким нозологиям относятся гинекологические заболевания, для лечения которых одновременно с традиционными антибиотикотерапией, гормональной терапией и хирургическими вмешательствами всегда в комплексе применяются фитопрепараты. Так, по данным немецких ученых около 30 % пациентов гинекологического профиля в качестве альтернативной терапии отдают предпочтение ЛР [2].

Большой популярностью в лечении гинекологических заболеваний пользуются такие ЛР как ортилия однобокая *Orthilia secunda* L. (матка боровая) и родиола четырехлепестная *Rhodiola quadrifida* (Pall.) Fisch. & C.A.Mey (красная щетка). Данная растительная комбинация в народной медицине применяется при эндометриозе, бесплодии, кистах и фиброме матки.

Ортилия однобокая – многолетнее травянистое растение, относящееся к семейству грушанковые (*Pyrolaceae*). Произрастает в сухих хвойных лесах Европы, Западной и Восточной Сибири, Малой и Средней Азии, на севере Монголии и в восточной части Китая. В качестве сырья заготавливают траву преимущественно в период плодоношения [3]. В своем

составе ортилия содержит комплекс биологически активных соединений (БАС) таких как флавоноиды (до 11%), дубильные вещества (до 12%), простые фенолы и их производные (гидрохинон, арбутин, метиларбутин), кумарины, хиноны (ренифолин, химафилин), а также иридоиды и витамины (аскорбиновая кислота – до 57мг%). Данный химический состав обуславливает ее применение в основном при заболеваниях воспалительного характера. Например, ортилию применяют при эндометритах, сальпингитах, также бесплодии, спаечных процессах, непроходимости маточных труб, эрозии шейки матки, эндоцервицитах, при нарушениях менструального цикла, дисфукциональных маточных кровотечениях, гипоплазии матки, аднекситах и кольпитах [4,5]. Е. А. Ботоевой и соавторами установлено, что курсовое введение сухого экстракта ортилии однобокой в дозе 100мг/кг массы животного оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, спазмолитическое, жаропонижающее и антибактериальное действие. Также было отмечено, что сухой экстракт потенцирует снотворное действие гексенала, то есть обладает седативным действием [6]. В Российской Федерации многие фармацевтические предприятия выпускают сырье матки боровой в виде биологически активных добавок (БАД) под разными названиями.

Родиола четырехлепестная представитель семейства толстянковые (*Crassulaceae*), многолетнее невысокое травянистое растение, эндемик Алтая, одно из 12 растений, которые охраняются на территории Забайкальского края [7]. Народное название «красная щетка» появилось из-за характерного красноватого корня, похожего на щетку. В народной медицине применяется трава и корни этого ЛР. Химический состав богат и разнообразен. Родиола четырехлепестная содержит фенольные спирты и гликозиды (салидрозид), дубильные вещества и флавоноиды, также отмечается наличие эфирных масел, стеринов, органических кислот, макро- и микроэлементов. В народной медицине красную щетку применяют при аменорее, эндометриозе, миоме и фиброме матки, также при климаксе, мастопатии, кистах яичника. Так же, как и ортилия однобокая, родиола четырехлепестная в нашей стране зарегистрирована в качестве БАД. Связано это с тем, что на данный момент комплексные исследования данного лекарственного растительного сырья (ЛРС) не проводились.

Таким образом, несмотря на развитие медицины и появление новых инновационных методов лечения, фитопрепараты не теряют своей актуальности. Ортилия однобокая и родиола четырехлепестная являются одними из самых популярных лекарственных растений, которые используются для лечения заболеваний гинекологической сферы. Но в литературе отсутствуют данные о комплексном фармакогностическом исследовании данного ЛРС и подходов к их стандартизации, а также не определены маркерные соединения, которые обеспечивают фармакотерапевтический профиль и

необходимы для формирования признаков доказательных лекарственных средств. Все это обуславливает перспективность и актуальность изучения ортилии однобокой в комплексе с родиолой четырехлепестной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрушкина Н.П., Жуковская Е.В. Краткий очерк истории фитотерапии. Педиатрический вестник Южного Урала, 2018; 1: 64-70.

2. Drozdoff L., Klein E., Kiechle M., Paepke D. Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy. BMC Complement Altern Med. 2018;18(1):259.

3. Устенова Г.О., Ахелова А.Л., Нурланова А.А., Рузуванова А.Н. Правила сбора, заготовки и хранения лекарственного растения ортилии однобокой (Orthilia secunda). Вестник КазНМУ, 2018;1: 345 – 346.

4. Ботоева Е.А., Ломбоева С.С., Бураева А.Б., Чукаев С.А. Химическое и фармакологическое исследование ортилии однобокой Orthilia secunda (L.) house. Сиб. мед. журн. (Иркутск), 2003; 1.

5. Ботоева Е.А. Фитотерапия воспалительных заболеваний женских половых органов. Acta Biomedica Scientifica, 2011;1-2: 31-34.

6. Ботоева Е.А., Убеева И.П., Николаев С.М., Шурыгина Ю.Ю. Фармакотерапевтическая эффективность сухого экстракта ортилии однобокой. Фармация, 2009; 6: 40-41.

7. Овдин М.Е., Ананин А.А. и др. Природа Байкальской Сибири: труды заповедников и национальных парков Байкальской Сибири. Вып. 2. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2017. – 208 с.

ВЛИЯНИЕ ОБЕЗЖИРИВАНИЯ КОРНЕЙ РЕПЕЙНИКА ВОЙЛОЧНОГО НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЕНОЛЬНЫХ КИСЛОТ

[1]Теселкина А.Д., [2]Лукашов Р.И.

[1]Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, республика Беларусь;

[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, республика Беларусь

Изучено влияние предварительной стадии обезжиривания корней репейника войлочного на выход фенольных кислот из данного лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова*: репейника войлочного корни, обезжиривание, фенольные кислоты, высокоэффективная жидкостная хроматография.*

Репейник войлочный (*Arctium tomentosum* Mill.) является растением, широко распространённым на территории Республики Беларусь. В составе корней репейника войлочного определено содержание такой группы фенольных соединений, как фенольные кислоты, среди которых идентифицированы галловая, хлорогеновая и кофейная кислоты [1]. Данные фенольные кислоты обладают высоким уровнем антирадикальной активности [2].

Помимо фенольных кислот в корнях репейника войлочного установлено присутствие таких соединений, как жирные кислоты и фитостерины [1]. Данные вещества препятствуют экстракции основной группы биологически активных веществ (БАВ) – фенольных кислот. Введение предварительной стадии обезжиривания будет способствовать удалению липофильных соединений и на последующем этапе экстракции приводить к увеличению выхода фенольных кислот в экстрагент и вероятно к повышению антирадикальной активности.

Объектом исследования являлись корни репейника войлочного, заготовленные от дикорастущих растений в фазу цветения в период максимального содержания фенольных кислот (середина июля 2017 г.) в местах естественного произрастания в окрестностях г. Витебска.

Сырье подвергали измельчению до частиц, проходящих сквозь сито *(2000)*. Для определения влияния предварительной стадии обезжиривания на выход фенольных кислот из корней репейника войлочного к точной навеске сырья массой около 0,1 г добавляли по 5,0 мл обезжиривающих агентов. Обезжиривание проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. Из полученного обезжиренного сырья после улетучивания органических агентов готовили извлечение.

Выбраны следующие обезжиривающие агенты, отличающиеся по значениям диэлектрической проницаемости: бензол (ε_r=2,0), толуол (ε_r=2,2), н-гексан (ε_r=2,3), о-ксилол (ε_r=2,4), диэтиловый эфир (ε_r=4,0) и хлороформ (ε_r=4,8).

Получение исследуемых извлечений. Добавляли к обезжиренной точной навеске сырья массой около 0,1 г 1,0 мл *спирта Р (70%, об/об)* и проводили ультразвуковую экстракцию при комнатной температуре в течение 30 минут в стеклянных флаконах с завинчивающимися крышками с прокладкой. Очистку полученных извлечений от механических примесей проводили центрифугированием при 4000 об/мин [3]. Для исследования использовали надосадочную жидкость.

Полученные извлечения анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Исследование выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1260. Сбор данных, обработку хроматограмм и спектров поглощения проводили с помощью программы Agilent OpenLAB.

Условия хроматографирования. Хроматографическая колонка Zorbax SB-C_8, заполненная *силикагелем октилсилильным для хроматографии Р* с размером зерен 5 мкм, длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм. Температура колонки: 30ºС. Состав подвижной фазы: фосфатный буферный раствор с pH=3,0±0,2 и *ацетонитрил Р* 85:15 *(об/об)*. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин. Объем инжектируемой пробы: 20 мкл. Температура в автосемплере: 20ºС. Время хроматографического анализа – 60 минут в изократическом режиме.

Длина волны детекции 280 нм. В максимумах хроматографических пиков записаны спектры поглощения в диапазоне длин волн от 190 до 600 нм.

Идентификацию фенольных кислот проводили путем сопоставления времен удерживания и спектров поглощения веществ в исследуемых извлечениях с аналогичными параметрами для стандартных образцов, библиотекой, содержащей сведения о фенольных кислотах [4]. Суммарное содержание фенольных кислот рассчитывали методом внешнего стандарта в пересчете на *хлорогеновую кислоту Р* как доминирующее вещество корней репейника войлочного.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета «Анализ данных» компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007. Сравнение двух групп проводили с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ [5]. Измерения повторяли три раза (P=0,95; n=3). Результаты представляли в виде $X \pm \Delta x$, где X – среднее значение изучаемой величины; Δx – полуширина доверительного интервала изучаемой величины.

Результаты исследования представлены на рисунке 1.

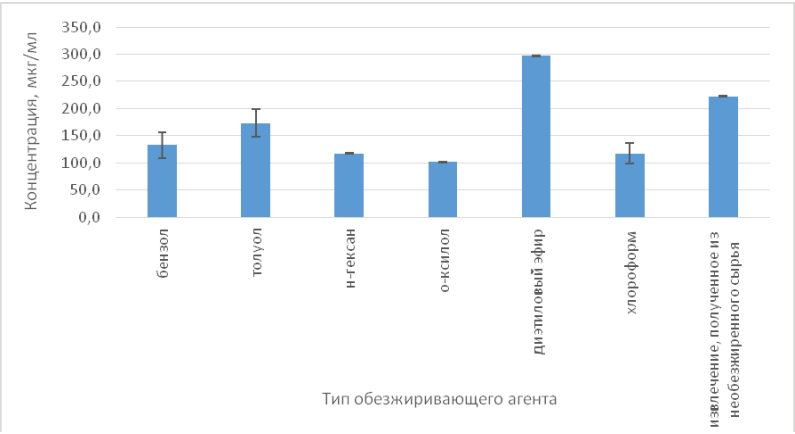


Рисунок 1. Влияние типа обезжиривающего агента на выход фенольных кислот из корней репейника войлочного при последующей экстракции

Из рисунка видно, что введение предварительной стадии обезжиривания влияло на выход фенольных кислот при последующей экстракции. При использовании в качестве обезжиривающих агентов бензола, толуола и хлороформа выход фенольных кислот статистически значимо не отличался от содержания фенольных кислот в извлечении, полученном из необезжиренных корней репейника войлочного ($p = 0,28$; $p = 0,23$; $p = 0,078 > 0,05$ соответственно). При использовании в качестве обезжиривающих агентов н-гексана и о-ксилола выход фенольных кислот в извлечение в последующем статистически значимо уменьшался ($p = 0,0012$; $p = 0,0016 < 0,05$ соответственно). Максимальное количество фенольных кислот экстрагировалось из корней репейника войлочного, предварительно обезжиренных диэтиловым эфиром. Данное значение статистически значимо превосходило ($p = 0,0017 < 0,05$) содержание фенольных кислот в извлечении, полученном из необезжиренного сырья.

Таким образом, введение предварительной стадии обезжиривания корней репейника войлочного влияло на выход фенольных кислот при последующей экстракции. Использование в качестве обезжиривающих агентов веществ с низкими (н-гексан, о-ксилол) и высокими (хлороформ) значениями диэлектрической проницаемости проводило к снижению выхода фенольных кислот. Оптимальным обезжиривающим агентом для корней репейника войлочного являлся диэтиловый эфир, обеспечивающий увеличение выхода фенольных кислот в 1,3 раза при последующей экстракции по сравнению с экстракцией данной группы БАВ из необезжиренного сырья.

Выводы. Введение предварительной стадии обезжиривания корней репейника войлочного диэтиловым эфиром приводит к увеличению последующей экстракции фенольных кислот. В дальнейшем перспективным является подбор оптимальных условий обезжиривания корней репейника войлочного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величко В.В. Сравнительное фармакогностическое исследование лопуха войлочного и лопуха большого: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 14.04.02 / В.В. Величко; Сам. гос. мед. ун-т. – Самара, 2012. – 27 с.

2. Sroka Z. [et al.] Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. Food and Chemical Toxicology, 2003; 41(6): 753-758.

3. Zhou X. [et al.] Determination of arctiin and arctigenin contents in Arctium tomentosum Mill. by HPLC method. Journal of Chemistry, 2011; 8(1): 372-376.

4. Моисеев Д.В. Определение фенольных кислот в растениях методом ВЭЖХ. Химия растительного сырья, 2014; 3: 171–174.

5. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / под. общ. ред. А.А. Шерякова – Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ ЗА СЧЕТ ВНЕДРЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОГО РИСК-МЕНЕДЖМЕНТА

Третьякова А.Е.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье определены особенности риск-менеджмента на фармацевтическом предприятии и выявлена его взаимосвязь с системой управления качеством.

***Ключевые слова**: риск-менеджмент, система управления качеством, фармацевтическое предприятие, качественная продукция.*

В современных условиях целью любого фармацевтического предприятия является не только получение прибыли, но и производство качественной продукции, характеристики которой соответствуют заявленным требованиям и удовлетворяют потребителя. Качественная продукция должна выполнять свою непосредственную функцию и быть доступна для потребителя.

Современный фармацевтический рынок является высокодинамичным, поэтому фармацевтическим предприятиям необходимо внедрять и постоянно улучшать эффективное управление, охватывающее деятельность всех подразделений компании и обеспечивающее гармонизацию взаимодействия при их функционировании с целью повышения эффективности получения, хранения и передачи информации. Система управления предприятием напрямую связана с качеством выпускаемой продукции, поскольку грамотное управление должно затрагивать совокупность сфер деятельности, в том числе процессов, оказывающих непосредственное влияние на качество в течение всего цикла производства. С одной стороны, производство качественной продукции не всегда выгодно предприятию, поскольку требует усложненных схем и технологий производства, их постоянное усовершенствование и обновление, закупку нового, более

производительного и модернизированного оборудования, а также сырья высокого качества, а с другой стороны, обозначенные процедуры способствуют снижению уровня брака, повышению производительности труда и процента реализуемой продукции, что влечет за собой снижение срока окупаемости затраченных на проект инвестиций и увеличение прибыли от реализации готовой продукции. В связи с этим можно сделать вывод о том, что для предприятия производство качественной продукции является более выгодным.

Получению качественного продукта сопутствует постоянный мониторинг параметров процессов, как напрямую связанных с производством, так влияющих на него косвенно. Все процессы, в той или иной мере влияющие на качество продукта несут определенную степень риска для потребителя. Особенностью рисков для качества продукции является факт невозможности их полного исключения, поэтому производителям необходимо эффективное управление рисками для поддержания их в «приемлемом» состоянии. Управление рисками для качества продукции – неотъемлемая часть системы менеджмента качества. Система менеджмента качества помогает предприятию устанавливать цели и определяет процессы и ресурсы, требуемые для достижения желаемых результатов, учитывая при этом потребности заинтересованных сторон [1]. Процессы предприятия могут быть измерены и улучшены, именно для этого требуется постоянный мониторинг их параметров.

Риск – совокупность вероятности возникновения отклонений результатов от запланированных и степени их влияния на процесс. Риску подвержено любое производство. В современной науке выделяются несколько классификаций видов риска в зависимости от классифицируемого параметра (сфера распространения, причина возникновения и т.д.). Особенностью фармацевтических предприятий становится факт того, что произведенная продукция оказывает непосредственное влияние на здоровье потребителей, из-за чего к ней предъявляются наиболее жесткие требования по качеству.

В фармацевтической отрасли принято определение качества как соответствия характеристик продукции заявленным требованиям, гарантирующее эффективность и безопасность лекарственного средства. Современные фармацевтические предприятия наиболее активно внедряют политику системы управления качеством, и обеспечивают поддержание качества в течении всего жизненного цикла лекарственного препарата, поскольку данный подход позволяет добиться приемлемой степени риска для потребителя. В фармацевтической промышленности риск оказывает влияние не только на качество выпускаемой продукции, но и, как следствие, на здоровье потребителя. Поэтому управление рисками в

фармацевтической промышленности является наиболее критичной составляющей системы управления качеством. Эффективное управление рисками по качеству гарантирует пациенту высокую степень соответствия лекарственного препарата заявленным требованиям. Управление рисками – процесс по определению и анализу рисков и применению корректирующих и предупреждающих действий, целью которых является снижение рисковых событий и уменьшение вероятности возникновения неблагоприятного результата, который может привести к отрицательным последствиям.

Риск-менеджмент – система работ по выявлению рисков, планированию, реализации, контролю и улучшению способов управления ими. В качестве ключевых целей риск-менеджмента можно выделить:

• снижение потенциального ущерба или полное его предотвращение для качества лекарственных средств;

• управление и постоянное улучшение системы качества на фармацевтическом предприятии;

• мониторинг параметров процессов с определением критичных точек;

• идентификация и предсказание отклонений, принятие решений в случае их выявления;

• рациональное использование ресурсов и др.

Объекты рисков для качества на предприятии разнообразны, они представлены в виде помещений, поставщиков сырья и материалов, поставщиков услуг, дистрибьюторов, оборудования и др. Управление рисками, как правило, включает в себя процессы оценки рисков, удержания их под контролем и пересмотра с целью выявления эффективности предупреждающих мер и коррекции последствий после выявления и устранения отклонений. В оценку рисков включается описание объекта риска, определение риска, анализ и оценивание риска.

В мировой практике в системе управления рисками принято использовать специальные инструменты [2]:

• графические инструменты – блок-схемы,

• опросные листки,

• анализ характера и последствий дефектов (FMEA),

• анализ характера, последствий и критичности дефектов (FMECA),

• анализ дерева ошибок (FTA),

• анализ безопасности и критические контрольные точки (HACCP),

• анализ функциональных угроз (HAZOP),

• предварительный анализ факторов опасности (PHA),

• ранжирование и фильтрация рисков,

• инструменты статистические.

Сбор информации по рискам, их идентификации, оценке и способам предотвращения основывается, как правило, на опыте предприятия и научных знаниях. Результаты оценки рисков выражаются, как правило, с помощью специальной количественной или качественной шкалы, определяющей уровень критичности риска для качества продукции.

Удержание рисков под контролем направлено на поддержание рисков на «приемлемом» уровне, либо на снижение «неприемлемого» уровня, а также отслеживание тенденций возникновения новых рисков. Пересмотр рисков необходим для приобретения новых знаний об объекте и идентификации изменений, связанных с объектом. Деятельностью, связанной с управлением рисками на предприятии, должны заниматься квалифицированные специалисты, хорошо знающие процесс и обладающие необходимым опытом.

Все процессы, связанные с рисками следует надлежащим образом документировать для обеспечения полноты информирования ответственных лиц, задействованных в управлении рисками. Все процессы по осуществлению деятельности управления рисками, организации системы документирования и хранения документации индивидуальны для каждого предприятия и регламентированы внутренними документами.

Риск-менеджмент – неотъемлемая часть системы управления качеством, которая должна постоянно подвергаться изменениям и улучшениям, благодаря чему будет снижена вероятность возникновения рисков для качества продукции, что повлечет за собой снижение процента брака. Таким образом, внедрение эффективного риск-менеджмента способствует совершенствованию системы управления качеством и является важной задачей для любого современного фармацевтического предприятия.

В данной работе были определены особенности риск-менеджмента на фармацевтическом предприятии и его взаимосвязь с системой управления качеством.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 Системы менеджмента качества. Требования.

2. ICH guideline Q9 on quality risk management

3. Коваленко С.Н., Лебединец В.А., Коваленко Св.Н. Управление качеством: учебное пособие. – Х.: НТМТ, 2013. – 324 с.

4. Хамид Молах А., Лонг М., Бейсмен Г.С. Управление рисками в фармацевтическом производстве 1-е изд.: Пер. с англ. – М.: ВИАЛЕК, 2014. – 472 с.

ОБЗОР ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА СПЕКТРЫ, ПОЛУЧАЕМЫЕ ПРИ ПОМОЩИ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Тихонова В.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

На основании последних практических исследований проведен обзор влияния температуры, гидростатического давления и степени гидратации испытуемого образца на получаемую методом рамановской спектроскопии спектральную информацию.

Ключевые слова: *рамановская спектроскопия, температура, степень гидратации, гидростатическое давление.*

Подобно традиционным аналитическим методам относительно новые физико-химические способы контроля качества лекарственных средств находятся в тесной взаимосвязи с условиями, при которых анализ проводится. На достоверность и воспроизводимость получаемых данных могут оказывать влияние такие факторы как: температура, степень гидратации, толщина исследуемого объекта, возраст образцов. В настоящей статье приведен обзор влияния температуры, степени гидратации и гидростатического давления на получаемые спектры комбинационного рассеяния.

Объединенная группа ученых их Марокко, Франции и Бельгии проводила исследования вибрационных свойств Gelucire 50/13, используемого в качестве матрицы для создания лекарственных препаратов с замедленным высвобождением. Интерес для El Hardi и соавторов представляли меж- и внутримолекулярные взаимодействия, которые способны расширить существующее понимание поведения активных компонентов внутри организма человека. Изучение свойств проводилось методом рамановской и ИК спектроскопии, в качестве референтного метода был выбран порошковый рентгеновский дифракционный анализ. В ходе эксперимента было установлено, что повышение температуры исследуемого образца снижает степень дифференцированности сигналов. В этой же работе было рассмотрено влияние степени гидратации объекта исследования на получаемую спектральную картину. Было установлено, что каждому из процентных содержаний влаги в объекте соответствует исчезновение определенных сигналов, аналитическое значение также имеют отношения интенсивностей сигналов, увеличивающиеся прямо пропорционально количеству инкорпорированной влаги [1].

Изучение процесса дегидратации лекарственных субстанций было проведено в Токио. Исследование проводили, используя в качестве объекта гидрат кофеина, двумя модификациями рамановской спектроскопии: трансмиссионной и спектроскопией обратного рассеяния. В спектрах безводного и водного кофеина наблюдалось различие, заключающееся уменьшении интенсивности сигнала некоторых групп, связанное с образование водородных связей между водой и C==O [2]. Притом было отмечено, что наиболее полную спектральную информация об исследуемом объекте можно получить, применяя трансмиссионную рамановскую спектроскопию (TRS).

Изучение динамики дегидратации моногидрата галловой кислоты показало, что наличие кристаллизационной воды в составе соединения существенно изменяет спектральную картину комбинационного рассеяния, а именно гидратированная форма обладает более пологими расширенными сигналами, нежели дегидратированные кристаллы галловой кислоты. Китайские ученые установили применимость рамановской спектроскопии для онлайн мониторинга процесса дегидратации, поскольку динамическая запись спектров позволяет отследить степень гидратации в момент каждого измерения. Практически полученные спектральные данные соответствовали расчетным спектрам, предварительно вычисленным при помощи теории функционала плотности (DFT) [3].

При помощи теории функционала плотности этой же группой ученых из Китая были предсказаны спектры комбинационного рассеяния для моногидрата нитрофурантоина и его безводной формы, которые затем были подтверждены практически путем записи спектров субстанции в стандартном и терагерцовом диапазоне. Последний оказался более информативным для установления степени гидратации нитрофурантоина: в спектре субстанции вместо двух сигналов, характерных для безводного вещества, наблюдалось 3 пика. Традиционный диапазон также выявил различия в картине комбинационного рассеяния объекта исследования, которые оказались не столь специфичными, поскольку проявлялись в незначительном изменении формы и ширины пиков [4].

Изучение воздействия гидростатического давления и температуры на спектральную картину 2-амино-1,3,4-тиадиазола было проведено de Toledo с соавторами. Исследователям удалось установить, что увеличение гидростатического давления приводит к появлению дополнительных рамановских сигналов в интервале от 122 до 50 $см^{-1}$, что может свидетельствовать о начале фазового перехода анализируемого соединения, а также способность выбранного метода устанавливать незначительные изменения в кристаллической структуре объекта. Кроме появления до-

полнительных сигналов, было отмечено смещение характеристических рамановских сигналов вещества в ближнюю инфракрасную область и разделение сигналов при достижении давления в 1.1 ГПа. При достижении максимального давления, использованного в эксперименте, увеличилась интенсивность практически всех сигналов спектра комбинационного рассеяния.

Увеличение температуры, при которой исследовался объект, также привело к появлению некоторых изменений в спектральной картине. Оно спровоцировало расширение спектральных линий, а также появлению интенсивных шумов при достижении максимальной температуры эксперимента (483 К), однако само положение сигналов осталось неизменным [5].

Таким образом, очевидно, что при разработке новых методик идентификации или количественного определения фармацевтических субстанций методом рамановской спектроскопии особое внимание необходимо уделять постоянству условий записи спектров во избежание возможности неверной трактовки полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. El Hadri, A. Achahbar, J. El Khamkhami et al. Lyotropic behavior of Gelucire 50/13 by XRD, Raman and IR spectroscopies according to hydration // Chemistry and Physics of Lipids. – 2016; 200; 11-23.

2. Takeshima R., Hattori Y., Managaki S., Otsuka M. Analysis of the dehydration process of caffeine using backscattering and transmission Raman spectroscopy // International Journal of Pharmaceutics. – 2017; 530; 1-2; 256-262.

3. Cai Q., Xue J., Wang Q., Du Y. Investigation into structure and dehydration dynamic of gallic acid monohydrate: A Raman spectroscopic study // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2018; 201; 128-133.

4. Cai Q., Xue J., Wang Q., Du Y. Structural investigation of anhydrous nitrofurantion and its monohydrate based on terahertz/Raman vibrational spectroscopy and density functional theory // Journal of Molecular Structure. – 2018; 1153; 170-178.

5. T.A. de Toledo, R.C. da Costa, R.R.F. Bento, P.S. Pizani. Hydrostatic pressure and temperature effect on the Raman spectra of the molecular crystal 2-amine-1,3,4-thiadiazole // Journal of Molecular Structure. – 2018; 1156; 127-135.

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ЗАКЛЮЧЕННЫХ ОФСЕТНЫХ КОНТРАКТОВ НА КОНКУРЕНТНУЮ СИТУАЦИЮ В СЕГМЕНТЕ ГОСЗАКУПОК

Трофимова Е.О.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье проведена оценка потенциальной доли рынка, которую могут занять производители, заключившие контракты на поставки лекарств со встречными инвестиционных обязательствами, в сегменте госзакупок по состоянию на 2018 г.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, госзакупки, офсетные контракты, конкурентная ситуация.*

В последние годы работа фармацевтических компаний на рынке госзакупок значительно осложнилась. Ужесточились требования к проведению закупок, введена новая методика определения начальной максимальной цены контракта, на стагнирующем рынке усилилась конкуренция [1]. Фармацевтический рынок находится в сфере особого внимания антимонопольных органов. По числу выявленных антиконкурентных соглашений (картелей), а также соглашений и согласованных действий между госзаказчиками и хозяйствующими субъектами (ст.16 135-ФЗ [2]) сфера закупок лекарств и медицинских изделий уступает только строительству (соответственно 16% и 29% от общего числа нарушений в 2018 г. [3]). В целом можно сказать, что риски фармацевтических компании в возмещаемом сегменте российского фармацевтического рынка в последние годы значительно возросли.

На этом фоне особенно привлекательными выглядят предусмотренные 44-ФЗ [3] инструменты, создающие возможности для получения статуса единственного поставщика и заключения долгосрочных контрактов на поставки лекарств. Это специальные инвестиционные контракты (СПИК) (ст. 111.3) и контракты со встречными инвестиционных обязательствами (так называемые офсетные контракты) (ст. 111.4).

СПИК как инструмент был введен в 2015 г. По началу он оказался востребован прежде всего зарубежными компаниями, реализующими проекты по локализации производства и преследующими цель снижения рисков инвестиций. В дальнейшем СПИК заключили и целый ряд российских фармацевтических компаний. Помимо предоставляемых льгот и преференций, стабильности налоговых и регуляторных условий ведения бизнеса, инвесторов привлекла потенциальная возможность получения

статуса единственного поставщика по включенным в контракт препаратам. В августе 2019 г., после длительного обсуждения, были внесены изменения в законодательство в отношении условий заключения контрактов (СПИК 2.0). В частности, заключение СПИК впредь будет осуществляться по результатам публичных конкурсных процедур, а сам контракт должен быть направлен на разработку и внедрение современных технологий (их перечень должен утверждаться правительством).

С 1 сентября 2016 г. вступила в силу норма по заключению офсетных контрактов (ст. 111.4 44-ФЗ), заключаемых по результатам конкурса (в отношении СПИК конкурсные процедуры еще только будут введены). Офсетные контракты заключаются между инвесторами и субъектами РФ. Обязательства инвестора состоят в создании (модернизации, освоении) производства продукции на территории субъекта РФ при инвестициях не менее 1 млрд руб., обязательства заказчика – в осуществлении закупок произведенной продукции в течение определенного срока на условиях заключенного контракта. Общий срок действия контракта составляет не более 10 лет. В случае заключения офсетного контракта инвестор включается в реестр единственных поставщиков, что позволяет госзаказчикам закупать у него товары без конкурса.

Офсетные контракты обеспечивают гарантированный спрос на региональном уровне, в то время как уже заключенные фармкомпаниями СПИК обеспечивают только потенциальную возможность приобретения статуса единственного поставщика. Оба инструмента преследуют цели стимуляции инвестиций и импортозамещения. В отличие от СПИК, офсетные контракты были априори ориентированы прежде всего на российских инвесторов.

В настоящее время в стране заключено только два офсетных контракта, причем закономерно, что реализуются они в Москве – наиболее богатом субъекте РФ с наибольшей численностью населения. Правительством Москвы заключены контракты со встречными инвестиционными обязательствами с компаниями «Биокад» и «Р-Опра» (дочерняя компания «Р-Фарм») (даты заключения контрактов соответственно 6.10.2017 и 30.10.2018). «Биокад» планирует инвестировать 3 млрд руб. в создание производства препаратов для лечения онкологических заболеваний, относящихся к 22 МНН. Поставки лекарственных препаратов для нужд Москвы предполагается осуществлять в течение 7 лет на сумму 14 млрд руб. Инвестиции «Р-Опра» в объеме 5,87 млрд руб. будут направлены на создание производства лекарственных препаратов 31 МНН в различных лекарственных формах и разного фармакотерапевтического профиля. Поставки этих лекарств в течение 7 лет должны составить 18,4 млрд руб. В обоих заключенных контрактах в основном речь идет о локализации

стадии производства готовых лекарственных форм (по полному циклу производства – только два и три МНН соответственно). Помимо Москвы заключение офсетных контрактов по поставкам фармацевтической продукции планируется также в Московской области.

По мнению ФАС, контракты, заключаемые на особых условиях, помимо выполнения позитивной функции в виде стимуляции инвестиций, несут в себе значительные риски ограничения конкуренции: заключение контрактов может негативно отразиться на уже действующих производствах аналогичной продукции; статус единственного поставщика лишает стимула снижения цен; льготы и преференции, предоставление на длительный период отдельным производителям, могут привести к снижению качества и конкурентоспособности продукции отечественного производства [3]. Необходимо добавить, что в случае заключения офсетных контрактов создаются предпосылки для чрезмерной концентрации фармацевтических производств в субъектах РФ с наиболее крупным рынком (Москва, Московская область) в ущерб развитию фармацевтических кластеров в других регионах.

Имея в виду эти риски, нами был проведен анализ российского фармацевтического рынка с целью определения перспектив монополизации отдельных продуктовых сегментов в результате реализации офсетных контрактов, которые были заключены правительством Москвы. Единицей анализа выступало уникальное сочетание МНН и лекарственной формы (далее – презентация). Всего офсетные контракты охватывают 53 групп МНН и 97 презентаций, относящихся к 14 фармакотерапевтическим группам 2-го уровня АТС-классификаций. В целях анализа рынка были использованы данные мониторинга продаж во всех основных сегментах российского фармацевтического рынка. Из общего массива данных была сделана выборка по МНН и формам выпуска, которые можно рассматривать как взаимозаменяемые с лекарственными препаратами, включенными в два офсетных контракта.

Анализ показал, что по результатам 2018 г. в стоимостном выражении в сегментах 63% презентаций монопольно присутствовали оригинальные зарубежные препараты, в 32% – присутствовали как зарубежные, так и отечественные препараты, в 5% – только отечественные. По целому ряду позиций компании, заключившие офсетные контракты, уже зарегистрировали и вывели на рынок свои препараты. Выведены на рынок препараты и других отечественных производителей. В 2018 г. на совокупном рынке целевых сегментов доля препаратов отечественного производства составила: 33% – на всем рынке (с учетом розничных продаж и госзакупок), 41% – на рынке госзакупок, 31% – на рынке региональных программ льготного лекарственного обеспечения (далее – РЛО). В течение

последних лет наблюдался быстрый рост доли препаратов отечественного производства (рисунок 1).

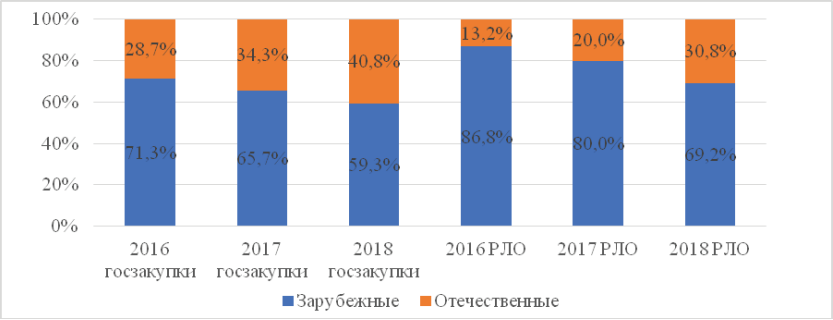


Рисунок 1. Оценка доли рынка отечественных и зарубежных препаратов на целевых рынках офсетных контрактов в стоимостном выражении

Далее была определена доля планируемых закупок по офсетным контрактам отдельных презентаций в годовом выражении (1/7 от общего объема закупок по офсетным контрактам) на целевых продуктовых рынка по итогам 2018 года в стоимостном выражении. Данные по отдельным презентациям были сгруппированы по фармакотерапевтическим группам второго уровня АТС-классификации (таблица 1). С учетом всех госзакупок высокие показатели потенциальной доли рынка офсетных контрактов характерны для ограниченного числа фармакотерапевтических групп. С учетом только закупок по региональным льготным программам в целом ряде сегментов показатели доли офсетных контрактов высокие, но только в одном случае можно говорить о доминирующем положении. это противорвотные средства, представленные только одним МНН Гранисетрон.

Таблица 1. – Оценка потенциальной доли рынка номенклатуры офсетных контрактов

Фармакотерапевтические группы АТС2	Потенциальная доля поставок по офсетным контрактам в руб. (закуп. цены) 2018 г.	
	от общего объема госзакупок	от закупок по РЛО
A04 – Противорвотные препараты	23,85%	167,75%
N03 – Противоэпилептические препараты	8,60%	29,31%
L04 – Иммунодепрессанты	6,24%	22,05%

Фармакотерапевтические группы АТС2	Потенциальная доля поставок по офсетным контрактам в руб. (закуп. цены) 2018 г.	
	от общего объема госзакупок	от закупок по РЛО
M05 – Препараты для лечения заболеваний костей	5,61%	19,73%
R03 – Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей	4,32%	15,17%
L01 – Противоопухолевые препараты	4,18%	11,87%
B03 – Препараты для лечения анемии	3,03%	10,84%
B01 – Антикоагулянты	2,91%	10,00%
H05 – Гормоны для лечения заболеваний паращитовидной железы	2,42%	9,70%
N05 – Психотропные препараты	1,55%	8,07%
L03 – Иммуностимуляторы	0,85%	7,47%
N07 – Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие	0,24%	0,40%
C02 – Гипотензивные препараты	0,11%	0,13%
Итого	4,40%	14,54%

В целом, проведенный анализ показывает, что заключенные офсетные контракты с учетом планируемых объемов закупок хоть в основном и не обеспечивает доминирования в масштабе всего российского рынка, однако создают очевидные риски ограничения конкуренции в отдельных продуктовых сегментах и ущемляют интересы других отечественных производителей на наиболее крупных региональных рынках. Несмотря на привлекательность офсетных контрактов как инструмента привлечения инвестиций, реальные возможности для его использования имеются у ограниченного числа российских регионов, что ставит прочие регионы, где развиваются фармацевтические кластеры, в заведомо неравные условия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трофимова Е.О., Денисова М.Н. Российский фармацевтический рынок: положение отечественных компаний. Фармация, 2018; 67(1): 3-7.

2. Трофимова Е.О., Денисова М.Н. Российская фармацевтическая промышленность по итогам 2018 года. Ремедиум, 2019; Специальное издание: 43-55.

3. Федеральный закон «О защите конкуренции» от 26.07.2006 № 135-ФЗ.
4. Доклад о состоянии конкуренции в Российской Федерации за 2018 год / Федеральная антимонопольная служба. – Москва, 2019. – 605 с.
5. Федеральный закон «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» от 05.04.2013 № 44-ФЗ.

КОЭФФИЦИЕНТ ВЫХОДНОГО ДНЯ И ЕГО ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОСЕТИТЕЛЬСКОГО ТРАФИКА

Умаров С.З., Наркевич К.И.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для оценки эффективности предприятий фармацевтического ретейла предложено использовать коэффициент выходного дня, который, как показали результаты исследования позволяет оценить особенности функционирования в условиях различной локации, непосредственно влияющих на посетительский трафик.

Ключевые слова: *аптеки, коэффициент выходного дня, продажи.*

Для аптечных сетей трафик посетителей является одним из ключевых показателей розничной реализации фармацевтических товаров. Постоянное отслеживание этого параметра может помочь в оценке результативности проводимых акций, реакции посетителей на изменение выкладки или ассортимента. Поэтому руководителям аптечных организаций необходимо разбираться в способах определения показателей трафика, чтобы иметь возможность эффективнее управлять бизнес–процессами [1, 2].

Коэффициент выходного дня – это величина, на которую увеличиваются/уменьшаются средние продажи в выходные по сравнению с средними продажами в будние. Коэффициент выходного дня, наряду с коэффициентом сезонности чаще всего применяется при прогнозировании будущего спроса, если в продажах присутствует изменение объема продаж в упаковках в зависимости от рабочего или выходного дня, месяца или сезона. Основной целью данной работы было определение коэффициента выходного дня для аптек, расположенных в разных локациях и с разным режимом работы.

В качестве объектов исследования были выбраны 40 аптек, расположенных в центральных районах и спальных районах Санкт-Пе-

тербурга. Аптеки были распределены в равной степени, по десять в каждой категории.

Для определения коэффициента выходного был проведен анализ объема продаж товаров аптечного ассортимента в упаковках за период с января 2016 по январь 2019 года. Выбор анализируемого периода связан с тем, что на объем продаж влияет не только сам коэффициент, обусловленный сезонностью, но и другие случайные разовые факторы, которые не могут значительно повлиять на продажи. Для нивелирования влияния случайных факторов был рассчитан коэффициент сезонности по группе аптек, расположенных в одной локации и имеющие одинаковый объем продаж.

Результаты расчетов коэффициента выходного дня с разбивкой по месяцам представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Динамика значений коэффициентов выходного дня

Локация аптек	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь	Среднее
Центр, 24 часа	0,75	0,73	0,73	0,76	0,59	0,69	0,66	0,69	0,69	0,69	0,73	0,74	0,70
Центральный район	0,63	0,54	0,57	0,60	0,44	0,57	0,47	0,46	0,49	0,55	0,57	0,57	0,54
Спальный район, 24 часа	0,85	0,81	0,82	0,83	0,70	0,79	0,79	0,78	0,77	0,83	0,82	0,88	0,81
Спальный район	0,85	0,79	0,79	0,80	0,64	0,77	0,75	0,77	0,81	0,87	0,85	0,85	0,80

На основе результатов, полученных в разрезе каждого месяца, было получено среднегодовое значение коэффициента выходного дня для каждой аптечной локации. Оказалось, что максимальное падение объемов продаж наблюдалось в аптеках центрального района, тогда как их соседи, функционирующие в 24-х часовом режиме, снизили объемы реализации только на 30% (коэффициент выходного дня = 0,70).

Что же касается аптек, расположенных в спальных районах, то, как показали результаты анализа, снижение объемов реализации было минимальным по сравнению с аптеками центральных районов и практически не зависело от режима работы аптечной организации (рисунок 1).

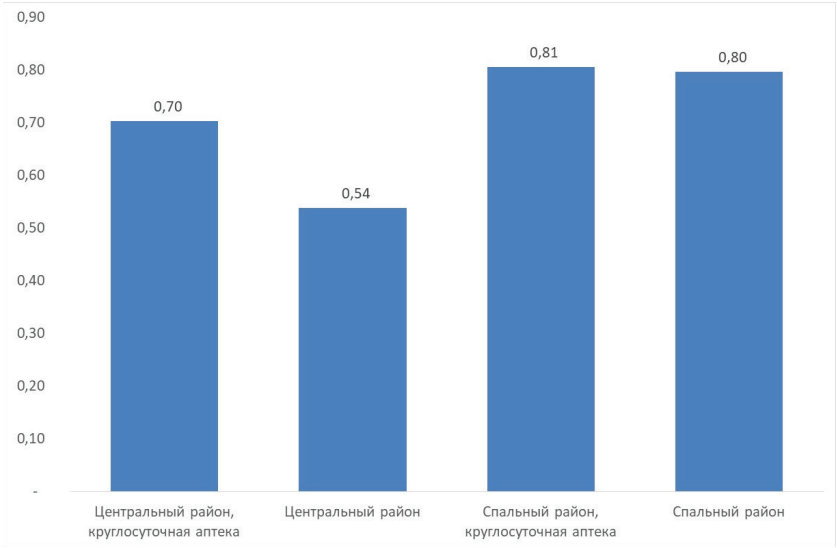


Рисунок 1. Сравнительная характеристика среднегодовых значений коэффициента выходного дня для аптечных организаций различной локации

В результате проведенного исследования удалось получить количественный показатель – коэффициент выходного дня, тесно связанный с ключевыми факторами эффективности фармацевтического ретейла – посетительским трафиком и объемом продаж. Кроме того, показано, что эффективность режима работы аптечной организации в выходные и праздничные дни зависит от ее локации, а также установлено что переход на 24-х часовой режим работы в спальном районе не дает особых преимуществ субъекту фармацевтического ретейла в выходные и праздничные дни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Репин В.В., Елиферов В.Г. Процессный подход к управлению: моделирование бизнес-процессов / В.В. Репин, В.Г. Елиферов. – М.: РИА "Стандарты и качество", 2005. – 404 с.

2. Ротер М., Шук Д. Учитесь видеть бизнес-процессы / Майк Ротер и Джон Шук; пер. с англ. [Г. Муравьева]. – М. : Альпина Бизнес Букс, 2005. – 117 с.

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 5-БРОМ-7-ХЛОР-4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА, ИНКАПСУЛИРОВАННОГО В ЛИПОСОМЫ

Фролова В.В., Дмитриева И.Б., Гурина С.В., Чернов Н.М.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В предыдущих исследованиях было выявлено активное в отношении грамположительных бактерий производное 4,4а-дигидроксантона – 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон. В данной работе мы инкапсулировали дигидроксантон в липосомы, рассчитали размер липосом и исследовали противомикробную активность 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантона, введенного в липосомы, в отношении *Staphylococcus aureus*.

Ключевые слова: *4,4а-дигидроксантоны, липосомы, фосфатидилхолин, противомикробная активность, Staphylococcus aureus.*

Липосомы представляют собой самопроизвольно возникающие при диспергировнии полярных липидов в воде пузырькообразные частицы, которые состоят из одного или нескольких замкнутых липидных бислоев, разделяемых водными промежутками. Стабильность и относительная непроницаемость липидных везикул сделала их потенциальным биологическим носителем различных лекарственных субстанций для доставки в клетки и ткани организма [1]. В липосомы могут быть заключены ферменты, гормоны, витамины, антибиотики, цитостатики, циклические нуклеотиды и т.д. [2].

Внимание многих исследователей привлекают липосомальные препараты антибиотиков. Задачей получения новых лекарственных форм антибиотиков является разработка препаратов устойчивых к гидролазам, например, к β-лактамазам. Комплекс антибиотик-липосома повышает химическую стабильность антибиотика; повышает проникновение антибиотика через мембрану бактериальной клетки; изменяет фармакокинетику лекарственного препарата, что позволяет снизить токсичность антибиотика и повысить специфическое действие препарата [2].

Использование комплексов липосома-препарат имеет ряд преимуществ перед применением только препаратов: липосомы позволяют доставлять в клетки вещества, которые в отсутствие липосом в них не проникают; вещество, заключенное в липосомы, защищено от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность препаратов, подверженных деструкции в биосредах; препарат, инкапсулированный в липосомы, обеспечивает большой терапевтический эффект (время действия увеличивается, при этом доза его может быть значительно уменьшена и снижена

кратность введения); за счет липосом можно создать водорастворимую форму ряда лекарственных субстанций, увеличивая тем самым их биодоступность [1, 2].

В последние годы созданы липосомальные коммерческие препараты, содержащие антибиотики: доксорубицин, даунорубицин, амфотерицин В, тобрамицин, амикацин и ряд других [2].

Таким образом, целью нашего исследования является инкапсулирование в липосомы активного в отношении грамположительных бактерий 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантона (рисунок 1), расчет размера полученных липосом и исследование их противомикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus*.

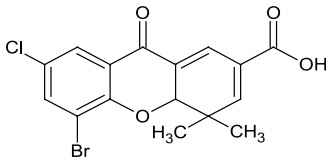


Рисунок 1. Структурная формула 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантона

В качестве исходного фосфолипида для получения липосом использовали фосфатидилхолин, относящийся к классу соевых фосфолипидов, которые находят все более широкое применение в составе лекарственных препаратов и в виде липосом [3].

Липосомы были синтезированы путем ультразвукового диспергирования. Сначала готовили насыщенный раствор фосфолипида в летучем органическом растворителе – четыреххлористом углероде (CCl_4), выпаривали до полного испарения жидкости, добавляли воду и растворенный в ДМСО дигидроксантон. Затем полученный раствор подвергали ультразвуковому диспергированию на приборе диспергатор ультразвуковой УЗД1-0.0663/22 в течение 5 минут с последующим охлаждением [3].

Размер липосом определяли по методу Рэлея [4], основанному на измерении оптической плотности дисперсий при различных длинах волны падающего света. Размер липосом с инкапсулированным дигидроксантоном составил 160 нм.

Антимикробную активность полученных липосом с дигидроксантоном исследовали методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне с последующим высевом на мясопептонный агар. Определяли минимальную ингибирующую цидную (МЦК) и статическую концентрации (МСК) соединения, инкапсулированного в липосомы [5]. В качестве тест-культуры использовали грамположительную бактерию *Staphylococcus aureus* АТСС 6538. В качестве препарата сравнения был

выбран антибиотик ванкомицин, обладающий выраженной антистафилококковой активностью.

В предыдущих исследованиях мы получили противомикробную активность 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантона (МЦК – 4 мкг/мл, МСК – 2 мкг/мл), схожую с действием препарата сравнения – ванкомицина (МЦК – 2 мкг/мл) в отношении *Staphylococcus aureus*. При исследовании антимикробного действия липосом с дигидроксантоном в отношении этой же культуры установлено, что МЦК составила 8 мкг/мл, а МСК – 4 мкг/мл (таблица 1). Следовательно, инкапсулирование 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантона в липосомы не привело к увеличению антимикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus.*

Таблица 1. – Противомикробная активность 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантона, липосом с 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантоном и ванкомицина в отношении *Staphylococcus aureus*

Образец	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл	
	МСК	МЦК
5-Бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон	2	4
Липосомы с 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантоном	4	8
Ванкомицин	-	2

Таким образом, были получены липосомы с включенным в них 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантоном, размер липосом составил 160 нм. Инкапсулирование дигидроксантона в липосомы не привело к увеличению антимикробной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хромов, А.С. Липосомальные препараты – реализация нанотехнологий в медицине // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016; 2 (48): 14-23.

2. Краснопольский Ю.М., Дудниченко А.С., Швец В.И. Фармацевтическая биотехнология: Бионанотехнология в фармации и медицине: учеб. пособие. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2011. – 228 с.

3. Ильющенко А.Ю., Романова Д.А. Влияние природы растворителя и концентрации фосфолипида на размер липосом // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2019 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019: 102-104.

4. Е.Д. Щукин, А.В. Перцов, Е.А. Амелина. Коллоидная химия. – Изд-во Юрайт, 2014. – 445 с.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ И ГРИБОВ К НОВЫМ ПРОИЗВОДНЫМ 1,2,3-ТРИАЗОЛА

[1]Фролова В.В., [1]Гурина С.В., [2]Токарева П.В., [2]Говди А.И.
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Институт Химии
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Ведется поиск активных противомикробных соединений из группы триазолов. В Институте Химии СПбГУ были синтезированы новые производные 1,2,3-триазола. Исследована их противомикробная активность в отношении культур бактерий *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и дрожжевых грибов *Candida albicans*. Выявлены два соединения, проявляющие противогрибковую активность в отношении *Candida albicans,* сопоставимую с активностью флуконазола.

Ключевые слова: *1,2,3-триазолы, противогрибковая активность, Candida albicans, метод серийных разведений.*

В последние годы интерес к медицинской микологии значительно возрос. Это связано с высокой распространенностью микозов – инфекций, вызванных грибами. По данным ВОЗ каждый пятый житель планеты страдает каким-либо грибковым заболеванием [1, 2]. Наиболее распространенными среди микозов являются кандидозы – заболевания, вызванные дрожжеподобными грибами рода *Candida*, из них *C. albicans* вызывает 90% случаев поверхностного и 50 – 70% инвазивных кандидозов [3]. Наиболее опасным является инвазивный кандидоз, когда гриб поражает внутренние органы и различные ткани организма. Развитию кандидоза способствуют различные факторы: ослабленный иммунитет, нарушение углеводного обмена, применение цитостатиков, иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, а также нерациональное использование антибиотиков [1]. Ситуация усугубляется появлением резистентных штаммов грибов к широко применяемым антимикотикам [4].

Таким образом, актуальным является поиск новых антифунгальных соединений, эффективных в отношении возбудителей микозов, в том числе и резистентных.

Азолы – это группа антимикотиков широкого спектра действия, которая используется в медицине для лечения и профилактики микозов. Получение новых производных азолов и изучение их химических и биологических свойств представляет большой интерес для создания новых потенциальных противогрибковых препаратов.

В Институте Химии СПбГУ были синтезированы новые производные 1,2,3-триазола – 4,5-диэтинил-1*H*-1,2,3-триазолы, содержащие различные заместители при тройных связях (рисунок 1).

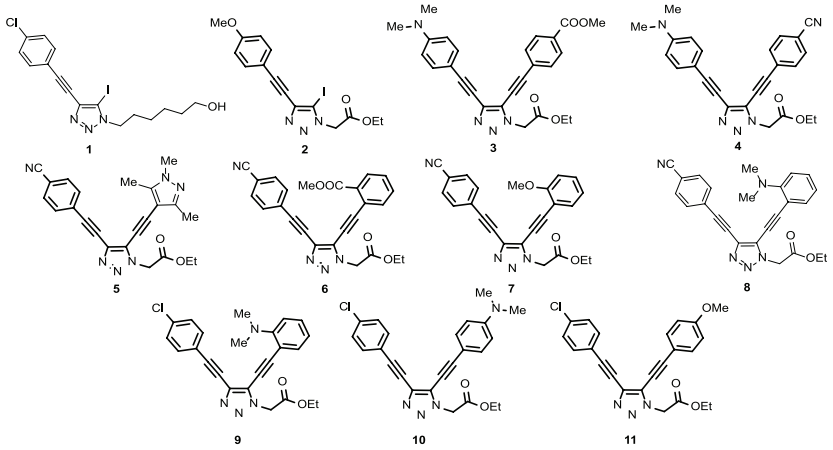


Рисунок 1. Исследуемые соединения

Противомикробную активность полученных соединений исследовали на тест-культурах грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* АТСС 6538, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* АТСС 25922 и дрожжах *Candida albicans* РКПГУ401 методом двукратных серийных разведений в жидких питательных средах – мясопептонном бульоне (для бактерий) и в жидкой среде Сабуро (для грибов) – с последующим высевом на плотные питательные среды. Определяли минимальные ингибирующие цидные (МЦК) и статические концентрации (МСК) триазолов [5]. В качестве препарата сравнения был выбран флуконазол – синтетический противогрибковый препарат группы триазолов, который применяют для лечения различных форм кандидозов (рисунок 2).

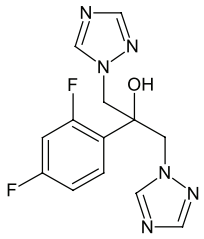


Рисунок 2. Структурная формула флуконазола

Антистафилококковый эффект соединений **1-11** был слабо выражен (МЦК – 250-500 мкг/мл). Минимальная ингибирующая цидная концентрация в отношении *Escherichia coli* составила 250-500 мкг/мл. Таким образом, исследуемые 4,5-диэтинил-1,2,3-триазолы оказались малоактивными в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

При исследовании противогрибкового действия производных триазола в отношении дрожжей *Candida albicans* было установлено, что соединение **1** оказывало статическое (МСК – 31.2 мкг/мл) и цидное (МЦК – 62.5 мкг/мл) антифунгальное действие, сопоставимое с активностью препарата сравнения – флуконазола (рисунок 3). Его минимальная ингибирующая цидная концентрация в отношении *Candida albicans* составила 31.2 мкг/мл. Соединение **5** оказывало схожее статическое действие (МСК – 62.5 мкг/мл). Остальные триазолы были менее активны в условиях данного эксперимента (МСК – 125 мкг/мл, МЦК – 250 мкг/мл).

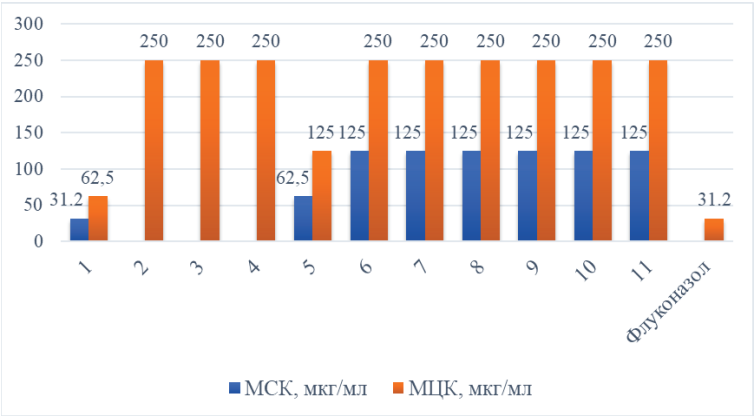


Рисунок 3. Антифунгальная активность производных 1,2,3-триазола в отношении дрожжей *Candida albicans*

Таким образом, из одиннадцати исследуемых соединений можно выделить два производных 1*H*-1,2,3-триазола, эффективных в отношении дрожжей *Candida albicans,* активность которых сопоставима с референсным соединением.

Работа поддержана грантом РФФИ мол_а 18-33-01213 (2019-2020 гг.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Соковнина С.В., Танчева А.А., Ильина А.А. Антимикотическая активность эфирных масел // Вестник науки и образования. – 2017; 11(35): 109-111.

2. Бондаренко А. Л., Калужских Т.И., Егорова Т.В. Кандидозы: учебное пособие для студ. мед. Вузов. – Киров: КГМА, 2010. – 80 с.

3. Ананьева Е.П., Кошевенко А.С., Яковлев И.П. и др. Антифунгальная активность новых производных дитиадиазолов // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – С. 85–89.

4. Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Шляхто Е.В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2011; 13 (1): 14-17.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

СУХОЙ ЭКСТРАКТ ЧАГИ, ГИНКГО БИЛОБА И ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ – НОВАЯ ФИТОСУБСТАНЦИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ

Хренова П.П., Легостева А.Б.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изучены физико-химические и технологические свойства сухого экстракта чаги, листьев гинкго билоба и земляники лесной. Рассмотрены возможные варианты производства таблеток, и осуществлен предварительный выбор вспомогательных веществ.

Ключевые слова: *сухой экстракт, гинкго билоба, земляника лесная, чага, физико-химические свойства, технологические свойства, таблетки, вспомогательные вещества.*

Рассматривая рынок лекарственных препаратов (ЛП) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), можно заметить, что часто применяемой лекарственной формой для разработки средств от ССЗ являются таблетки.

Таблетки имеют ряд преимуществ: портативность, удобная для их отпуска, хранения и транспортировки; длительная сохранность лекарственных веществ в спрессованном состоянии; возможность маскировки неприятных органолептических свойств; локализация действия лекарственного вещества в определенном отделе желудочно-кишечного тракта и др. В связи с этим таблетки выбраны для создания ЛП с фитосубстанцией.

Фитосубстанцией в разрабатываемом ЛП для лечения и профилактики ССЗ является сухой экстракт чаги, листьев гинкго билоба и земляники лесной (СЭЧЛГБЗЛ). Выбранные растения содержат биологически активные вещества (БАВ), благотворно влияющие на сердечно-сосудистую систему. Нами разработана технология СЭЧЛГБЗЛ, который предложено получать трехступенчатой ремацерацией, интенсифицированной ультразвуком [1]. Очистку получаемых извлечений БАВ проводить отстаиванием с последующей фильтрацией и промывкой фильтра горячей водой. Выпаривание вести в условиях вакуума, сушку осуществлять в сушильном шкафу при температуре 55±1°С. Полученные сухие массы измельчать и смешивать в соотношении 3:1:1 (гинкго билоба:земляника лесная:чага соответственно).

Выбор технологии таблеток основывается на физико-химических и технологических свойствах лекарственных субстанций.

В ходе научных исследований изучены следующие физико-химические и технологические свойства СЭЧЛГБЗЛ: форма частиц, гигроскопичность, фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, прессуемость.

Форма частиц проанализирована на цифровом микроскопе BRESSER LCD MICRO 40x-1600x (Германия) и обнаружено, что частицы используемого экстракта имеют форму пластинок. Такие частицы, как правило, практически не используются в технологии прямого прессования без гранулирования и добавления антифрикционных вспомогательных веществ.

Большое значение для выбора вспомогательных веществ и технологии таблетирования имеет гигроскопичность. Из-за высокой гигроскопичности могут изменяться внешний вид, окраска, концентрация фитосубстанции, срок годности ЛП, возможно образование продуктов разложения БАВ и снижение фармакологической активности препарата.

В ходе проведенных исследований обнаружено, что СЭЧЛГБЗЛ гигроскопичен, и его необходимо хранить при относительной влажности воздуха не выше 40% (рисунок 1).

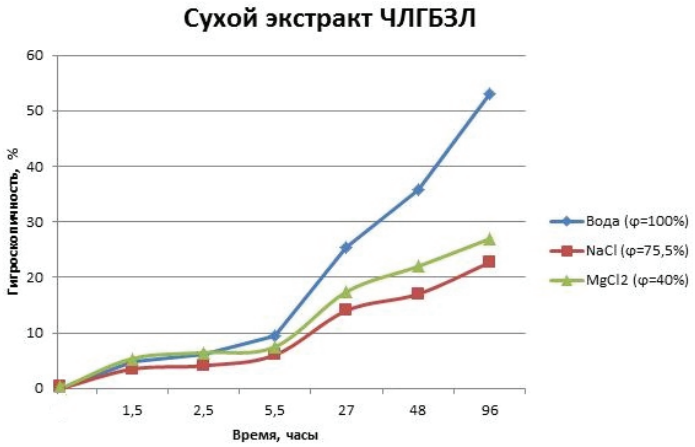


Рисунок 1. Гигроскопичность СЭЧЛГБЗЛ

Экстракт нужно фасовать сразу после производства, потому что уже в течение 1,5 часов нахождения на воздухе его влажность превышает допустимую норму (по ГФ XIV содержание влаги не более 5%). В дальнейшем при разработке технологии производства таблеток следует учесть это свойство.

При исследовании фракционного состава СЭЧЛГБЗЛ установлена его неоднородность, что показано на рисунке 2.

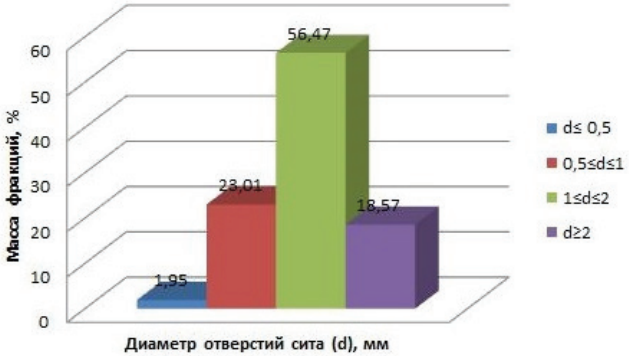


Рисунок 2. Фракционный состав СЭЧЛГБЗЛ

Из-за наличия выступов и неровностей на поверхности частиц затрудняется их перемещение относительно друг друга, что приводит к сниже-

нию насыпной плотности, следовательно, влияет на объем матричного канала, что в свою очередь требует использование грануляции.

В ходе исследования технологических свойств сухого экстракта выявлено, что он обладает низкой сыпучестью. Это объясняется высокой степенью гигроскопичности, пластинчатой формой частиц и неоднородным фракционным составом, что потребует использование антифрикционных веществ.

При изучении прессуемости СЭЧЛГБЗЛ установлено ее низкое значение, что указывает на необходимость применения высокоэффективных связующих веществ.

Результаты исследования физико-химических и технологических свойств СЭЧЛГБЗЛ сведены в таблице 1.

Таблица 1. – Результаты определения физико-химических и технологических свойств СЭЧЛГБЗЛ

№ п/п	Показатель	Значение для СЭЧЛГБЗЛ
1	Насыпная плотность, г/см^3	0,51±0,01
2	Сыпучесть, г/с	1,01±0,01
3	Прессуемость, кг/см^2	3,00±0,02
4	Форма частиц	Пластинки
5	Фракционный состав	Неоднородный
6	Гигроскопичность	Высокая

Как видно из представленных данных (таблице 1), в технологии таблеток СЭЧЛГБЗЛ целесообразно использовать метод прямого прессования или сухой грануляции.

Для улучшения технологических свойств СЭЧЛГБЗЛ необходимо подобрать вспомогательные вещества, которые позволили бы получить сыпучую массу для таблетирования и уменьшить гигроскопичность сухого экстракта.

С этой целью в фармацевтической промышленности применяются лактоза, маннит, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) и другие вещества в качестве наполнителя.

Компания DFE Pharma предлагает безводную лактозу Lactopress® Anhydrous и SuperTab® AN. Вследствие отсутствия кристаллизационной воды, безводная лактоза подходит для лекарственных форм, включающих лекарственные вещества, чувствительные к влаге [2].

Маннит – это шестиатомный спирт, получаемый в промышленности восстановлением фруктозы. Обладает низкой гигроскопичностью, в свя-

зи с чем нашел широкое применение для разработки препаратов с влагочувствительными активными фармацевтическими субстанциями. Также маннит используется, как пищевая добавка Е421 и заменитель сахара, что оказывает благоприятное действие для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом [3].

Фирма FMC BioPolymer является лидером в производстве МКЦ. Сорт Avicel PH-103 характеризуется меньшим содержанием влаги по сравнению с другими сортами МКЦ и идеально подходит для таблетирования влагочувствительных веществ.

В качестве антифрикционных веществ применяют аэросил, крахмал, тальк.

Связующие вспомогательные вещества обеспечивают прочность таблеток. Самым сильным связующим, представленном на рынке, является повидон Kollidon® 90 F фирмы BASF. Коллидон® 90 F подходит для прямого прессования таблеток без грануляции [4].

Таким образом, на основании изученных физико-химических и технологических свойств СЭЧЛГБЗЛ в технологии таблеток с этой фитосубстанцией целесообразно в сравнительном аспекте исследовать два метода таблетирования: метод прямого прессования и сухой грануляции. В дальнейшем производстве ЛП рационально использовать высокоэффективные связующие (сухие), антифрикционные и водопоглощающие вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хренова П.П., Легостева А.Б. Чага, листья гинкго билоба и земляники лесной–растительное сырье в разработке лекарственного препарата для применения в кардиологии //IV Гаммермановские чтения: сборник научных трудов 30–31 января 2019 г. / кол. авторов. – Москва: РУСАЙНС, 2018. – 362 с.

2. Lactopress® Anhydrous производства DFE Pharma. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.dfepharma.com/excipients/expertise/oral-solid-dose/lactose/anhydrous/lactopress-anhydrous

3. Канарская З. А., Демина Н. В. Тенденции в производстве сахарозаменителей. Вестник Казанского технологического университета, Т. 15. № 9, 2012.

4. Kollidon® 90 F – The strongest binder on the market [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kollidon-90-F.html

РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУР АТТЕСТАЦИИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ В ОСНАЩЕННОМ СОСТОЯНИИ ДЛЯ КЛАССОВ ЧИСТОТЫ D И C, С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ HACCP

Цветков Н.А., Басевич А.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Описание анализа рисков HACCP при аттестации чистых помещений.

Ключевые слова: *аттестация, надлежащая производственная практика, оснащенное состояние, чистые помещения, анализ рисков, HACCP.*

При производстве лекарственных препаратов предъявляются специальные требования для снижения риска контаминации частицами и микроорганизмами. Поэтому производство лекарственных средств происходит в чистых помещениях. Чистые помещения являются обязательной частью фармацевтической системы качества на производстве.

При проведении испытаний определяются контрольные точки, из которых проводится отбор проб или точки тестирования. Определение контрольных точек основывается на следующих нормативных документах:

• ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц

• ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний (с Поправкой)

• ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию

Кроме того, выбор контрольных точек основывается на оценке рисков. Оценка рисков основывается на следующих нормативных документах:

• ICH Q9 Quality Risk Management

• ГОСТ Р 51705.1-2001 Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования

• ГОСТ Р 56671-2015 Рекомендации по разработке и внедрению процедур, основанных на принципах ХАССП

Согласно ICH Q9 Общая оценка рисков состоит из идентификации опасностей, а также анализа и оценки рисков, связанных с воздействием этих опасностей. HACCP (ХАССП) является системным, предупреждающим и профилактическим инструментом для обеспечения качества, надежности и безопасности продукции. Это структурированный подход с применением технических и научных принципов для анализа, оценки,

предупреждения и контроля рисков или неблагоприятных последствий опасности, которые являются результатом планирования, разработки, производства и применения продукции.

НАССР состоит из следующих семи этапов:

1) проведение анализа безопасности и определение предупреждающих мер для каждой стадии процесса;

2) определение критических контрольных точек;

3) установление критических пределов;

4) установление системы проверки критических контрольных точек;

5) определение корректирующих мероприятий, которые должны быть проведены, если при мониторинге установлено, что критические контрольные точки являются неконтролируемыми;

6) введение системы подтверждения, что система НАССР работает эффективно;

7) установление системы хранения протоколов.

На первом этапы необходимо создать рабочую группу ХАССП, которая несет ответственность за разработку, внедрение и поддержание системы ХАССП в рабочем состоянии. Члены группы ХАССП в совокупности должны обладать достаточными знаниями и опытом в области технологии управления качеством, обслуживания оборудования и контрольно-измерительных приборов, а также в части нормативных и технических документов на продукцию. В составе группы ХАССП должны быть координатор и технический секретарь, а также, при необходимости, консультанты соответствующей области компетентности.

Критические контрольные точки определяют, проводя анализ отдельно по каждому учитываемому опасному фактору и рассматривая последовательно все операции, включенные в блок-схему производственного процесса. Необходимым условием критической контрольной точки является наличие на рассматриваемой операции контроля признаков риска (идентификации опасного фактора и предупреждающих воздействий, устраняющих риск или снижающих его до допустимого уровня).

При аттестации помещения в оснащенном состоянии определяют следующие параметры (таблица 1).

Таблица 1. – Описание оценки рисков критических контрольных точек при аттестации в оснащенном состоянии

Параметр	Описание оценки рисков критических контрольных точек
Режим разделения чистых зон	При тесте на разделение чистых зон смотрят на выполнения правил, прописанных в ГОСТ 14644 часть 4, где указаны какие критические точки могут возникать при расстановке мебели и оборудования. И оценка рисков определяет критичность данных точек.

Параметр	Описание оценки рисков критических контрольных точек
Время восстановления по уровню загрязнений	Точки отбора проб и число отбираемых проб определяются соглашением между заказчиком и исполнителем. Поэтому здесь точки отбора определяются на основе оценки рисков: например, ставят точки рядом с оборудованием или мебелью, а также в тех местах, где может уровень частиц быть больше, чем в остальной части помещения.
Стабильность поддержания температуры и относительной влажности	Измерение температуры следует выполнять, как минимум, в одной точке в каждой температурной зоне. Остальные контрольные точки на основе оценки рисков. Например, рядом с оборудованием, у которого большое тепловыделение. Измерение влажности следует выполнять, как минимум, в одной точке в каждой зоне с заданными требованиями к влажности. Остальные контрольные точки на основе оценки рисков. Например, рядом с зоной взвешивания или сушки, где требуется определенная влажность.
Классы чистоты	Дополнительное число точек определяется при помощи оценки рисков. Отбор проб рядом с системой вентиляции, в точках, где могут возникать завихрения и турбулентные потоки.
Чистоту поверхностей по частицам и уровни микробного загрязнения (при необходимости)	Этот тест выполняется при необходимости. Поэтому точки отбора выбираются там, где нам необходимо доказать определенный уровень частиц.
Уровни освещенности и шума	Данные испытания не расписаны в ГОСТ 14644, поэтому проводятся по условиям договоренности с заказчиком и на основе оценки рисков.
Потоки воздуха и кратность воздухообмена, если это необходимо	Проводятся при необходимости и на основе оценки рисков. Например, чтобы точно определить поток воздуха в зоне контакта с продуктом.

После устанавливаются критические пределы для каждой из точек, которые должны быть заданы с учетом всех погрешностей.

Для каждой критической точки должна быть разработана система мониторинга для проведения в плановом порядке наблюдений и измерений, необходимых для своевременного обнаружения нарушений критических пределов и реализации, соответствующих предупредительных или корректирующих воздействий.

Кроме того, оценка рисков по HACCP производится не только при выполнении аттестации и выборе контрольных точек, но и между стадиями аттестаций. Например, между построенным и оснащенным состоянием. Так как если не учесть риски при действиях между стадиями, то во вре-

мя проведения аттестации можно получить отклонения. Данная оценка учитывает: расстановку оборудования и мебели, наличие зоны обслуживания данного оборудования, места для заполнения рабочих протоколов, замену распределительных решеток и фильтров (зону их обслуживания), настройка параметров воздухообмена и т.д.

Правильное определение критических контрольных точек оборудования является неотъемлемой частью аттестации чистых помещений. Критические контрольные точки влияют на все параметры аттестации, поэтому оценка рисков (определение предупреждающих мер, мониторинг, дерево принятия решений, установление критических пределов и т.д.) является залогом успешного прохождения аттестации чистого помещения, и соответственно обеспечивает выпуск продукции надлежащего качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ ИСО 14644-1-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха // Портал «Кодекс» URL: http://docs.cntd.ru/document/1200032260 (дата обращения: 30.10.2018).

2. ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний (с Поправкой) // Портал «Кодекс» URL: http://docs.cntd.ru/document/1200062542 (дата обращения: 30.10.2018).

3. ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию // Портал «Кодекс» URL: http://docs.cntd.ru/document/1200029943 (дата обращения: 30.10.2018).

4. ГОСТ Р 51705.1-2001 Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования // Портал «Кодекс» URL: http://docs.cntd.ru/document/1200007424 (дата обращения: 18.06.2019).

5. ГОСТ Р 56671-2015 Рекомендации по разработке и внедрению процедур, основанных на принципах ХАССП // Портал «Кодекс» URL: http://docs.cntd.ru/document/1200125978 (дата обращения: 18.06.2019).

АНАЛИЗ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ВНУТРЕННИХ АУДИТОВ АО «ВЕРТЕКС»

Черенкова Е.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская федерация

Анализ порядка организации, проведения и результатов внутренних аудитов в подразделениях АО «ВЕРТЕКС», с целью совершенствования системы менеджмента качества.

Ключевые слова: *внутренний аудит, интегрированная фармацевтическая система качества АО «ВЕРТЕКС», корректирующие действия, аудит процесса.*

Успех и развитие любого современного фармацевтического предприятия определяется множеством различных факторов как внешних, так и внутренних. Для того, чтобы выстроить четкую систему производственной деятельности, фармацевтические предприятия используют один из инструментов управления качеством – внутренние аудиты. Анализ их результатов позволяет выявить проблемы и наметить дальнейшие пути их решения.

Внутренний аудит – система организационных и практических мероприятий, которые проводятся с целью проверки выполнения на предприятии требований интегрированной фармацевтической системы качества, а также с целью принятия необходимых мер по устранению недостатков.

Внутренние аудиты АО «ВЕРТЕКС» проводятся сотрудниками компании через запланированные промежутки времени для обеспечения руководства объективной и своевременной информацией о степени соответствия интегрированной фармацевтической системы качества (далее по тексту – ИФСК): установленным компанией требованиям, требованиям надлежащих практик, требованиям стандартов ISO 9001 и ISO 22000. Целью проведения внутренних аудитов является идентификация областей потенциального улучшения ИФСК.

По результатам проведенного аудита формируется отчет, в котором отражаются положительные наблюдения, а также несоответствия, выявленные в ходе аудита. Выявленным несоответствиям [1] присваивается категория в соответствии с таблицей 1.

Таблица 1. – Классификация результатов внутренних аудитов

№ п/п	Результат внутреннего аудита	Описание несоответствия
Наблюдения		
1	наблюдение	факт, обнаруженный при самоинспекции, который потенциально может указывать на несоответствие критериям аудита
Несоответствия		
2	несущественное	Несоответствие/отклонение, не влияющее на качество выпускаемой продукции
3	существенное	Несоответствие/отклонение, которое может привести к ухудшению качества продукции по показателям, не влияющим на здоровье пациента, или способно влиять на стабильность и результативность процесса.
4	критическое	Несоответствие/отклонение, которое может с высокой долей вероятности нанести вред здоровью потребителя

Для выявленных в ходе аудита несоответствий назначаются корректирующие действия – мероприятия, направленные на устранение причин выявленных несоответствий/отклонений.

В динамике с 2016 по 2018 год количество несоответствий, выявленных в ходе внутренних аудитов подразделений компании возросло с 243 до 285, что можно заметить на диаграмме количества несоответствий, представленной на рисунке 1. Результативность аудита по мнению многих специалистов [2] должна измеряться уменьшением количества несоответствий.

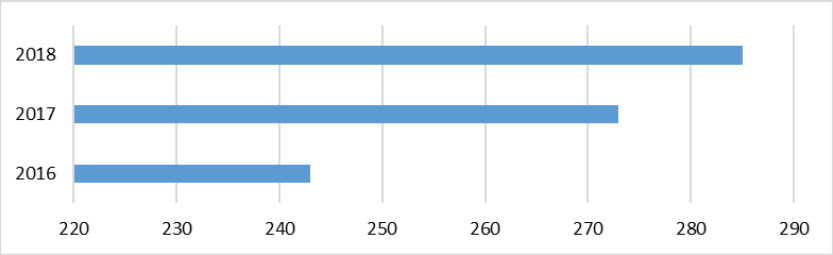


Рисунок 1. Диаграмма количества несоответствий

Проведя детальный анализ, выявленные несоответствия были классифицированы на несколько групп, по их характерным признакам. Исходя из полученных результатов был выявлен недостаток существующего

процесса: невозможность оценить взаимосвязь между результатами внутренних аудитов всех подразделений компании, вовлеченных в интегрированную фармацевтическую систему качества.

В целях совершенствования порядка организации и проведения внутренних аудитов в подразделениях АО «ВЕРТЕКС» виды аудита были разделены на:

− аудит подразделения – проверка отдельных процессов, в которых задействовано проверяемое подразделение;

− аудит процесса – проверка конкретного процесса во всех подразделениях, задействованных в его выполнении.

При проведении аудита процесса проверка проводится по одной из следующих схем:

− прослеживание вперед – обследование от начала процесса до его результата или до заданной точки;

− прослеживание назад – обследование от результата процесса к его началу;

− частичное прослеживание – обследование проводится, начиная с произвольно выбранной точки процесса вперед или назад.

Взаимосвязь внутренних аудитов в зависимости от их классификации представлена на рисунке 2.

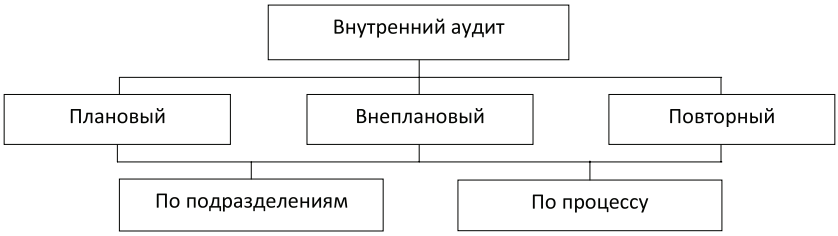


Рисунок 2. Взаимосвязь внутренних аудитов согласно имеющейся в организации классификации

Данная классификация внедрена и успешно функционирует на предприятии. Проведен аудит подразделений, принимающих участие в процессе производства продукции (Урсодезоксихолиевой кислоты 250 мг) по схеме – прослеживание вперед. Проведена последовательная проверка подразделений, связанных с производством препарата начиная с производственного планирования заканчивая выпуском продукции в реализацию.

В результате аудита были выявлены несоответствия, которые прослеживались от начала до конца процесса во всех подразделениях, связанные

с нарушением последовательности и взаимодействия процессов системы менеджмента качества. На итоговом совещании была установлена взаимосвязь между выявленными несоответствиями и установлены причины их возникновения.

Таким образом, был сформирован общий отчет внутреннего аудита всех подразделений, а также разработаны корректирующие действия, позволяющие устранить причины выявленных несоответствий не точечно (в одном подразделении), а сразу во все производственной цепочке, что существенно сократило время работы сотрудников, по устранению несоответствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ ISO 9001:2011. Система менеджмента качества. Требования. – Введ. 2013-01-01. – М.: «Стандартинформ», 2012. – 36 с.

2. Ефимов В.В., Туманова А.Н. Внутренний аудит качества и самооценка организации: учебное пособие. – Ульяновск: УлГТУ, 2007. – 123 с.

СИНТЕЗ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2-(5*H*-ХРОМЕНО[5,3-*d*]ПИРИМИДИН-5-ИЛ) УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Чернов Н.М., Шутов Р.В., Яковлев И.П.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Разработан удобный и эффективный метод получения производных 2-(5*H*-хромено[5,3-*d*]пиримидин-5-ил)уксусных кислот с использованием электронодефицитных 3-винилхромонов. Показано, что полученные вещества обладают флуоресцентными свойствами в фиолетово-синей области спектра (390-460 нм).

Ключевые слова: *3-винилхромон, бинуклеофильный реагент, амидин, флуоресценция.*

Хромено[4,3-*d*]пиримидины представляют собой трициклические фенантреноподобные системы. Практический интерес среди исследователей к данным структурам связан с проявляемой ими антиагрегантной [1] и противовоспалительной [2] активностью.

В то же время существует относительно небольшое число подходов к синтезу таких гетероциклических систем. Основным и исторически пер-

вым является реакция 3-формилхромонов **1** с 1,3-бинуклеофильными реагентами **2** [3], например, амидинами и производными мочевины (схема 1). Однако из-за сопоставимой реакционной способности всех трех электрофильных центров хромонов **1** в данном синтезе встает проблема образования наравне с целевыми хромено[4,3-*d*]пиримидинами **3** побочных продуктов – 5-салицилоилпиримидинов **4**. В результате продукты **4** выделяются обычно со средними выходами (32-68%), а высокая селективность процесса достигается лишь в отдельных случаях, например, при использовании в качестве бинуклеофильного реагента *S*-метилизотиомочевины.

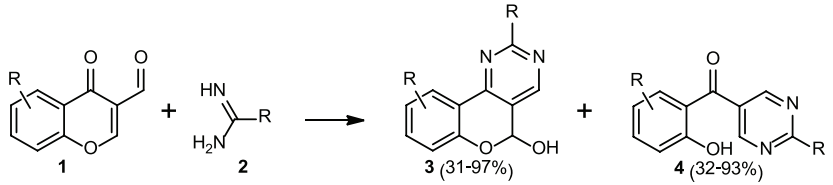
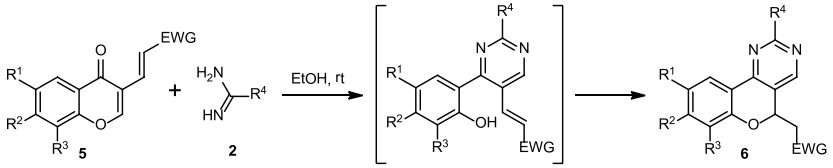


Схема 1. Синтез хромено[4,3-*d*]пиримидинов **3** из 3-формилхромонов **1**

Тем не менее, перспективной заменой 3-формилхромонов **1** в данном синтезе выглядят электронодефицитные 3-винилхромоны общей формулы **5**. Данные соединения уже зарекомендовали себя как ценные реагенты для конструирования гетероциклических систем [4]. Взаимодействие хромонов **5** с бинуклеофильными реагентами **2** проводили в этаноле при комнатной температуре, причем реакция заканчивалась обычно за 4-6 часов. В результате с высокими выходами (72-99%) был получен ряд из 27 производных 2-(5*H*-хромено[5,3-*d*]пиримидин-5-ил)уксусных кислот **6** (схема 2).



R^1, R^2, R^3 = Me, MeO, OH, Hlg, NO_2; R^4 = H, Me, Ar, NH_2, MeO, MeS, BzS; EWG = CO_2Et, CO_2H, CN, $CONR_2$

Схема 2. Синтез производных
2-(5*H*-хромено[5,3-*d*]пиримидин-5-ил)уксусных кислот **6**

Несложно заметить, что взаимодействие хромонов **5** с бинуклеофилами **2** происходит более селективно, чем аналогичная реакция с использованием 3-формилхромонов **1**. Причиной селективности в этом случае

является бóльшая разница в реакционной способности карбонильной группы в положении 4 и двойной связи соединений **5**. Также важной особенностью разработанного подхода является широкий выбор доступных субстратов. Как следует из схемы 2, синтез малочувствителен к выбору заместителей, причем как в структуре хромонов **5**, так и в структуре бинуклеофильных реагентов **2**.

До сих пор хромено[4,3-*d*]пиримидины рассматривались лишь как структура для конструирования биологически активных веществ. Однако нами была обнаружена способность соединений **6** к флуоресценции в фиолетовом и синем диапазоне спектра (390-460 нм) со стоксовым сдвигом 40-80 нм. Данные свойства позволяют рассматривать полученные хромено[4,3-*d*]пиримидины как перспективные флуоресцентные красители и зонды, важность применения которых в современных биохимических исследованиях, а также исследованиях метаболизма и токсикологии лекарственных средств сложно преувеличить [5]. В то же время, выгодной и перспективной особенностью соединений **6** является наличие в их структуре остатка уксусной кислоты или её производного (эфир, амид, нитрил). Данный фрагмент заметно облегчает задачу по дальнейшей модификации, функционализации или конъюгированию синтезированных веществ, в том числе и с макромолекулами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruno O., Brullo C., Schenone S., et al. Synthesis, antiplatelet and antithrombotic activities of new 2-substituted benzopyrano[4,3-d]pyrimidin-4-cycloamines and 4-amino/cycloamino-benzopyrano[4,3-d]pyrimidin-5-ones // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol. 14. – P. 121-130.

2. Bruno O., Schenone S., Ranise A. Antiinflammatory agents: new series of N-substituted amino acids with complex pyrimidine structures endowed with antiphlogistic activity // Il Farmaco. – 1999. – Vol. 54. – P. 95-100.

3. Petersen U., Heitzer H. Heterocyclensynthesen mit 4-oxo-4H-chromen-3-carbaldehyd // Liebigs Annalen der Chemie. – 1976. – P. 1663-1673.

4. Chernov N.M., Shutov R.V., Sharoyko V.V., et al. Synthetic route to 4,4a- and 3,4-dihydroxanthones through [4+2] cycloaddition and base-assisted sigmatropic rearrangement // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 2017. – P. 2836-2841.

5. Fardel O., Vee M.L., Jouan E., et al. Nature and uses of fluorescent dyes for drug transporter studies // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – 2015. – Vol. 11. – P. 1233-1251.

ИНТЕРНЕТ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЕТЕЙЛА

Чуднов А.А., Умаров С.З.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведен анализ формата представления розничного сегмента фармацевтического рынка в виртуальной среде «Интернет»

Ключевые слова: *аптечная организация, виртуальная среда, интернет-аптека.*

В настоящее время отмечается стремительное развитие Интернет-технологий и их широкое применение практически во всех областях профессиональной деятельности. Благодаря этому удалось добиться большой степени оптимизации бизнес-процессов и привлечения новой аудитории, тем самым увеличив прибыльность. Также отмечается увеличение доли потребителей, осуществляющих Интернет-покупки, что привлекает внимание коммерческих организаций. [1,2]

В равной степени это касается и аптечных организаций. Для увеличения лояльности потребителей аптеки создают собственные Интернет-сайты, что способствует формированию положительного имиджа аптеки, дополнительной рекламной площадки, а также является эффективным инструментом продвижения и реализации товаров. На Интернет-сайте потребителям часто предоставляется возможность ознакомиться с ассортиментом аптеки, а в ряде случаев – забронировать и приобрести товары [2].

Но до сих пор актуальным в России остается вопрос построения структуры и выработки требований к Интернет-сайтам аптечных организаций, так как фармацевтическая деятельность, которую осуществляют аптеки, строго регламентируется законодательством, а при дистанционном приобретении товаров увеличивается риск их фальсификации.

Проведен анализ литературных источников, содержащих сведения об Интернет-аптеках в России и за границей; – нормативных актов, регламентирующих дистанционную торговлю товарами, в том числе лекарственными препаратами; Интернет-сайтов аптек «Петербургские аптеки», «Озерки», «Аптека.ру», «Пилюли.ру», «Еаптека» и магазина «Озон».

Оценка зарубежной практики аптечного «Интернет-представительства» довольно неоднозначна. В Европейском Союзе до принятия Директивы 2011/62/, направленной на предотвращение попадания в оборот фальсифицированных лекарственных средств, деятельность Интернет-аптек в ряде государств была незаконной. В ряде стран, где их

деятельность была разрешена, не существовало единых требований к структуре и оформлению Интернет-сайтов, что осложняло проверку легальности их работы и контроля качества реализуемых препаратов. Благодаря Директиве 2011/62/ требования к деятельности Интернет-аптек были унифицированы. К основным из них относятся следующие:

- право разрешения деятельности Интернет-аптек осталось на национальном уровне;

- для осуществления деятельности необходимо наличие лицензированной аптеки, которая имеет фиксированный физический адрес;

- на Интернет-сайтах должен быть размещен единый логотип, утвержденный Европейский комиссией, который позволяет потребителю убедиться в легальности работы данной Интернет-аптеки.

Данный логотип подразумевает возможность перехода потребителя по гиперссылке на сайт компетентного органа, где содержится информация о зарегистрированных Интернет-аптеках в данной стране.

- должны содержаться контактные данные, по которым потребитель сможет держать связь с фармацевтом и получить профессиональную консультацию. [3]

В соответствии с данными требованиями «онлайн»-торговлю осуществляют аптеки Великобритании, Испании, Голландии, Германии, Дании, Чехии и др. [3,4,5].

На Украине с декабря 2011 года согласно приказу Министерства Здравоохранения №723 от 31.10.2011, а в последующем и Постановлением Кабинета Министров Украины №929 от 30.03.2016 года деятельность Интернет-аптек является незаконной, что обусловлено опасением увеличения доли в обороте фальсифицированных лекарственных препаратов. Но в связи с направлением политики Украины на гармонизацию украинского и европейского законодательства идет разработка нормативных актов, устанавливающих требования к дистанционной торговле (Закон Украины «Об электронной коммерции от 03.09.2015 № 675-VIII), которые в последующем могут способствовать легализации Интернет-аптек [3].

В Швеции Интернет-торговля лекарственными препаратами монополизирована, данную деятельность могут осуществлять только аптеки «Apoteket». В Польше осуществление данного вида деятельности возможно при обеспечении ряда условий: 24-часовая телефонная консультация потребителей, гарантия соблюдения температурного режима при транспортировке лекарственных средств и соответствующая маркировка препаратов [3,4].

В России согласно Указу Президента Российской Федерации №179 от 22.02.1992 (в ред. от 30.12.2000 г.) и Постановлению Правительства РФ №612 от 27.09.2007 дистанционная продажа лекарственных препаратов

запрещена, но не запрещено «Интернет-представительство» аптечных организаций.[7,8] И так как на данный момент в России не существует единых требований к оформлению Интернет-сайтов аптек, условно выделяют несколько вариантов их оформления, которые отличаются по своим функциональным возможностям:

- Интернет-витрина: в данном случае сайт выступает в качестве дополнительной рекламной площадки. Потребители могут узнать об акциях, проводимых в аптеке, ассортименте, месторасположении, контактных данных, но не предоставляется возможность зарезервировать товар и его оплатить («Петербургские аптеки»).

- Служба заказов: подразумевает не только возможность ознакомления с ассортиментом аптеки, но и резервирование препарата. При этом фармацевтическое консультирование и оплата будут происходить в выбранной потребителем аптеке («Аптека.ру»).

- Ограниченно функциональная Интернет-аптека: данный вид предполагает возможность заказа через сайт и лекарственных средств, и других товаров аптечного ассортимента. Но оплата и приобретение лекарственных средств возможна только в аптеке, в то время как для других товаров аптечного ассортимента (косметика, биологически активные добавки и др.) существует вариант доставки товара с последующей оплатой. К таким относится сайты аптечной сети «Озерки» и «Еаптека».

- Полнофункциональная Интернет-аптека. Предлагает самый расширенный спектр функциональных возможностей из существующих Интернет-аптек – возможность заказа с последующей доставкой и лекарственных средств (ограниченный перечень), и других товаров аптечного ассортимента. К таким относятся «Пилюли.ру» и Интернет-магазин «Озон», дополнительно выполняющий функции Интернет-аптеки [6].

Ни одна из рассмотренных выше Интернет-аптек не противоречит законодательству в аспекте дистанционной продажи лекарственных средств, так как во всех случаях оплату производят только после непосредственного ознакомления с товаром, независимо от того, происходит это в аптеке или после доставки на дом. Исключение составляет Интернет-магазин «Озон», на котором предоставляется возможность оплатить препараты «онлайн».

Также вызывает сомнения правомочность доставки лекарственных препаратов, то есть возможность приобретения товаров вне стационарных аптек, так как согласно постановлению Правительства РФ №55 (в ред. от 28.01.2019 г.) от 19.01.1998 года: «При осуществлении розничной торговли в месте нахождения покупателя вне торговых объектов путем непосредственного ознакомления покупателя с товаром: на дому, по месту работы и учебы, на транспорте, на улице и в иных местах не допу-

скается продажа … лекарственных препаратов, медицинских изделий …».[9] На сайте «Еаптека» данная услуга возможна только для льготных категорий граждан (Герои Советского Союза и др.), что законодательно разрешено согласно Федеральному закону № 5-ФЗ от 09.01.1997 года, на других же сайтах, таких как “Пилюли.ру” и “Озон” доставка возможна для всех категорий лиц.

Исходя из вышеизложенного, необходимо сформулировать требования к структуре Интернет-сайтов аптечных организаций, чтобы потребитель без затруднений мог убедиться в законности их работы, и их функциональным возможностям, которые отвечали бы законодательству в сфере фармации и учитывали бы специфику работы с товарами аптечного ассортимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобова Е., Смолина В. Использование Интернет-технологий при оказании фармацевтической помощи // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – №10.

2. Кольчугин Интернет-аптеки: дань моде или полноценная помощь бизнесу? // Российские аптеки. – 2010. – №19.

3. Толочко В., Медведева Ю., Музыка Т. Изучение опыта легализации деятельности интернет-аптек в странах Евросоюза и возможность его использования на Украине // Научные ведомости. – 2013. – №22.

4. Лукьянчук Е. Место интернет-аптек во всемирной паутине // Еженедельник Аптека. – 2011. – №40.

5. Москаленко Р. Как регулируется деятельность интернет-аптек: мировой опыт // Еженедельник Аптека. – 2019. – №29.

6. Корнюшин В. Аптека в Интернете: служба заказов, точки продаж или..? // Фармацевтический вестник. – 2012. – №15.

7. Указ Президента Российской Федерации «О видах продукции (работ, услуг) и отходов производства, свободная реализация которых запрещена» от 30.11.1992 (в ред. от 30.12.2000 г.) № 179

8. Постановление Правительства РФ «Об утверждении Правил продажи товаров дистанционным способом» от 27.09.2012 № 612

9. Постановление Правительства РФ "Об утверждении Правил продажи отдельных видов товаров, перечня товаров длительного пользования, на которые не распространяется требование покупателя о безвозмездном предоставлении ему на период ремонта или замены аналогичного товара, и перечня непродовольственных товаров надлежащего качества, не подлежащих возврату или обмену на аналогичный товар других размера, формы, габарита, фасона, расцветки или комплектации" от 19.01.1998 (в ред. от 28.01.2019 г.) № 55.

ВЫБОР УРАВНЕНИЯ ДЛЯ РАСЧЁТА РАВНОВЕСНОЙ АДСОРБЦИИ АНТИБИОТИКОВ ИЗ РАЗБАВЛЕННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ НА АКТИВНЫХ УГЛЯХ

[1]Шанова О.А., [2]Веренцова Л.Г., [1]Григорьев Л.Н.
[1]Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна
Высшая школа технологии и энергетики
[2]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

На примере левомицетина приведены результаты статистической оценки известных моделей адсорбции на отечественных промышленных активных углях из сточных вод. Предложен алгоритм практического применения уравнения Дубинина–Астахова при расчёте процесса очистки сточных вод.

Ключевые слова: *левомицетин, активные угли, изотермы адсорбции, уравнения Дубинина-Радушкевича, Дубинина-Астахова.*

В последние годы отмечается заметная тенденция к расширению исследований в области очистки сточных вод от антибиотиков адсорбционным методом с применением активных углей [1,2,3].

Ранее [4-5] нами была показана возможность применения адсорбционного метода для извлечения из сточных вод и разбавленных водных растворов стрептомицина сульфата, тетрациклина гидрохлорида и левомицетина. Определено, что для расчёта процесса адсорбции на активных углях с широким распределением микропор в равновесных условиях целесообразно использовать уравнение Дубинина–Астахова (ДА), с более узким распределением – уравнение Дубинина–Радушкевича (ДР):

При этом, однако, в отмеченных работах отсутствуют предложения по алгоритму выбора показателя n в уравнении ДА при его практическом применении.

Цель работы: определить условия для адекватного применения уравнения ДА при выборе адсорбента и расчёте реального адсорбера и процесса, протекающего в нём.

Объектом изучения являлись промышленные отечественные угли БАУ-А, АГ-5, АР-3; в качестве адсорбтива использовали левомицетин (ЛМЦ), приготовленный на основе готовой лекарственной формы (0.25мас% водный раствор), в диапазоне концентраций 25,00-1000,00 мг·дм$^{-3}$. Для статистической оценки моделей адсорбции (Ленгмюра, БЭТ, Фрейдлиха, ДР,

ДА) в качестве критериев использовали коэффициенты детерминации (R^2) и аппроксимации (А, %), линию тренда.

Выбранные активные угли мало отличаются объемами переходных пор; более заметна разница в объемах микропор, и, особенно, макропор. Значительные отличия наблюдаются в содержании фенольных и основных поверхностных групп, определяющих кислотные и основные свойства углей.

При выборе уравнения для расчётного определения равновесной величины адсорбции ЛМЦ нами были проанализированы изотермы адсорбции в координатах линейных форм наиболее известных и применяемых уравнений:

Ленгмюра – $a_0 = a_m \cdot b \cdot C_0 / (1 + b \cdot Co)$ (1), Брунауэра–Эммета–Теллера (БЭТ) – $a = \frac{a_m \cdot C \cdot (C_0/S)}{[\left(1 - \frac{C_0}{S}\right) \cdot [1 + (C-1) \cdot \frac{C_0}{S}]}$ (2), Дубинина–Радушкевича (ДР) – $a_0 = a_{пр} \cdot \exp(-(A/E)^2$ (3) и Дубинина – Астахова (ДА) – $a_0 = a_{пр} \cdot \exp(-(A/E)^n$ (4), соответственно:

$(C_0/a_0) - C_0$; (1)

$C_0 / [a_0 \cdot (S - Co)] - C_0/S$ (2)

$\lg a_0 - [\lg(S/C_0)]^n$, (3,4)

где b – постоянная величина для заданной температуры и адсорбционной системы; a_m – емкость монослоя; C– константа уравнения; S – растворимость, мг·дм$^{-3}$ (2.5 г·дм$^{-3}$); A – дифференциальная мольная работа адсорбции, кДж·моль$^{-1}$, ($A = RT[\ln(S/C_0)]^n$, где R – универсальная газовая постоянная, кДж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$); $a_{пр}$ – предельная величина адсорбции; E – характеристическая энергия адсорбции, кДж·моль$^{-1}$; n – показатель степени, постоянный для конкретной адсорбционной системы: в уравнении ДА $n \neq 2$.

Выбор уравнений обусловлен тем, что в области относительных концентраций (Co/S) не более 0.2 – 0.3 они все формально могут быть использованы для расчета, несмотря на различие теоретических предпосылок, принятых при их выводе.

Константы уравнений изотерм, полученные с помощью линий тренда, были использованы при расчете текущих величин равновесных адсорбций ЛМЦ на выбранных активных углях. Результаты статистической обработки экспериментальных и расчетных данных сведены в таблице 1.

Таблица 1. – Относительная ошибка аппроксимации изотерм адсорбции ЛМЦ

Уравнение	ε, %			R^2		
	БАУ-А	АГ-5	АР-3	БАУ-А	АГ-5	АР-3
Ленгмюра	13.22	12.48	13.39	0.9539	0.9560	0.9539
Брунауэра – Эммета – Теллера	9.55	5.21	8.61	0.9930	0.9933	0.9912
Фрейндлиха	3.82	5.35	4.34	0.9969	0.9977	0.9964
Дубинина -Радушкевича	13.10	9.82	15.27	0.9378	0.9605	0.9392
Дубинина – Астахова (n=1)	1.61	3.89	1.79	0.9986	0.9986	0.9984

Из таблицы видно, что степень достоверности аппроксимации опытных данных прямой линией тренда достаточно высока для всех рассмотренных уравнений в линейной форме координат. Однако относительные средние ошибки аппроксимации опытных данных непосредственно уравнениями изотерм с константами, полученными на основе линий тренда, заметно различаются: минимальное значение ошибки достигается при использовании уравнения ДА, несколько большие значения наблюдаются для уравнения Фрейндлиха. Применение уравнений Ленгмюра, БЭТ и ДР для расчета характеризуется высокой средней относительной ошибкой, превышающей обычно допускаемую – 8-10%.

Близкие к уравнению ДА величины средних относительных ошибок, получаемых при использовании уравнения Фрейндлиха, можно объяснить тем, что уравнение Фрейндлиха при показателе степени $\frac{1}{n} = 1$, по существу, представляет собой частный случай уравнения ДА.

Показано, что для инженерного расчёта с использованием уравнения ДА необходимо базовое значение для показателя n. В качестве такового предложено значение n, соответствующее нормальному распределению (Гаусса). Основанием для выбора n является тот факт, что все известные распределения, в том числе и распределение Вейбулла – Гнеденко (использованное при выводе уравнения ДА), могут быть сведены к нормальному распределению, для которого n=2. По уравнению ДР рассчитывается и строится в координатах линейной формы изотерма адсорбции антибиотика. В том случае, если изотерма получается линейной, а величина А не превышает 8-10%, расчётные данные принимаются для дальнейшего практического применения. В случае отклонения изотермы от прямой линии в сторону выпуклости относительно оси абсцисс значе-

ние n следует искать в направлении n<2, при отклонении от линейности в сторону вогнутости относительно оси абсцисс значение n следует искать в направлении n>2.

Результаты, полученные при выполнении данной работы, позволяют сделать следующие выводы; в технологических расчетах адсорберов и процесса адсорбции ЛМЦ из водных растворов (сточных вод) предлагается использовать уравнение ДА (n =1), а в качестве адсорбента для очистки сточных вод от ЛМЦ применять активные угли с преобладанием микропор с размером 1,0-1,6 нм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li Shi-zhong , Li Xiao-yan, Wang Dian-Zuo. Membrane (RO – UF) filtration for antibiotic wastewater treatment and recovery of antibiotics. Separ. and Purif.Technol. – 2004. – V. 34. – №1-3. – Pp.109-114.

2. Rivera-Utrilla J., Prados-Joya G., Sánchez-Polo M., Ferro-García M.A., Bautista-Toledo I. Removal ofnitroimidazole antibiotics from aqueous solution by adsorption/bioadsorption on activated carbon // Journal of HazardousMaterials. 2009. – Vol. 170. – N1. – Pp. 298–305.

3. Тимофеева А.В. Исследование процессов сорбции и десорбции антибиотиков разных групп на многослойных углеродных нанотрубках типа «Таунит»// Материалы межд. науч. конференции «Химия и химические технологии». Publishing House «Education and Science»s.r.o. Praha. – 2013. – Vol.65. – Pp.47-54.

4. Григорьев Л.Н., Шанова О.А., Веренцова Л.Г. очистка сточных вод от левомицетина адсорбционным методом// Безопасность в техносфере. – 2017. – №1. – С. 51-57.

5. Григорьев Л.Н., Веренцова Л.Г., Шанова О.А. Получение активного угля из растительных остатков и оценка его адсорбционных свойств//Химия растительного сырья. – 2015. – №4. – С.93-99.

ВНУТРЕННИЕ АУДИТЫ СИСТЕМ КАЧЕСТВА КАК ИНСТРУМЕНТ ПРОВЕРКИ СООТВЕТСТВИЯ ТРЕБОВАНИЯМ НАДЛЕЖАЩИХ ПРАКТИК

Шигарова Л.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Предложен подход к организации внутренних аудитов систем качества на соответствие требованиям надлежащих практик. Рассмотрен риск-

ориентированный подход при осуществлении государственного контроля соблюдения требований надлежащих практик.

Ключевые слова: *система качества, внутренний аудит, надлежащие практики.*

Понятия «Надлежащие практики» и «системы качества» следует рассматривать как взаимосвязанные и взаимодополняющие. Надлежащие практики (GxP практики) – это комплекс требований к организации деятельности, связанной с лекарственными средствами, направленный на обеспечение качества продукции. В документах, регламентирующих GxP практики чётко регламентированы требования, а как их реализовать, то есть организовать деятельность, не сказано. Эта задача конструктивно решается посредством разработки, внедрения и функционирования системы качества.

Позиция регуляторных органов относительно надлежащих практик чётко изложена в соответствующих документах. Следует обратить внимание, что при общих нормативных внешних требованиях к организации деятельности, каждое предприятие разрабатывает свою уникальную систему качества, посредством функционирования которой реализует регуляторные требования и обеспечивает качество продукции или услуг.

Для этого требуется системный подход к организации деятельности, основанный на функционировании системы качества, представляющей свод взаимосвязанных внутренних требований и мероприятий, обеспечивающих мониторинг их результативности.

Система качества должна решать следующие задачи:

• соответствовать требованиям действующего законодательства;

• эффективно управлять процессами организации, быть надёжным инструментом в обеспечении качества осуществляемой деятельности;

• быть удобной и надёжной в функционировании;

• обеспечивать доказательность своей результативности, в том числе при инспекционных проверках.

Главной инспекцией для организации должен стать внутренний аудит, как доказательный показатель эффективности, надёжности системы качества.

Организацию внутренних аудитов системы качества целесообразно проводить с применением методологии стандарта ГОСТ Р ИСО 19011-2012 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента».

При проведении внутренних аудитов важно соблюдать условия:

• процесс регламентирован внутренними документами организации;

• формируется группа по проведению самоинспекции – группа внутренних аудиторов;

• члены группы: высококвалифицированные обученные сотрудники, хорошо знающие соответствующие Правила; независимые эксперты.

Для эффективного управления и постоянного улучшения системы качества руководству организации необходимо проводить периодические обзоры её функционирования – анализ системы качества со стороны руководства с рассмотрением результатов, полученных при проведении внутренних аудитов [1].

Результаты анализа со стороны руководства могут включать:

• Улучшение системы качества и процессов

• Распределение или перераспределение ресурсов, обучение персонала

• Пересмотр политики в области качества и целей качества

• Документальное оформление результатов проверки со стороны руководства и предпринятых действий, эффективный обмен информацией о них, включая информирование высшего руководства о соответствующих результатах [2].

Соответствие принципам надлежащих практик подлежит государственному контролю со стороны регуляторных органов. В соответствии с Постановлением правительства РФ от 17.08.2016 №806 федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств осуществляется с применением риск-ориентированного подхода.

Приказом Росздравнадзора от 09.11.2017 № 9438 утверждены формы проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и её территориальными органами при проведении плановых проверок при осуществлении федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств» (вступил в действие с 6 февраля 2018 г.).

В таблице 1 представлены субъекты контроля на соответствие принципам надлежащих практик.

Таблица 1. – Субъекты контроля на соответствие принципам надлежащих практик

Надлежащая практика	Субъекты контроля с использованием опросных листов (контрольных вопросов) Росздравнадзора
GLP	Организации, проводящие доклинические исследования ЛС
GCP	Организации, проводящие клинические исследования ЛС
GMP	Производители ЛС
GDP	Организации оптовой торговли ЛС

Надлежащая практика	Субъекты контроля с использованием опросных листов (контрольных вопросов) Росздравнадзора
GSP	Организации оптовой торговли ЛС
	Медицинские организации
	Аптека ГЛС, аптечный пункт, аптечный киоск
	Аптека производственная
	Индивидуальные предприниматели
GPP	Медицинские организации
	Аптека ГЛС, аптечный пункт, аптечный киоск
	Аптека производственная
	Индивидуальные предприниматели

Все объекты государственного контроля в сфере здравоохранения подлежат отнесению к определенной категории риска в соответствии с Правилами отнесения деятельности к определенной категории риска. В целях перехода на риск-ориентированную модель контрольно-надзорной деятельности Росздравнадзором установлены 6 категорий риска. Отнесение объекта государственного контроля (надзора) к определенной категории риска осуществляется в соответствии с критериями, отражающими тяжесть потенциальных негативных последствий возможного несоблюдения обязательных требований с учетом вероятности несоблюдения обязательных требований. Для каждого вида государственного контроля (надзора) рассчитаны границы значений показателя риска (К), приведены формулы для расчета и критерии тяжести потенциальных негативных последствий возможного несоблюдения обязательных требований и вероятности несоблюдения обязательных требований.

В качестве примера распределения по категориям риска рассмотрим производителей лекарственных препаратов. В данном случае категория риска определяется видом выпускаемой продукции и её количественным ассортиментом. К наивысшей категории риска отнесены предприятия, выпускающие иммунобиологические и стерильные лекарственные препараты и количеством выпускаемых наименований более 50. Самая низкая категория риска присвоена предприятиям, выпускающим медицинские газы, гомеопатические лекарственные средства, препараты, получаемые из лекарственного растительного сырья, с количеством наименований менее 10.

Эффект от внедрения риск-ориентированного подхода заключается в переходе от тотального контроля к управлению рисками и выборочному контролю, когда уровень потенциальной опасности осуществляемой деятельности становится основным критерием классификации подконтрольных субъектов, а интенсивность контрольно-надзорных мероприятий зависит от риска причинения вреда жизни и здоровью граждан. При этом государство снижает (но не прекращает) интенсивность (количество, кратность) контроля в обмен на соблюдение обязательных требований и качественный внутренний аудит, основанный на внедрении и функционировании систем качества [3].

Таким образом, показана важность эффективной организации внутренних аудитов в организациях, реализующих принципы надлежащих практик, для организации деятельности в соответствии с актуальными регуляторными требованиями и минимизации несоответствий при прохождении внешних инспекционных проверок.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Системы менеджмента качества. Требования. – М.: Изд-во Стандартинформ, 2015.

2. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (Фармацевтическая система качества) – [Электронный ресурс] // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf.

3. Трапкова, А.А., Гречина А.М., Тарасова С.А., Косенко В.В., Пархоменко Д.В. Реализация риск-ориентированной модели при проведении контрольно-надзорных мероприятий по соблюдению установленных требований к качеству лекарственных средств в отношении производителей лекарственных средств // ВЕСТНИК РОСЗДРАВНАДЗОРА. – 2017; №3: 18-27.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ АТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Шмелева А.О., Симакова Е.К.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

На сегодняшний день распространенность шизофрении в мире оценивают от 0,8 до 1,0%. Ей страдают 45 млн человек в мире, а в год число новых случаев составляет 4,5 млн. Одной из задач обеспечения эффек-

тивного лечения больных шизофренией является клинико-экономическая. Такой анализ позволяет учесть и соотнести как расходы, так и эффективность терапии.

Ключевые слова: *шизофрения, нейролептические препараты, психиатрия, фармакоэкономический анализ, фармакотерапия.*

Среди населения стран Европы психические расстройства выявлены у 38% населения (рисунок 1. с очевидным преобладанием тревожных расстройств. В отличие от Европы, в некоторых регионах в последние десятилетия частота психических нарушений существенно возросла. Например, в Тайване за 20 лет частота психических расстройств увеличилась почти в два раза – с 12 до 24%.

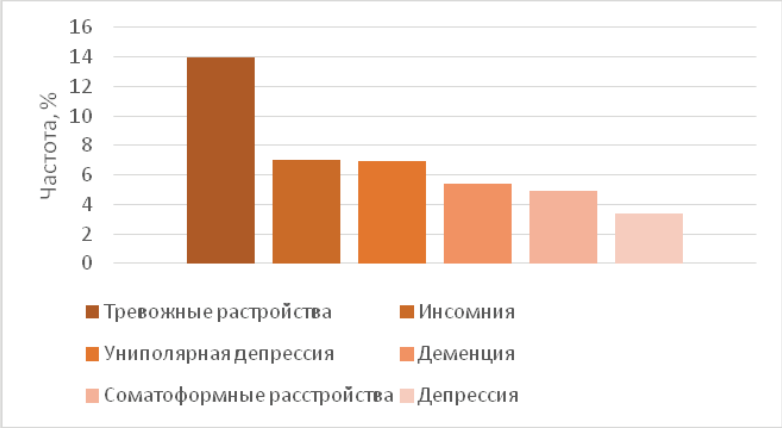


Рисунок 1. Психические расстройства в европейских странах

На сегодняшний день распространенность шизофрении в мире оценивают от 0,8 до 1,0%. Ей страдают 45 млн человек в мире, а в год число новых случаев составляет 4,5 млн. Согласно данным ВОЗ, количество больных в 1985 – 2002 гг. увеличилось на 30% соответственно росту населения планеты. Заболеваемость в РФ в 2002 г. составила 0,14 (женщины – 46%, мужчины – 54%), а болезненность (общая распространенность) – 3,7 (соотношение мужчин и женщин 1:1) на 1000 человек населения. Средний возраст начала болезни для женщин составляет 25-30 лет, для мужчин – 18-25. Для большинства случаев характерны хроническое течение заболевания или течение с частыми обострениями, нарастающие изменения личности и высокий уровень инвалидизации (до 40% больных шизофренией). При этом до 20-30% больных при адекватном лечении достигают степени «социального выздоровления» или ремиссии с минимальной симптоматикой.

По данным Министерства здравоохранения РФ в 2017 г. число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом шизофрении, обратившихся за консультативно-лечебной помощью в Российской Федерации, составило 6633 человека.

По данным Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского за 2017 год, в Центральном Федеральном Округе на 100 тыс. населения приходится 370,9 больных шизофренией. На втором и третьем местах – Уральский (343,2) и Сибирский (343,1) округа, а реже всего недугом страдают на Северном Кавказе (288) и в Южном Федеральном Округе (292,2).

За 2012–2016 годы число больных шизофренией по стране снизилось с 493,7 до 488,5 тыс. человек, или на 1,1%.

Одной из задач обеспечения эффективного лечения больных шизофренией является фармакоэкономическая. Такой анализ позволяет учесть и соотнести как расходы, так и эффективность терапии.

В Великобритании затраты на лечение шизофрении составляют 1,6%, в Германии – 1,3%, во Франции и Нидерландах – 2%, в США – 2,5% от общего бюджета, выделенного на здравоохранение [1]. Больные шизофренией на протяжении многих лет продолжают быть нетрудоспособными. Терапия шизофрении в Великобритании в настоящее время составляет около 2,6 млрд фунтов в год, в Канаде – 2,35 млрд в год. В России значительные стоимостные затраты на шизофрению составляют 4980 млн руб. в год, или 0,2% ВВП [2]. В менее развитых странах, где лечение больных в стационаре недоступно или затруднительно, лечение обходится значительно дешевле, а высокая стоимость лекарственных средств при оценке эффективности затрат играет более важную роль, чем в странах Западной Европы.

При этом важно отметить, что только лишь четверть от этих сумм приходится на прямые затраты, включающие стоимость лекарственных препаратов и непосредственно оказание медицинской помощи.

На сегодняшний день для лечения шизофрении 90% рынка в США занимают атипичные нейролептики, а лечатся ими до 70% больных. При этом в Западной Европе атипичные нейролептики используются для лечения до 50% больных шизофренией, а в РФ – не более 10% [3]. Замена атипичного антипсихотика в течение года встречается примерно у половины всех больных шизофренией, в том числе и на традиционные нейролептики.

Так как шизофрения – это хроническое заболевание, которое влияет на все аспекты жизнедеятельности пациентов, в ее терапии выделяют 3 основные цели:

1) купирование симптоматики;

2) улучшение качества жизни и уровня функционирования;

3) обеспечение процесса выздоровления до максимально возможного уровня.

Для предотвращения хронических психозов наибольшее значение имеет противорецидивная (поддерживающая) антипсихотическая терапия, цель которой – пресечение появления новых приступов и замедление темпа развития болезни, и, конечно же, обеспечение максимально возможного уровня социального функционирования [4].

Компаниями-производителями нейролептических препаратов разработаны стандартные рекомендации по их применению, базирующиеся на результатах клинических исследований. Однако накопившийся опыт использования этих препаратов говорит о том, что имеющиеся рекомендации нуждаются в определенных коррективах. В каждом отдельном случае необходимо индивидуально подбирать дозировку и схему приема препаратов, не прибегая к назначению стандартных терапевтических схем [3].

Большое количество исследований финансируется производителями атипичных антипсихотиков, имеющими прямой интерес в демонстрации эффективности затрат при лечении их препаратами. В этом случае возможно искажение реальных результатов, вызванное стремлением показать положительные результаты и нежеланием – негативные. Это наиболее полно отражено в зарубежных обзорных исследованиях, где сравниваются антипсихотические препараты и указывается возможность искажения информации в пользу современных препаратов. Именно так было показано, что в исследованиях, проводимых за счет фармацевтических компаний, значительно чаще получались результаты в пользу вновь созданного препарата.

Медицинские ассоциации, организации пациентов и отдельные специалисты все настойчивее требуют снять ограничения на прописывание новых атипичных нейролептиков, более дорогостоящих по сравнению с традиционными нейролептиками. Они делают упор на целесообразность всесторонней оценки экономической эффективности, а также акцентируют внимание на необходимости улучшения качества жизни пациентов. Опубликованные работы доказывают обоснованность затрат при лечении атипичными нейролептиками, имеющими значительно меньшее количество неврологических побочных эффектов, повышающими качество жизни больных и снижающими количество госпитализаций. С учетом значительных различий в стоимости традиционных и атипичных нейролептиков необходимо проводить фармакоэкономические исследования, обосновывающие преимущества использования нейролептических препаратов по эффективности и безопасности.

На сегодняшний день спектр суждений исследователей о фармакотерапии шизофрении очень широк. Пациенты с шизофренией являются наиболее уязвимыми больными, имеющими проблемы комплайенса, материальные и социальные. В реальной жизни вне стационара они ведут себя иначе, так как симптомы шизофрении могут включать и когнитивные расстройства, подозрительность и враждебность ко всем переменам, а в первую очередь и к лечению заболевания [4].

К основным клиническим параметрам в клинико-экономических исследованиях относятся показатели комплайентности, эффективности, переносимости, частота рецидивов и побочных эффектов. Важными составными частями фармакотерапии являются удовлетворенность больного лечением, улучшение его социальной адаптации, уменьшение количества госпитализаций, улучшение качества жизни пациентов с шизофренией и ухаживающих за ними родственников [4].

Оптимизация фармакотерапии шизофрении позволит сократить медицинские затраты, имеет большое финансовое и клиническое значение для пациентов с шизофренией и системы здравоохранения в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Любов, Е.Б. Фармакоэкономические исследования в психиатрии. Соц. и клин. психиатрия, 1999; 1: 89-96.

2. Крензель, А.С. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных препаратов, применяемый в терапии шизофрении. Здоровье и образование. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1-202-206 – (Дата обращения: 11.10.2019)

3. Daniel D.G., Wozniak P.J., Mack R.J. et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Psychopharmacol. Bull., 1998; 34: 61-69.

4. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 260 с.

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ СТАДИИ СИНТЕЗА БЕНДАМУСТИНА ГИДРОХЛОРИДА В ПРОТОЧНОМ МИКРОРЕАКТОРЕ

Юраков А.М., Молдавский А.Л., Лалаев Б.Ю., Колотилова Н.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Показаны преимущества и перспективы ведения стадии хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида в проточном микрореакторе. Подобраны оптимальные условия ведения процесса.

***Ключевые слова**: бендамустина гидрохлорид, хлорирование, проточный микрореактор.*

Реакция хлорирования в синтезе субстанции бендамустина гидрохлорид является сложным технологическим процессом. Наличие активных побочных реакций затрудняют масштабирование, большинство исследователей говорят об ограниченных загрузках [1-4].

Ранее авторами была разработана методика хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида в проточном микрореакторе. В качестве хлорирующего реагента используется тионилхлорид [5]. Стадия хлорирования проходит по следующей схеме:

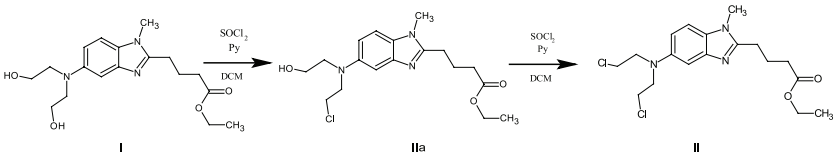


Рисунок 1. Схема реакции хлорирования в синтезе бендамустина гидрохлорида

В результате побочных процессов образуются примеси (рис. 2, 3, 4):

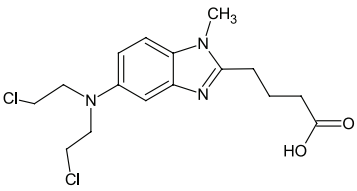


Рисунок .2. Строение примеси А

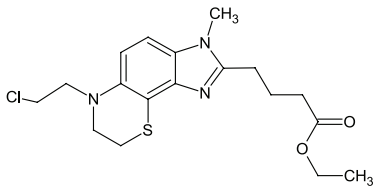


Рисунок 3. Строение примеси В

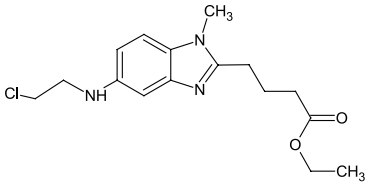


Рисунок 4. Строение примеси С

Эксперименты по интенсификации процесса проводились на полупромышленной микрореакторной установке Corning G1 HP. Результаты экспериментов показали, что наиболее эффективными являются параметры, описываемые серией экспериментов, описанной в таблице 1.

Таблица 1. – Параметры технологического процесса хлорирования на микрореакторной установке Corning G1 HP

№	Условия				A	B	C	3	D	Выход, %
	T, °C	V, мл/мин	P, bar	$SOCl_2$, eq						
1	100	30	8-10	1.1	0.15	0.02	0.02	1.15	95.33	0.67
2	100	30	8-10	1.05	0.15	0.25	-	0.28	96.34	0.73
3	100	40	8-10	1.05	0.15	0.06	-	0.30	96.12	0.71
4	100	60	7-8	1.05	0.15	4.37	0.07	0.13	92.11	0.74
5	100	40	7-8	1.1	0.24	0.18	-	0.21	95.94	0.52
6	100	40	7-8	1.05	0.32	0.05	-	0.66	96.49	0.54
7	100	40	12-15	1.05	0.39	3.62	-	0.25	91.43	0.39
8	100	40	10-12	1.05	0.32	0.02	-	0.40	95.81	0.57

Повышение избытка тионилхлорида смещает ход реакции в сторону побочных продуктов, а повышение температуры и давления приводит к увеличению конверсии.

Оптимальное значение объёмного расхода оказалось 40 мл/мин (опыт **6**). Снижение скорости потока влечёт за собой снижение конверсии, так как падает турбулентность потока, за счёт которой происходит перемешивание реагентов. Повышение скорости потока снижает время пребывания, что влечёт за собой недостаточную степень превращения, об этом свидетельствует высокое содержание полупродукта реакции. Минимальное содержание примеси С достигается при использовании 1.05 экв. хлористого тионила (опыт **6**).

Таблица 2. – Влияние концентрации диола (I) на выход продукта и примесей

Концентрация диола (I) в реакционной массе, г/л	Выход, %	Состав реакционной массы		
		Полупродукт (IIa), %	Продукт (II), %	Сумма примесей (A-C), %
50	88	0,23	95,60	0,18
80	87	0,32	95,63	0,55
110	88	0,33	96,18	0,65

Для увеличения производительности процесса были изучены возможности использования более высоких скоростей потока. При подаче регентов до 40 мл/мин не наблюдается существенных изменений. Увеличение скорости до 60 мл/мин приводит к неполной конверсии промежуточного моно-хлор производного (таблица 1).

Другой способ ускорить процесс получения эфира **3** заключается в использовании более концентрированных растворов. Было найдено, что максимально допустимая концентрация реагентов 60 г/л. Бри более высоких загрузках (таблица 2) наблюдается образование побочного продукта **A**.

Выводы:

− применение проточного реактора позволяет сократить время стадии на 30 %, по сравнению с применением емкостного реактора;

− оптимальными условиями ведения процесса являются: скорость потока реакционной массы 40 мл/мин, температура 100 ºС, 5 % избыток тионилхлорида и давление 7,00 бар. При этом продукт реакции содержит не более 1% примесей. А общий выход составляет не менее 80 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. DD34727 A1 28.12.1964 Verfahren Zur Herstellung Von 1-stellung Substituierten [5-bis-(chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-alkancarbonsäuren // DD 10209163 A / Krebs Dietrich, Ozegowski Werner, Gutsche Walter, Heinecke Horst, Jungstand Walter, Knoell Hans, Wiankge Heinrich

2. WO2013/046223 A1 04.04.2013 An improved process for the preparation of bendamustine hydrochloride // PCT/IN2012/000534 / Bhuwan Bhaskar Mishra, Nikunj Shambhubhai Kachhadia, Vinod Singh Tomar, Saswata Lahiri

3. US 8481751 B2 09.07.2013 Process for the production of bendamustine alkyl ester, bendamustine, and derivatives thereof // US 13/334,402 / Kai Groh, Holder Rauter, Dirk Born

4. US20140121384 A1 01.05.2014 Process for bendamustine hydrochloride // US 14/IN2012/000367 / Bandi Parthasaradhi Reddy, Kura Rathnakar Reedy, Dasari Muralidhara Reddy, Bandi Vamsi Krishna

5. Молдавский А., Юраков А.М., Супургибеков М.Б., Елагин П.И., Лалаев Б.Ю., Фридман И.А. Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 4(21). – С. 134-138.

ОЦЕНКА СПРОСА НА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ И ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГУЛИРОВАНИЯ ИХ ОБОРОТА

Юрова И.В., Лютая А.А., Тернинко И.И.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведен анализ спроса на биологически активные добавки в рамках аптечной сети г. Санкт-Петербурга; их государственное регулирование и правовая регламентация на территории Российской Федерации. Выделены проблемные ключевые точки, нуждающиеся в правовой оценке и корректировании.

Ключевые слова: *биологически активные добавки, спрос, потребление, основные группы, государственное регулирование, правовое регламентирование, оборот биологически активных добавок.*

Рынок биологически активных добавок (далее БАД) за последние несколько лет значительно изменился. Интерес к здоровому образу жизни набирает популярность во всем мире, что обусловлено мотивацией повышения качества жизни и, как следствие, замедления процессов старения, профилактики заболеваний и дегенаритивных процессов. Одной из важных функциональных составляющих здорового образа жизни является правильное и сбалансированное питание, которое сложно обеспечить на фоне высокого ритма жизни, качества продуктов питания, появления синтетических и генномодифицированных компонентов пищи. Значительную роль в укреплении здоровья населения, а также в профилактической медицине играют БАД. Тенденцией изменения правовой базы, регулирующей оборот БАД, является её ужесточение. Так, в 2019 году был предложен проект документа, который внесёт изменения в части маркировки БАД, посредством указания на упаковке «Не является лекарством». Исходя из определения, указанного в ст.1 Федерального закона 02.01.2000 N 29-ФЗ (ред. от 23.04.2018) "О качестве и безопасности пищевых про-

дуктов", биологически активные добавки – это природные (идентичные природным) биологически активные вещества, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевых продуктов», т.е. можно сказать, что БАД относятся к пищевым продуктам и не являются лекарственными средствами, поэтому при их реализации необходимо руководствоваться определенными законодательными нормами, отличными от лекарственных средств [1]. **Целью работы** было провести оценку спроса на БАД по классификационным группам и дать характеристику государственного регулирования их оборота.

Результаты исследования. Анализ спроса на БАД (рис. 1) производился на основе данных по объемам продаж (в среднем за 2017-2019 гг.), предоставленных аптечной сетью.



Рисунок 1. Диаграмма объема продаж БАД за 2017-2019 гг.

Из рисунка 1 видно, что наибольшим спросом у населения пользуются БАД следующих классификационных групп:

1. Действующие на организм в целом (Витамины);
2. Поддерживающие функции органов ЖКТ;
3. Влияющие на функции ЦНС;
4. Поддерживающие функцию органов дыхания;
5. Поддерживающие функцию опорно-двигательного аппарата.

Проведение FMR-анализа для трех приоритетных (с точки зрения дальнейшего исследования) групп позволило выделить лидирующие торговые наименования БАД (рис. 2).

Государственное регулирование БАД в России осуществляется на всех этапах жизненного цикла продукта. Оно устанавливает нормы в отношении состава, разработки, технологического процесса производства, регистрации, хранения, транспортировки, рекламы, изъятия и отзыва.

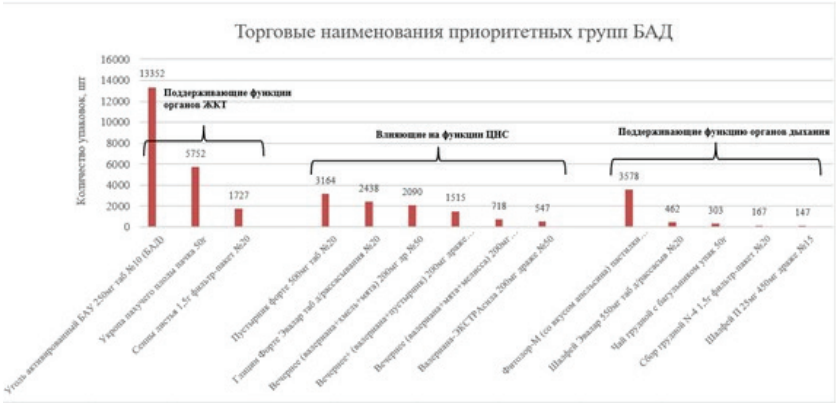


Рисунок 2. Диаграмма данных FMR-анализа внутри приоритетных групп БАД

Прежде чем продукт будет использован в качестве БАД, он должен пройти обязательную государственную регистрацию, порядок которой изложен в ст.25 ТР ТС 021/2011 Технического регламента Таможенного союза "О безопасности пищевой продукции". Государственная регистрация осуществляется Роспотребнадзором и включает в себя: рассмотрение представленных документов, внесение сведений о наименовании специализированной пищевой продукции и ее заявителе в единый реестр специализированной пищевой продукции или направление заявителю решения об отказе в государственной регистрации [2].

Согласно Постановлению Правительства РФ от 01.12.2009 N 982 (ред. от 07.03.2019) "Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии" для БАД обязательна декларация соответствия, которая подтверждает качество продукции самим производителем в соответствии с требованиями настоящего технического регламента и СанПиН 2.3.2.1078-01 "Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов". Порядок процедуры декларирования установлен ст. 24 Федерального закона РФ от 27.12.2002 г. N 184-ФЗ «О техническом регулировании» (в ред. от 30.12.2009 г.). После успешного прохождения процедуры декларирования возможна реализация БАД.

Производство биологически активных добавок, а также ввоз и оборот должны проводиться в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к размещению, устройству, планировке, санитарно-техническому состоянию организаций, контролю за качеством и безопасностью, условиям труда [3], [4], [5]. Необходимо отметить, что

в МУК 2.3.2.721-98. 2.3.2. указан порядок проведения клинических испытаний БАД (не является обязательной процедурой) и их оценка по санитарно-химическим, санитарно-микробиологическим и радиобиологическим показателям безопасности. Все показатели должны соответствовать нормам, установленным в СанПиН 2.3.2.560-96 «Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов».

К документам, сопровождающим поставку БАД, относится:

• Регистрационное свидетельство (Постановление Правительства РФ от 21.12.2000 г. N 988 "О государственной регистрации новых пищевых продуктов, материалов и изделий");

• Заключение санитарно-эпидемиологической экспертизы;

• Удостоверение о качестве.

Реализация БАД согласно п.7.4.1. СанПиН 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)» осуществляется через аптечные учреждения (аптеки, аптечные магазины, аптечные киоски и другие), специализированные магазины по продаже диетических продуктов, продовольственные магазины (специальные отделы, секции, киоски). То есть, продажа БАД дистанционным способом через интернет, газеты, по радио и телевидению, с доставкой товара потребителям курьером – является нарушением вышеуказанных норм законодательства. Розничная продажа БАД осуществляется только в потребительской упаковке. Этикетка БАД должна содержать всю необходимую информацию, наносимую в соответствии с требованиями действующего законодательства (п. 4.3, п. 4.4 СанПиН 2.3.2.1290-03).

В соответствии со ст.25 Федерального закона №38-ФЗ «О рекламе» производитель БАД может предоставлять для средств массовой информации сведения только о той продукции, которая прошла государственную регистрацию. Информация о продукте должна соответствовать согласованной при регистрации.

Предотвращение попадания на рынок Российской Федерации фальсифицированных БАД регламентируется Федеральным законом от 31.12.2014 г. № 532 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ в части противодействия обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок».

Однако количество фальсифицированных БАД в последнее время имеет тенденцию к росту. И прежде всего это обусловлено отсутствием четких критериев стандартизации этого вида продукции.

Вывод. На территории Российской Федерации оборот БАД достаточно высок и составляет (по данным реализации одной аптечной сети) в среднем около 12 000 упаковок в год для отдельных классификационных групп. Особой популярностью у населения пользуются БАД витаминно-минеральные, а также действующие на ЖКТ, ЦНС и ВДП. БАДы в РФ реализуются по упрощенной схеме, то есть в отличие от ЛС не проводится контроль качества по наличию и содержанию основных компонентов, а также примесей, их терапевтический эффект не подтверждается обязательными клиническими и токсикометрическими испытаниями, что приводит к увеличению числа фальсифицированной продукции Усовершенствование стандартизации БАД является одним из приоритетных направлений государственной политики в сфере профилактической медицины, так как лидирующие позиции при выборе добавок занимают группы, используемые для лечения жизненно важных систем организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. О качестве и безопасности пищевых продуктов [Электронный ресурс]: Федеральный

2. закон от 02 января 2000 г. №29-ФЗ (последняя редакция)//Справочно-правовая система «Консультант Плюс».

3. ТР ТС 021/2011. Технический регламент Таможенного Союза. О безопасности пищевой продукции [Электронный ресурс]: утвержден решением комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 года N 880// Справочно-правовая система «Техэксперт».

4. О санитарно-эпидемиологической экспертизе биологически активных добавок [Электронный ресурс]: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 15 августа 2003 № 146//Справочно-правовая система «Консультант Плюс».

5. Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД): СанПиН 2.3.2.1290-03[Электронный ресурс]: введен 20 июня 2003 года//Справочно-правовая система «Техэксперт».

6. ГОСТ Р 56202-2014. Продукция пищевая специализированная. Биологически активные добавки к пище. Требования к производству в соответствии с принципами надлежащей производственной практики [Электронный ресурс]: введен 1 января 2016 г.//Справочно-правовая система «Техэксперт».

FLAVONOIDS FAMILY «FABACEA»

Tozhiboev M.M., Kadirov R.Sh., Pulatov M.D.
Andijan State Medical Institute,
Andijan, Uzbekistan

The article is devoted to the study of flavonoids of the aboveground part of Pseudosophora alopecuroideus,. family, Fabacae is an annual herbaceous plant, found on the outcrops of variegated rocks in the lower belt of the Central Asian mountains.

Key words: *Flavonoids, Pseudosophora alopecuroideus, Fabacae family, Karakalpakstan, flavonoligans.*

Relevance of the topic. Pseudosophora alopecuroideus – Lozhnosfor foxtail (Brunec, Gorchak white, acmia, talhak) is a perennial herb of the legume Fabacae family with a simple or somewhat branched stem. The plant has a strong insecticidal and repellent effect, the powder made from a dry plant, kills insects. In folk medicine, it is used for urinary tract diseases as an anti-parasitic, locally for burns and for wound healing. Foxtail foxer – a dyeing and honey-growing plant, used in artisan carpet making, the roots of the plant contain coloring matter of a phenolic nature. The total flavonoid preparation of the flanorin from the roots with rhizomes of foxtail foxtail on various models of experimental hepatitis showed a high therapeutic activity, exceeding the corresponding effect of the known drugs. In connection with the above, the study of flavonoids, loaf-tailing foxtail, is an urgent task.

Purpose of the study. Studies are devoted to the phytochemical study of the flavonoids Pseudosophora alopecuroideus Sweet (foxtail foxtail) family Fabacae. Isolation of new flavonoids in order to study them in the future of popular scientific medicine and pharmacology. Work is underway to introduce flanorin into medical practice for the treatment of hepatitis, chronic liver diseases, cirrhosis of the liver, and inflammatory diseases of the gallbladder and biliary tract.

Material and methods. Dried and crushed above-ground part (2.7 kg) of pseudophora foxtail, harvested during the period of fruit bearing on the territory of the Republic of Karakalpakstan, was extracted at room temperature 5 times with chloroform. The combined chloroform extract was distilled off, the thick residue was dissolved in hot ethanol, diluted with water in a 1: 1 ratio, and the precipitated precipitate was separated by filtration. Filtrat was dried under vacuum, the residue (56.0 g) was dried and chromatographed on a column (120 x 3 cm) with silylamide (1120 g) in a gradient solvent system chloroform hexane. When the column was eluted with chloroform-hexane (8: 2), 0.23 g was obtained from the supplement (3); upon eluting the column

with chloroform-hexane (85: 15), 0.25 g of inermine (4) was isolated. Elution of the substances from the column with chloroform-hexane (95: 5) and the subsequent pre-crystallization from 70% ethanol gave 0.45 g of genistein (5).

Results and discussion. Based on the study of the spectral data, compounds 2, 3 were assigned to flavanone derivatives, substances 4 and 5 to isoflavones and pterocarpans, respectively, and compound 6 to flavonoligans. The obtained individual substances were identified by carrying out chemical interventions (acetylation, methylation, cyclization), the study of spectral data and the comparison of physicochemical constants with the literature.

Conclusions. The well-known flavonoids glabrol, izobovain, genistein, inermin and sitoserine were isolated from the aboveground part of the foxtail pods. The emitted compounds were identified based on the results of chemical interrogations, IR, UV, ^{1}H-, ^{13} C-NMR and mass spectra data.

REFERENCES

1. Khalilov R.M., Adilov Z.Kh., Yusupova S.M., Suleymanova Z.R., Mamatkhanov A.U., Turakhozhaev M.T., Kotenko L.D., Syrov V.N. The technology of obtaining the purified amount of flavonoids from the roots of Pseudosophora alopecuroideus and the evaluation of its hepatoprotective and gall-secreting activity // Chemical Pharmaceutical Journal. 2005. №2. From 25-27.

2. Syrov V.N., Yuldashev MP, Mamutova M.I., Khushbaktova Z.A., Batirov E.H. The selection, chemical composition of hepatoprotective and choleretic activity of total flavonoid preporats from Thermopsis dolichacarpa and Vexibia alopecuroideus // Chemical Pharmaceutical Journal. 2001. №1. Pp. 29-32.

3. Vasilchenko I.T. On the systematic position of the genus Goebelia Bumge (Fabacae) // News of taxonomy of higher plants. L., 1987. T. 24. S. 115-119.

4. Khalmatov Kh.H. Wild medicinal plants of Uzbekistan. Tashkent. 1969. S. 110-178.

5. Khalilov R.M., Mamatkhonov A.U., Sotiimov G.B., Mamatkhonova M.A. Development of technology for the production of flanorin from Pseudosophora alopecuroides // Chemistry of plant materials. 2009. №2. Pp. 93-96.

6. Adylov, T.A. Poisonous and alkaloid plants of Karakul 's grassland in Uzbekistan. Tashkent, 1970. pp. s.97-131.

7. Sadykov A.S., Aslanov Kh.A., Kushmuradov Yu.K. Quinolizidine alkaloids. M., 1975.292.s

8. Foxtail foxtail – Pseudosophora alopecuroides – Description of the taxon (Electronic resource). URL: http: //www.plantarium.ru/page/view/item/30617.html.

СЕКЦИЯ: ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

РАЗВИТИЕ УСТНОЙ РЕЧИ НА МАТЕРИАЛЕ ТЕКСТОВ КУЛЬТУРОВЕДЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА У ИНОСТРАННЫХ УЧАЩИХСЯ

Аббасова З.Б., Снежко К.М.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Статья посвящена обучению устной речи иностранных студентов 1-го курса. Тексты страноведческой направленности подобраны из учебного пособия «Достопримечательности Санкт-Петербурга». Для активизации устной речи разработан комплекс заданий, направленных на развитие коммуникативных компетенций.

Ключевые слова: *активизация устной речи, коммуникативные компетенции, достопримечательности города, комплекс заданий, межкультурная коммуникация, урок-викторина.*

Активизация навыков и умений устной речи на основе текстов культуроведческого характера способствует эффективному интерактивному общению на русском языке представителей разных культур. Овладение русским языком невозможно без формирования коммуникативных компетенций, без умения решать коммуникативные задачи речевыми средствами.

Иностранные студенты, которые приезжают на учебу в Санкт-Петербург, имеют уникальную возможность жить и учиться в городе, о котором с любовью и уважением говорят во всем мире. Погружение в языковую среду обеспечивает иностранным гражданам более глубокое знакомство с жизнью и культурой России, где Петербургу отводится особое место. На примере этого города можно изучать богатую российскую историю, культуру и традиции.

Чтобы совершить увлекательное путешествие по площадям, улицам, проспектам, музеям Петербурга, узнать, какие архитекторы строили город на Неве, какие ученые, писатели, художники, композиторы создавали свои произведения в этом городе, на кафедре русского языка в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете было подготовлено учебное пособие «Достопримечательности

Санкт-Петербурга». [1] Долгое время использовались тексты о Петербурге, взятые из разных источников, поэтому издание компактного учебного пособия с красочными иллюстрациями и заданиями, ориентированными на иностранных студентов первого курса, безусловно, облегчило изучение лингвокультурологического материала.

Учебное пособие «Достопримечательности Санкт-Петербурга» состоит из двух частей. В первой части предлагается комплекс заданий: вопросы для введения лексики, сама лексика и лексико-грамматические задания. Вопросы для введения лексики касаются, во-первых, достопримечательностей тех городов, в которых родились и жили иностранные студенты: «Что интересного вы смогли бы рассказать русским друзьям о своем родном городе? Есть ли у вас там свой любимый уголок? Где он находится, и чем он вас привлекает?». Ответы на вопросы перерастают в интересный диалог культур: студенты узнают много интересного о разных уголках Земли, делятся своими мыслями, чувствами. Остальные вопросы ориентированы на выяснение первых впечатлений от самостоятельного знакомства с Петербургом: «С какими достопримечательностями города вы успели познакомиться? Какую улицу, площадь, какие здания в городе считаете красивыми?».

Вопросы, предлагаемые студентам, позволяют преподавателю определить, насколько студенты владеют на русском языке необходимой лексикой по достаточно непростой теме «Достопримечательности города».

Далее идет актуальная по теме лексика, которая разделена на группы, объединённые ключевыми словами: **город** (старый, древний, молодой, современный, крупный, небольшой, центр, окраина, новостройка и т.д.); **достопримечательности города** (осматривать достопримечательности, знакомиться с достопримечательностями); **архитектура** (архитектор, зодчий, по проекту архитектора, памятник архитектуры и т.д.); **скульптура** (древняя, садовая, скульптор, скульптурная группа и т.д.); **памятник** (бронзовый, мраморный, постамент памятника, памятник Петру I, колонна и т.д.).

В приведенной лексике есть незнакомые иностранным студентам слова. Обычно эти слова объясняются преподавателем, однако можно предложить студентам обратиться за помощью к аудитории и сформулировать вопросы по следующей схеме: «Кто (с)может объяснить слово «скульптор»? Кто знает, что такое «постамент»? Что значит слово «зодчий»? Сначала нужно дать возможность студентам самим попытаться объяснить значение слов. Если в группе никто не может этого сделать, только тогда преподавателю следует дать необходимые пояснения. Такой подход, во-первых, стимулирует самостоятельность студентов, во-вторых, развивает их речевые навыки на русском языке.

Лексико-грамматические задания на наиболее часто употребляемые по теме глаголы движения, глаголы с приставками (до-, при-. пере-, в-, вы-, по-, за-), глаголы совершенного и несовершенного вида, числительные в разных падежах, полные и краткие прилагательные и причастия способствуют развитию языковых компетенций.

Кроме сложных и в то же время актуальных для иностранцев грамматических тем, здесь представлены задания, которые носят проблемный характер, они ориентированы на развитие коммуникативных навыков и умений в устной речи. Например: «Представьте себе, что вы корреспондент какой-либо газеты. Какие вопросы вы задали бы группе туристов, побывавших в Петербурге?».

Во вторую часть включено десять текстов о достопримечательностях Санкт-Петербурга, без которых невозможно представить себе город, который считается культурной столицей России. Чтобы через посредство русского языка, студент получал информацию, как и через родной язык, важно подбирать тексты для чтения информационно значимые. [2, с.209]. Вот почему по указанной нами теме были выбраны такие важные, на наш взгляд, достопримечательности, как Петропавловская крепость, Дворцовая, Исаакиевская площадь, площадь Декабристов, Невский проспект, Университетская набережная, Эрмитаж, Русский музей.

После чтения текстов предлагаются задания на проверку понимания и усвоения прочитанного, а также на активизацию устной речевой деятельности иностранных студентов. Почти каждый текст сопровождается заданием на сопоставление культурных ценностей и реалий в России и на родине студентов, что способствует развитию межкультурной коммуникации. Например: «Какая площадь в вашем городе считается главной и как она выглядит? Скажите, какие известные в мире музеи вы знаете и чем они интересны? Знаете ли вы города, похожие на Санкт-Петербург? Чем они похожи?» и т.д.

Задания предусмотрены не только к текстам, но и ко всей теме: «Вы прочитали тексты о Санкт-Петербурге. Посмотрите видеофильмы о Санкт-Петербурге. Что нового вы узнали из фильмов?»; «Совершите экскурсию по Санкт-Петербургу. Что интересного вы увидели в этом прекрасном городе?». Студенты рассказывают о достопримечательностях Санкт-Петербурга, активно обсуждают содержание прочитанных текстов, просмотренных на занятии видеофильмов, делятся впечатлениями, полученными от экскурсий по городу и музеям Санкт-Петербурга, организованных преподавателями русского языка. Оживленно проходит выполнение задания, в котором представлены стихи-загадки о памятниках города, которые студенты должны отгадать. В самом конце учебного пособия стихи русских поэтов о Петербурге, которые предлагаются для выбора и заучивания наизусть.

Заключительный этап в изучении темы – урок-викторина на лучшее знание Санкт-Петербурга, которое проводится на объединённом занятии со всеми студентами первого курса. Об условиях конкурса студенты узнают в самом начале изучения темы, что, безусловно, усиливает мотивацию усвоения материала. Конкурсные задания проводятся в устной и письменной формах. Студенты демонстрируют не только свои знания по Петербургу, но и навыки и умения при создании устной коммуникативной речи на русском языке на материале культуроведческого характера. Победителям, лучшим знатокам, вручаются грамоты и сувениры по тематике конкурса.

Таким образом, в данной статье представлен комплекс заданий, который направлен на активизацию устной речевой деятельности иностранных студентов при изучении темы «Достопримечательности Санкт-Петербурга».

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббасова, З.Б. Достопримечательности Санкт-Петербурга: учебное пособие для студентов-иностранцев.-СПб.: Изд-во СПХФА. – 2013. – 80 с.

2. Акишина, А.А. Учимся учить. Для преподавателя русского языка как иностранного / А.А. Акишина, О.Е. Каган // 9-е изд., стериотип. – М.: Русский язык. Курсы. – 2016. – 256 с.

КАДРОВАЯ ПОЛИТИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Антонова И.Б.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрены требования, направления и особенности кадровой политики фармацевтического предприятия.

Ключевые слова: *трудовые ресурсы, кадровая политика, фармацевтическая промышленность.*

В современном мире существует целый ряд предприятий и производств, относящихся к различным отраслям промышленности: электроэнергетика, топливная промышленность, металлургия, лесная, целлюлозно-бумажная промышленность, химическая, пищевая, фармацевтическая промышленность и др. Каждое предприятие, относящееся к определенной отрасли промышленности, обладает экономическими ресурсами.

Ресурсы предприятия – это имеющиеся в наличии средства, обеспечивающие осуществление деятельности организации [1]. В литературных источниках выделяются две категории ресурсов:

1. Материально-вещественные ресурсы – это совокупность всех необходимых ресурсов, представленных в предметной форме, в обозримых образах: материальные ресурсы, средства труда, финансовые ресурсы и информационные ресурсы;

2. Трудовые ресурсы – это трудоспособная часть населения страны, которая в силу психофизиологических и интеллектуальных качеств способна производить материальные блага или услуги [2].

Персонал является богатством любой организации, кооперирующим в себе знания, умения, профессиональные компетенции, креативность и дающим толчок к становлению и росту экономического сектора. Однако, для успешного развития предприятия необходимо иметь не только достаточное количество трудовых ресурсов, но и уметь максимально эффективно использовать кадровый потенциал. Для того, чтобы этого достигнуть разрабатывается кадровая политика.

Под кадровой политикой организации понимают систему теоретических взглядов, требований и принципов, определяющих основные направления работы с персоналом, а также методы этой работы, позволяющие создать высокопроизводительный сплоченный коллектив [3].

Для того, чтобы кадровая политика соответствовала своему назначению, она должна отвечать ряду требований:

1. должна способствовать реализации цели организации;

2. должна разрабатываться в результате обсуждений и консультаций на разных уровнях предприятия;

3. должна быть четко и ясно сформулирована в письменном виде;

4. должна охватывать основные направления работы с персоналом;

5. должна быть доведена до всех сотрудников предприятия [3].

Основными направлениями кадровой политики предприятия являются:

1. подбор персонала;

2. управление персоналом;

3. формирование и подготовка резерва для выдвижения на руководящие должности;

4. оценка и аттестация персонала;

5. развитие персонала;

6. мотивация и стимулирование персонала, оплата труда [2].

Подробнее рассмотрим каждое направление.

Первым направлением является подбор персонала. Подбором кадров в организациях занимается отдел кадров или как его называют иначе отдел персонала. Процедура подбора персонала является главенствующей

на любом предприятии, так как от штата сотрудников зависит реализация целей компании и ее успешное развитие, и процветание. Данная процедура осуществляется следующим образом.

Начальники отделов присылают в отдел персонала запрос на кадры необходимых специальностей. Далее, если запрашиваемая специальность новая на данном предприятии, то происходит составление должностных инструкций отделом кадров совместно с начальником отдела, в который требуется привлечение новых специалистов. Если же на запрашиваемого специалиста уже имеется должностная инструкция, то отдел кадров переходит к выбору источников привлечения сотрудников. Для привлечения кандидатур предприятие размещает объявления в средствах массовой информации, посещает учебные заведения, специализирующиеся на подготовке необходимых специалистов, подбирает сотрудников через специальные агентства по подбору кадров и др.

После этого отдел персонала рассматривает резюме всех желающих кандидатур, собирает о них необходимую информацию и проводит собеседования с наиболее подходящими кандидатами. По результатам собеседования выбирается самый лучший кандидат, который при необходимости проходит медицинский осмотр и принимается на работу.

Вторым направлением кадровой политики является управление персоналом. Данное направление отвечает за поиск честных компромиссов между администрацией предприятия и работниками.

Третьим направлением кадровой политики является формирование и подготовка резерва для выдвижения на руководящие должности. Данное направление занимается подготовкой резерва персонала на конкретную должность по специальным программам и выявлением степени соответствия кандидатов на должность в настоящий момент.

Четвертым направлением кадровой политики является оценка и аттестация персонала. Данное направление занимается определением знаний, необходимых для выполнения данного вида деятельности и оценкой результатов данной деятельности.

Пятое направление кадровой политики отвечает за развитие персонала. Обучение персонала неразрывно связано с целями предприятия и его развитием. Оно необходимо для постоянного развития специалистов и их карьерного роста. Помимо этого, обучение позволяет человеку интеллектуально развиваться. В современном мире выделяют три вида обучения:

• Подготовка специалистов – это планомерное и организованное обучение и выпуск квалифицированных кадров для всех областей человеческой деятельности, владеющих совокупностью специальных знаний, умений, навыков и способов общения;

• Повышение квалификации персонала – обучение кадров в целях усовершенствования знаний, умений, навыков и способов общения в связи с ростом требований к профессии или повышением в должности;

• Переподготовка кадров – обучение кадров в целях усвоения новых знаний, умений, навыков и способов общения в связи с овладением новой профессией или изменившимися требованиями к содержанию и результатам труда [3].

Шестым направлением кадровой политики является мотивация и стимулирование персонала, оплата труда.

Мотивация – это внутренний процесс сознательного выбора человеком того или иного типа поведения, определяемого комплексным воздействием внешних (стимулы) и внутренних (мотивы) факторов. Мотивация и стимулирование противоположны по направленности: первая направлена на изменение существующего положения; второе – на его закрепление, но при этом они взаимно дополняют друг друга. Процессы мотивации и стимулирования могут не только совпадать, взаимоусиливаться, но и противостоять друг другу [2]. Например, рост денежных доходов в период недостаточного их использования может привести к снижению трудовой мотивации. Поэтому, важно учитывать значимость определенных стимулов для подчиненных. Например, для одних людей может быть на первом месте высокий заработок, а для других главным стимулом может быть наличие свободного времени для проведения его с семьей.

Следовательно, для успешного функционирования компании необходимо использовать комплексный подход к мотивации сотрудников, то есть совокупность материальных и нематериальных стимулов.

К материальным стимулам относятся:

• Заработная плата – это вознаграждение, получаемое работником за его труд, начисленное согласно трудовому договору. Она состоит из основной и дополнительной частей. Эти две части отличаются тем, что основная заработная плата представляет собой вознаграждение за выполненную работу в соответствии с установленными нормами, а дополнительная – за работу сверх установленной нормы, успехи и изобретательность;

• Оплата компанией транспортных расходов;

• Страхование от несчастных случаев и т.д.

Основу нематериальных стимулов составляют:

• Составление доски почета лучших работников;

• Карьерный рост;

• Гибкие рабочие графики и др. [3].

Особенностями кадровой политики на предприятиях фармацевтической промышленности являются:

1. Наличие соответствующего профессионального образования: для этого необходимо наличие специализированных высших учебных заведений для подготовки специалистов для фармацевтической промышленности [4];

2. Дисциплинированность и ответственность сотрудников, т. к. от этих качеств напрямую зависят главные составляющие продукции: качество, эффективность и безопасность. А эти три фактора тесно связаны с состоянием здоровья и жизни пациента;

3. Постоянное стимулирование роста профессиональной компетентности сотрудников, т. к. данная отрасль является быстро развивающейся [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дойкова, С.Е. Экономические ресурсы предприятия // Вестник Международного института управления. – 2017; 1 (143): 49-51.

2. Кибанов, А.Я. Управление персоналом организации. – М.: ИНФРА-М. – 2017. – С. 53-485.

3. Маслова, В.М. Управление персоналом. – М.: Юрайт. – 2015. – С. 115-225.

4. Ганичева, Е.В. Кадровая политика фармацевтической и медицинской промышленности // Промышленное развитие России: проблемы, перспективы. – 2018; 2: 214-217.

5. Серикбаева, Е.А. Кадровый менеджмент в фармации / Е.А. Серикбаева, Г.Ж. Умурзахова, У.М. Датхаев, К.С. Жакипбеков // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014; 4: 304-306.

ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ТЕХНИКУМЕ ФГБОУ ВО СПХФУ МИНЗДРАВА РОССИИ

Бельгова Л.Д., Блануца О.В., Дент Н.В., Лисицкий Д.С., Чистякова Е.Ю.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Фармакология – динамично развивающаяся наука. Для того, чтобы будущий выпускник мог легко и свободно ориентироваться в огромном информационном материале о лекарственных препаратах, фармакология,

как дисциплина, ставит своей главной задачей формирование системных знаний и логического мышления.

Ключевые слова: *фармакология, педагогика, фармацевтический техникум, среднее фармацевтическое образование.*

В основе преподавания курса фармакологии лежит ФГОС. Предмет изучается в рамках МДК ПМ 01 «Отпуск лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента» в течение четырёх семестров, в каждом из которых выделены часы и на самостоятельную работу.

В рамках приобретаемой компетенции обучающиеся должны знать:

– вопросы общей и частной фармакологии;

– международные непатентованные наименования (МНН) и торговые наименования лекарственных средств;

– классификацию лекарственных средств, их фармакологические эффекты, механизмы действия, показания к применению, побочные эффекты, противопоказания;

и уметь:

– производить синонимическую замену при отпуске препаратов, выписанных в рецепте под МНН;

– информировать посетителя о свойствах лекарственных средств, правилах их приёма;

– информировать о правилах хранения лекарственных средств в домашних условиях;

– самостоятельно рекомендовать лекарственные средства, отпускаемые без рецепта;

– осуществлять инициативные продажи.

Все преподаватели пользуются единым контентом. Лекционный материал излагается мультимедийно и интерактивно. По характеру взаимодействия преподавателя с обучающимися – это объяснительно-иллюстративный метод. На слайды вынесены основные, ключевые моменты темы. Внимание сосредоточено на главных, доминирующих вопросах. Интерпретация и комментарии к слайдам – за преподавателями. Детали и дополнительные сведения обучающиеся получают на практических занятиях. На лекциях приводятся интересные сведения, исторические факты, используются педагогические «зацепки», что улучшает запоминание и побуждает обучающихся к общению, активному слушанию, формирует интерес к предмету. На это же нацелены зрительные, яркие иллюстрации слайдов.

Само по себе владение информацией еще не является достижением. Результат появится тогда, когда обучающиеся начинают применять знания на практике. В этой связи на практических и семинарских занятиях

используются разные педагогические технологии с целью закрепления теории в рамках приобретаемой компетенции.

Путеводитель для практических занятий – «Методические указания для студентов», разработанные для этого вида деятельности. Целевой компонент каждого практического занятия включает:

– что обучающийся на занятии должен изучить и понять;

– как результат данного занятия связан с тем, что обучающийся будет учить завтра или на других предметах.

На практических занятиях обучающийся занят познавательной деятельностью, она конкретна, целенаправленна и продуктивна. Одна из задач практического занятия – упорядочение теоретического материала. В этой связи на занятиях по фармакологии в фармацевтическом техникуме использован метод организации. Обучающиеся пользуются учебным пособием «Классификация лекарственных препаратов в схемах», составленным преподавателями фармакологии. Каждая схема – это современная классификация лекарственных препаратов. Приведены наиболее распространенные на современном российском фармацевтическом рынке торговые названия, в том числе комбинированные лекарственные средства.

Дополнительный ориентир для запоминания, упорядочения материала и закрепление практических навыков – это применение принципа визуализации. Кабинет располагает большой коллекцией образцов вторичных упаковок лекарственных препаратов. На каждом занятии обучающиеся, работая малыми группами, разбирают препараты по группам, подгруппам и применению. Данный вид деятельности соответствует требованиям реальных ситуаций в аптеке и интегрирован с другой информацией, полученной ранее на других предметах. Помимо работы с демонстрационными материалами на занятиях по фармакологии используются и другие активные и интерактивные методы обучения: решение кейсов, проведение круглых столов, деловых игр [1] и т.д.

Проверка усвоенных знаний обучающимися осуществляется на семинарских занятиях, при написании контрольных работ, а также при подготовке и защите курсовых работ по фармакологии.

Вопросы семинаров и контрольных работ включают разные по степени сложности задания, сформулированные в разных форматах. Это могут быть вопросы на узнавание, тренировку памяти и навыков, кейсы, задания на доказательство или опровержение утверждения, умение составлять логические схемы.

Учебным планом предусмотрено выполнение обучающимися 3 контрольных работ, по темам: «Средства, влияющие на центральную нервную систему», «Средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт», «Химиотерапевтические средства». Контрольные работы позволяют проверить

владение материалом, умение выписывать рецепты, решать ситуационные задачи. Они же выявляют слабые места в преподавании и побуждают преподавательский состав вносить коррективы в лекции и практические занятия, совершенствовать педагогическое мастерство, обмениваться опытом.

Курсовая работа на тему «Витаминно-минеральные комплексы» развивает аналитические способности. Обучающемуся необходимо собрать информацию, уметь найти факты и выявить закономерности. На защите курсовой работы обучающиеся получают навык публичных выступлений, учатся соблюдать регламент – донести ключевую информацию в строго отведенное время, ответить на вопросы и возражения, четко и уверенно выражать мысли.

Таким образом, изучение дисциплины «фармакология» призвано убедить обучающегося в том, что:

1) Фармакология – это интересная наука;

2) Фармакология – это дисциплина, которая даёт знания, необходимые в ежедневной работе фармацевта;

3) Преподаватели снабжают обучающихся знаниями по принципу «дать не рыбу, а удочку», т.е. сформировать самостоятельность, умение логически мыслить, критически оценивать поступающую информацию о лекарственных средствах и осуществлять грамотное фармацевтическое консультирование посетителей аптеки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучерявенко, С.В. Активные и интерактивные методы обучения в системе среднего профессионального образования / С.В. Кучерявенко, И.Н. Тащиян, Д.В. Кучерявенко // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2015. – Т. 13. – С. 456-460.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ КАК ОСНОВА В ПОДГОТОВКЕ ПРОВИЗОРА-АНАЛИТИКА

Блинова М.П., Ильина Т.Ю., Котова Н.И., Криштанова Н.А., Подушкин В.Ю.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Кафедра фармацевтической химии СПХФУ реализует ряд дисциплин в области фармацевтического анализа. Изучаемый материал является не-

обходимым и востребованным при освоении других дисциплин, в том числе в рамках ординатуры / аспирантуры.

Ключевые слова: *фармацевтическая химия, контроль качества лекарственных средств, провизор-аналитик, рабочая программа.*

Кафедра фармацевтической химии в ходе подготовки провизоров в первую очередь ориентирована на выпуск провизоров-аналитиков, владеющих современными методами для проведения всех направлений фармацевтического анализа (фармакопейный анализ, операционный контроль на производстве, внутриаптечный контроль, биофармацевтический анализ) при работе в испытательных и исследовательских лабораториях и в условиях аптечных организаций. При оценке качества лекарственных средств должны учитываться свойства и особенности анализа синтетических, биологических, иммунобиологических, биотехнологических, генотерапевтических, радиофармацевтических, гомеопатических средств и средств растительного происхождения. Расширить и углубить знания и умения в области фармацевтического анализа, полученные в специалитете, позволяет дальнейшее обучение в ординатуре / аспирантуре.

В процессе обучения по специальности Фармация студенты должны быть подготовлены к работе провизора-аналитика, а в ординатуре должны проходить специализацию и профилизацию, учитывая задачи лабораторий, их оснащенность и специфику работы в конкретных условиях.

Провизоры – это квалифицированные кадры, которые имеют огромный багаж теоретических знаний и владеют большим числом навыков, имеют высокий научный потенциал. В аналитической области провизоры могут работать провизорами-аналитиками в производственных аптеках, основываясь на трудовых функциях, изложенных в профессиональном стандарте «Провизор-аналитик» [1], а также в испытательных лабораториях фармацевтических фирм и предприятий как в ходе разработки лекарственных средств, так и при контроле качества производимой продукции. Вместе с этим провизоры могут найти себя в области биофармацевтических исследований на стадиях разработки лекарственных средств, доклинических и клинических испытаний, при химико-токсикологических испытаниях, а также для контроля динамики лекарственного средства у конкретного больного. Все это требует значительного объема знаний и умений, необходимых для осуществления аналитической работы в современных условиях.

Согласно ст. 195.1 Трудового кодекса Российской Федерации [2] «Профессиональный стандарт – характеристика квалификации, необходимой работнику для осуществления определенного вида профессиональной деятельности». Профессиональные стандарты являются основным эле-

ментом национальной системы квалификаций и призваны обеспечить взаимодействие сферы труда и сферы профессионального образования. В сфере профессионального образования представляется целесообразным переработать содержание образовательных программ с учетом квалификационных и компетентностных требований профессиональных стандартов, чтобы свести воедино цели и задачи образования и потребности рынка труда.

Стандартом «Провизор-аналитик» [1] предусмотрено выполнение данными специалистами следующих трудовых функций:

• мониторинг систем обеспечения качества лекарственных средств в аптечных организациях;

• обеспечение наличия запасов реактивов в аптечной организации;

• проведение внутриаптечного контроля качества лекарственных препаратов, изготовленных в аптечных организациях, и фармацевтических субстанций.

Утвержден профессиональный стандарт для специалиста по промышленной фармации в области контроля качества лекарственных средств Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 22.05.2017 № 431н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области контроля качества лекарственных средств»» [3]. Стандартом предусмотрено выполнение данными специалистами следующих трудовых функций:

• проведение работ по контролю качества на фармацевтическом предприятии;

• руководство работами по контролю качества на фармацевтическом предприятии.

Рабочие программы модуля Фармацевтическая химия должны быть ориентированы на трудовые функции, указанные в вышеназванных и смежных профессиональных стандартах. В процессе обучения студентов фармацевтической химии качество приобретаемых знаний можно оценить только исходя из профессиональных компетенций. Поэтому необходимо вводить трудовые функции по профессиональным стандартам в образовательные стандарты и, соответственно, в рабочие программы.

Переход на обучение по новым стандартам ФГОС 3++ требует разработки и обновления рабочих программ. Компетенции, которые обучающийся должен освоить, продиктованы нам профессиональными стандартами. Профессиональные компетенции специалиста – провизора – аналитика формируются на всех этапах учебного процесса: лекциях, практических занятиях, в рамках текущего и промежуточного контроля, на производственной практике и сдаче итоговой аттестации. Полученное образование должно подготовить обучающегося к комплексному решению производ-

ственных задач, а также к готовности совершенствовать профессиональные навыки и знания в рамках непрерывного образования.

В настоящее время на кафедре фармацевтической химии СПХФУ реализуются такие дисциплины как «Фармацевтическая химия», «Проблемы выявления фальсифицированных лекарственных средств», производственная практика по контролю качества лекарственных средств. Учитывая современную тенденцию к гармонизации отечественных требований к качеству лекарственных средств с международными, в текущем учебном году кафедра фармацевтической химии реализует факультативную дисциплину «Контроль качества вспомогательных веществ». Особое место в анализе лекарственных средств занимает проверка доброкачественности с использованием разнообразных современных, в том числе новых, методов. В связи с этим считаем целесообразным углубить обучение студентов в этой области в рамках факультативного курса «Методы обнаружения примесей в лекарственных средствах».

Кафедрой фармацевтической химии в модуле Фармацевтическая химия разрабатываются следующие рабочие программы: «Способы получения фармацевтических субстанций», «Стабильность и сроки годности лекарственных средств», «Реактивы, титрованные растворы: приготовление, контроль качества», «Стандартизация и контроль качества лекарственных препаратов из класса гормонов и антибиотиков», «Установление подлинности неизвестной фармацевтической субстанции», «Химические аспекты хранения лекарственных средств», «Контроль качества лекарственных средств, содержащих субстанции растительного происхождения». Дисциплины предлагается включить в разные разделы учебного плана.

Известно, что номенклатура фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на рынке Российской Федерации разнообразна, постоянно расширяется и претерпевает изменения вплоть до разработки новых лекарственных форм. Арсенал методов контроля качества лекарственных средств фактически охватывает все известные в настоящее время методы анализа (физические, химические, физико-химические, биологические). Фармацевтическая химия является центральной в рамках технологических, фармакологических и организационных дисциплин. Поэтому мы обязаны дать студентам в специалитете знания основных групп лекарственных средств, подходы к их получению и стандартизации, и наиболее распространенные методы контроля качества. Из этого следует, что для освоения основных дисциплин модуля Фармацевтическая химия следует выделить не менее 19-20 зачетных единиц.

Использование современных рабочих программ по модулю Фармацевтическая химия, отвечающих требованию практико-ориентирован-

ности и инновационности, способствует овладению всеми знаниями и умениями провизора – аналитика. Это позволяет готовить специалистов, умеющих решать поставленные задачи современной фармации.

В настоящее время ординатура по направлению Фармацевтическая химия и фармакогнозия является обязательной для осуществления трудовых функций в качестве провизора-аналитика в производственной аптеке и призвана расширить и углубить знания и умения специалиста в первую очередь в области контроля качества и подготовить для самостоятельной работы на руководящих должностях в аналитическом секторе как в аптеках, таки на производстве. Одновременно с этим фармацевтические предприятия готовы брать выпускников-провизоров на работу в лаборатории без предварительного прохождения обучения в ординатуре. Поэтому учебный процесс в рамках специалитета по Фармации должен осуществляться в полном объеме с возможностью дать максимально исчерпывающие знания и навыки, соответствующие требованиям работодателя.

При составлении учебного плана необходимо равномерно распределять часы на освоение дисциплин всех направлений профессиональной деятельности: фармацевтической, экспертно-аналитической, организационно-управленческой. Высшее фармацевтическое образование подразумевает широкий диапазон знаний и умений в области фармации. Не правильно создавать перекос в учебном плане в сторону организационно-управленческих дисциплин. Это ведет к снижению престижа и сужению спектра рабочих мест по профессии Провизора, однобокости образования.

Современная тенденция к увеличению часов изучения дисциплин в виде самостоятельной работы может привести к снижению качества образования, а именно к поверхностному освоению навыков. Фармацевтическая химия – это прикладная дисциплина, требующая формирования стойких практических навыков в области фармацевтического анализа, включая разработки самих лекарственных средств, методик оценки их качества, проведения контроля и проч.

Учитывая все вышеизложенное, следует отметить, что фармацевтическая химия как центральная дисциплина в блоке фармацевтических наук, должна занимать достойное место в процессе обучения. Ведь материалы, изучаемые в курсе модуля фармацевтической химии, являются необходимыми и востребованными при освоении других дисциплин. Фармацевтическая химия – наука развивающаяся. Создание новых лекарственных средств, замена лекарственных форм, изменение нормативной базы, непрерывное обновление аналитического приборного парка и т.д. требуют постоянного дополнения и изменения рабочих программ по дисциплине, пересмотра наполнения контактных часов. При этом совершенно не допустимо снижение объема часов, выделяемых на практические занятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22 мая 2017 г. N 427н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор-аналитик» [Электронный источник] / http://www.consultant.ru/.

2. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 02.08.2019) [Электронный источник] / http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/

3. Приказ Минтруд России от 22.05.2017 N 431н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области контроля качества лекарственных средств» [Электронный источник] / http://www.consultant.ru/.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АУДИОВИЗУАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Бобышева Т.В.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Данная статья посвящена методам формирования коммуникативной компетенции у студентов при помощи аудиовизуальных средств и компьютерных программ, применяемых для этой цели на кафедре иностранных языков.

Ключевые слова: *профессиональная фармацевтическая и медицинская терминология, аудиовизуальные средства, видеофильмы на You Tube, компьютерная программа синтеза речи.*

Формирование коммуникативной компетенции студентов является одной из самых важных задач преподавателя на уроке иностранного языка. Очень трудно овладеть ею находясь не в стране изучаемого языка, поэтому преподаватель должен создавать коммуникативные ситуации с использованием аутентичных материалов, таких как аудио и **видеоматериалов.**

Знание английского языка дает возможность студентам вузов продолжить обучение за рубежом или свободно общаться с зарубежными коллегами. Но это предполагает не только развитие общих разговорных навыков, но и изучение узкоспециального лексического материала и грамматических конструкций.

Главной проблемой при общении на английском языке является то, что произношение слов часто является непредсказуемым. Слова с одинаковым написанием могут произноситься по-разному. Всем изучающим английский язык надо привыкнуть к несоответствию между произношением и написанием, которое достаточно часто встречается.

Так же очень важно знать на какой слог поставить ударение. Иногда это представляет сложность из-за того, что одно и то же слово может иметь различные ударения в зависимости от того какой частью речи оно является.

Изучение любого языка начинается с постановки правильного произношения. Если произношению не уделять должного внимания, то потом исправить ошибки и улучшить произношение будет сложнее. Первое, что необходимо – это знать английскую транскрипцию. Особую сложность представляет то, что одни и те же транскрипционные символы читаются по-разному в британском и американском английском. Профессиональные термины, как правило, сложные слова для произношения и у учащихся возникают большие проблемы с чтением транскрипции, даже если они хорошо знают знаки фонетической транскрипции. Кроме того, многие словари не дают произношения специальных терминов.

Однако попытки овладеть правильным произношением терминов, пользуясь только транскрипцией, не эффективны, тем более что не ко всем терминам можно найти транскрипцию.

Одним из направлений современного высшего образования является подготовка современного специалиста с использованием последних достижений науки и техники. Поэтому система обучения требует применения новых технологий, поскольку традиционные учебные технологии, построенные на объяснительном способе передачи информации, не дают должного эффекта.

В XXI веке все больше внимания уделяется вопросу внедрения современных информационных компьютерных технологий практически во все сферы деятельности человека. Сфера образования не могла стать исключением. Именно сфера образования наряду с немногими другими характеризуется огромным потенциалом и разнообразием направлений применения компьютерных технологий.

Современные тенденции развития информационных технологий диктуют необходимость расширения форм, методов и средств обучения за счет широкого использования современных электронных информационно-коммуникативных подходов – телевидение, видео, средства мультимедиа. Использование видео- и звуковых эффектов воздействует одновременно на зрение и слух, и их применение в учебном процессе позволяет значительно повысить эффективность и наглядность в обучении и, кроме того, значительно повышает эффективность восприятия.

Информационные и коммуникационные технологии – это "широкий спектр цифровых технологий, используемых для создания, передачи и распространения информации и оказания услуг (компьютерное оборудование, программное обеспечение, телефонные линии, сотовая связь, электронная почта, сотовые и спутниковые технологии, сети беспроводной и кабельной связи, мультимедийные средства, а также Интернет)" [3, 65].

Использование информационных технологий в учебном процессе значительно повышает эффективность усвоения материала учащимися. Именно Интернет оказывает неоценимую помощь при обучении произношению, и помогают создать атмосферу реальной языковой коммуникации, в отсутствии англоговорящей среды, способствует возникновению эффекта соучастия, активизируя внимание учащегося и формируя личностное отношение к увиденному. Эффективность процесса усвоения информации зависит от, того насколько разнообразнее она представлена.

Звуковая информация, звучащая с экрана в сопровождении видео, значительно улучшает восприятие иноязычной речи на слух. Поэтому, поскольку аудирование это один из самых сложных видов речевой деятельности рекомендуется именно для этого применять видео. Восприятие звучащей с экрана видео речи необходимо контролировать пониманием. Возможность использования паузы, возвращению назад и повторению нужного фрагмента или кадра в процессе обучения делает видео одним из самых лучших и эффективных способов обучения восприятия иноязычной речи на слух.

Видео позволяет использовать широкий диапазон коммуникативных упражнений для формирования навыков иноязычного говорения. Просмотренный видеофрагмент становится основой для обучения говорению. Полученная информация стимулирует речевые высказывания, она задает конкретную ситуацию и вызывает интерес учащихся и дает основу для заданий как репродуктивного, так и творческого характера.

Одна из основных возможностей видеофильма – это способность создания речевой среды, которой так недостает учащимся при обучении иностранному языку. Так называемый «эффект участия», являющийся одной из основных особенностей видео-восприятия, позволяет в значительной мере снять учебную условность и строить преподавание иностранного языка на основе его главного свойства – быть средством коммуникации. Кроме того, позволяет совершенствовать навыки аудирования и говорения, благодаря зрительной опоре, что позволяет точнее понять смысл звучащего, а живая речь носителей языка позволяет поставить правильное произношение.

Большие возможности для использования средств видео-наглядности открываются в связи с ситуативным подходом к обучению иностранным

языкам, ибо именно видео-наглядность сочетает звучащую речь с динамичным изображением жизненных ситуаций, позволяя выявить основные признаки любой ситуации, в то же время является одной из основных характерных черт живой разговорной речи. Динамичность видеофильма придает речи наглядность, не достижимую никакими статическими изображениями. Всё это помогает закрепить пройденный фонетический, лексический и грамматический материал и увеличить лексический запас. Дает возможность выполнять различные виды упражнений, включая говорение и письмо.

В сети Интернет на YouTube можно найти множество видеофильмов на любую интересующую тематику, хотя достаточно сложно отобрать то, что будет отвечать уровню подготовки учащихся. Перед просмотром для снятия языковых трудностей необходимо проводить предтекстовую работу, которая заключается в том, что преподаватель устраняет грамматические, лексические и фонетические трудности до прослушивания или просмотра. Для обеспечения максимально полного понимания аудируемого материала рекомендуется его многократное воспроизведение. Прослушивать отрывок несколько раз (5 или 6 раз, если это необходимо) для того, чтобы усвоить все его элементы. Поскольку видеоролики на сайте You Tube могут удаляться, то мы даем возможность студентам скачать с сайта кафедры все рекомендованные для просмотра и изучения файлы.

Студенты нашего вуза на занятиях по английскому языку с первых занятий начинают читать тексты по своей специальности, сначала достаточно простые, для знакомства с новой лексикой, затем тексты усложняются грамматическими конструкциями и профессиональной лексикой. В дальнейшем они переходят к более сложным текстам с медицинской и фармацевтической тематикой

Для усвоения правильного произношения мы использовали программу синтезатора речи IVONA. Программа намного превосходит по качеству произношения свои аналоги и может быть использована для воспроизведения любого текста из документов, интернет-страниц. Над созданием голосов IVONA работали профессиональные дикторы, и они обладают естественным звуком речи и хорошим произношением, что может быть полезным для тех, кто изучает языки. При этом качество речи будет на высоком уровне. Конечно, стопроцентного сходства с человеческим голосом не будет. Но, тем не менее, качество отвечает поставленным задачам. Практически отсутствует эмоциональный окрас предложений, все-таки компьютер не умеет распознавать эмоции, но при чтении специальных текстов не требуется такая эмоциональность, как при чтении художественной литературы или межличностного общения. Однако в целом эта программа отвечает нашим задачам. Используя программу

IVONA также можно записать текст в виде аудиофайла и прослушивать впоследствии. На сайте Amazon Polly можно озвучивать до 5 миллионов символов в месяц и воспроизводить их повторно без оплаты. На нашей кафедре есть возможность прослушивать тексты на СД во время занятий. Студенты так же имеют возможность скачать эти тексты с сайта кафедры и прослушивать их самостоятельно, многим не хватает 1-2 раз прослушать эти инструкции на занятии.

Для того, чтобы облегчить понимание при аудировании, в этой программе есть возможность изменять темп речи, который напрямую влияет на количество информации для прослушивания. Замедление темпа звучащей иноязычной речи в известной мере облегчает восприятие речи, позволяет учащимся сконцентрироваться на понимании смысла звучащего текста, на усвоении произношения профессиональных терминов. Данная программа дает возможность записать озвучивание текста с замедленной скоростью. Все тексты из пособий на английском языке на нашей кафедре озвучены в этой программе, причем есть записи с стандартной скоростью для студентов с хорошим знанием языка, а также есть записи с замедленной речью для студентов, у которых знания английского языка не на таком хорошем уровне.

Аудиовизуальные средства образования помогают создать атмосферу реальной языковой коммуникации, в отсутствие естественной языковой среды. Они позволяют совершенствовать навыки аудирования и говорения, благодаря опоре на зрительный ряд. Смысл звучащего можно понять точнее; речь носителей языка позволяет поставить правильное произношение и кроме тогозакрепить пройденный фонетический, лексический и грамматический материал, увеличить лексический запас.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронин, Ю.А. Технические и аудиовизуальные средства обучения: Учебное пособие / Ю.А. Воронин // Воронежский государственный педагогический университет, Воронеж. – 2001. – 134 с.

2. Захаров, В.А. Информационное общество / В.А. Захаров, М.Б. Игнатьев, Ю.Ф. Шейнин // Системы и средства информатики. – 1999. – №9. – С. 4-7.

3. Захарова, И.Г. Информационные технологии в образовании: Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений. – М. – 2003. – https://refdb.ru/look/2886252-pall.html

4. Носкова, Т.Н. Аудиовизуальные технологии в образовании / Т.Н. Носкова. – СПб.: СПбГУКиТ. – 2004. – 197 с.

5. Новиков В.В. DVD как средство обучения аудированию // ИЯ в школе. – 2007. – №1. – 18 с. – [Электронный источник] / http://naukarus.com/dvd-kak-sredovo-obucheniya-audirovaniyu

6. Amazon Polly Преобразование текста в естественную речь с помощью глубокого обучения. – [Электронный источник] / https://aws.amazon.com/ru/polly/

ДЕБАТЫ, КАК ОДИН ИЗ МЕТОДОВ ИНТЕРАКТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Волгушева А.О., Воробьева С.А., Завершинская Н.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье рассматриваются дебаты как один из методов интерактивного обучения, приводятся их отличительные особенности, показываются этапы распространения технологии дебатов в образовательном процессе, обосновывается необходимость проведения дебатов по дисциплине «Логика и теория аргументации» для студентов высших учебных заведений химико-фармацевтического профиля.

Ключевые слова: *интерактивные методы обучения, дебаты, формат дебатов, дебаты в формате Карла Поппера, Международная образовательная Ассоциация «Дебаты» (IDEA).*

Согласно Федеральным государственным образовательным стандартам Высшего профессионального образования, выпускники вузов химико-фармацевтического профиля в своей профессиональной деятельности должны обладать высоким уровнем коммуникативной культуры, что выражается в готовности к коммуникации в устной и письменной формах для решения задач профессиональной деятельности, использовании логико-методологического инструментария для критической оценки в своей предметной области.

В свою очередь, новые требования к образовательному процессу обучения студентов предполагают использование интерактивных методов обучения.

В переводе с английского «Inter» – «взаимный», «act» – действовать. Преподаватель должен быть не просто компетентным в области своей дисциплины, ему необходимо на занятиях создавать определенную атмосферу для студентов с возможностью их взаимодействия между собой для обмена информацией, решения различных проблем, погружения в ситуацию делового сотрудничества [1].

Во время интерактивного обучения студенты учатся мыслить критически, решать сложные проблемы на основе анализа соответствующих обстоятельств и информации, оценивать различные мнения, принимать обоснованные решения, участвовать в дискуссиях и общаться с другими людьми.

Существует много методов интерактивного обучения, одним из них являются дебаты. Дебаты, согласно философскому словарю Спонвиля – это публичная дискуссия [2]. Справедливости ради, необходимо развести понятия «дебаты» и «дискуссия», которые являются интерактивными методами обучения, но по-разному применяются в учебном процессе. Различие между двумя этими понятиями приводит в своей статье Е.М. Букаты, делая акцент на их специфических признаках. Так, по ее мнению, дискуссия ставит своей целью прийти к истине, в отличие от дебатов, в ходе которых данная задача уходит на задний план, так как участник уже сформировал свою позицию и стремится убедить в своей правоте, как оппонента, так и окружение. Кроме того, дебаты, в отличие от дискуссии содержат формализованные правила и процедуру проведения [3]. Подобную точку зрения мы находим и в статье Е.Е. Орешиной, которая цитирует западных исследователей М. Залески и Б. Тейлора: дебаты – это соревновательная игра, в которой две группы представляют разные точки зрения на проблему, выражают свою аргументированную точку зрения с целью убеждения противников. Эта игра отличается четкой организацией и наличием соответствующих правил [4].

Разные точки зрения у отечественных исследователей существуют и относительно характера дебатов. Так, в 1990-е годы, когда дебаты еще не были внедрены в образовательный процесс в России, некоторые исключали их игровой характер, настаивая, что дебаты – это, прежде всего, прения, обмен мнениями с соблюдениями трех основных принципов: 1) необходимости уважения к сопернику; 2) честности 3) отсутствия проигравших [5].

Технология дебатов появилась в образовательном процессе в 1970-ые годы, а активно стала использоваться с середины 1980-х годов. В России дебаты начали распространяться в конце 1990-х, благодаря поддержке Института «Открытое общество» [6]. Если проследить историю распространения программы «Дебаты» у нас в стране, то выделяют три основных этапа:

1-ый этап (1995-2002) – «Соровский» (сетевой проект Института «открытое общество»;

2-ой этап (2003-2004) – «Кризисный период» – после прекращения деятельности фонда Сороса в России;

3-ий этап (2005-по настоящее время) – «возрождение программы» на региональном уровне. Так, в Санкт-Петербурге возрожден один из старейших турниров в Комарово [7].

Проблематикой использования дебатов в образовательном процессе занимаются П.Б. Гурвич, С.И. Курицына, Т.Ю. Крамарова, Л.Х. Исмагилова, О.В. Усачева и др.

Существует достаточное стилистическое разнообразие дебатов. Так, Международная образовательная Ассоциация «Дебаты» (IDEA) выделяет десять форматов (стилей). Среди них:

1) дебаты в команде;
2) индивидуальные дебаты – дебаты Линкольна-Дугласа;
3) академические дебаты;
4) Интернет – дебаты;
5) состязательные дебаты;
6) законодательные дебаты;
7) судебные дебаты;
8) публичные дебаты;
9) парламентские дебаты;
10) дебаты между утверждающей и отрицающей сторонами (Карла Поппера) [7].

Рассмотрим проект семинарского занятия для студентов Санкт-Петербургского Государственного Химико-фармацевтического Университета по дисциплине «Логика и теория аргументация» на основе использования технологии дебатов в формате Карла Поппера.

Существует ряд тем, изучение которых требует актуализации и анализа важнейших профессиональных проблем. На занятии по дисциплине «Логика и теория аргументации» стоит задача научить студентов аргументировано выражать свои мысли, ясно и четко доносить свою точку зрения, убеждать оппонента и слушателей в своей правоте, склонять к своей позиции, при этом необходимо грамотно опровергать позицию противника.

Среди тем, которые преподаватель может предложить студентам на выбор, следующие:

«Гомеопатия помогает людям»; «Акупунктура эффективна для лечения многих заболеваний»; «Спид – медицинская, а не социальная проблема»; «Больные раком должны знать свой диагноз»; «Евгеника имеет право на существование»; «Клонирование – это будущее человечества»; «Допинг в спорте должен быть разрешен»; «Категорически нельзя использовать животных в научных исследованиях; «Сдача крови должна носить обязательный характер»; «Фармация может обойтись без логики».

Дебаты в формате Карла Поппера – это сочетание дебатов Линкольна-Дугласа и Политических. Этот тип дебатов предназначен для работы в командах по три человека, которые должны работать совместно, как при подготовке к дебатам, так и в процессе самих дебатов.

Накануне проведения дебатов преподавателю необходимо познакомить студентов с форматом дебатов по Карлу Попперу, принципами, правилами, дать возможность определиться с темой и обсудить ее актуальность. Затем необходимо выбрать участников дебатов и сформировать команды утверждающей и отрицающей стороны. В качестве домашнего задания студентам предлагается составить кейсы как систему доказательств, которые команды должны использовать для аргументации своей позиции. Также необходимо представить список литературы, который позволит студентам сформировать широкое поле возможной аргументации, чтобы провести сравнительный анализ.

План проведения дебатов включает в себя вступительное слово преподавателя, который выступает в роли ведущего. Ему необходимо изложить план, цели и задачи занятия. Далее следует сам ход дебатов: выступление спикеров утверждающей и отрицающей стороны с перекрестными вопросами и ответами, выступление судей с оценкой участников, по окончании предполагается рефлексия с участием спикеров, и группы поддержки. В ходе рефлексии возможны следующие вопросы спикерам: какая позиция вам ближе: та, которую доказывала ваша команда или та, которую доказывали ваши оппоненты?; удалась ли вам ваша аргументация без оглядки на вашу собственную позицию?; смогла ли ваша команда достичь цели и решить поставленные задачи?; каков ваш личный вклад в процесс аргументации вашей команды?

Для группы поддержки возможны следующие вопросы: какая из двух команд, с вашей точки зрения, была более убедительной?, как участники дебатов справились с научной аргументацией?; получилось ли у вас поменять вашу исходную позицию, благодаря сильной доказательной базе одной из команд? В конце преподаватель-ведущий подводит итоги занятия.

Таким образом, в ходе проведения интерактивных форм обучения, в частности дебатов, у студентов возникает интерес к процессу обучения, поощряется участие каждого в учебном процессе, осуществляется обратная связь, формируются коммуникативные навыки, умения обобщать и анализировать информацию, которые необходимы в их дальнейшей профессиональной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулакова М.В., Харченко Г.И. Интерактивные методы обучения в вузе как педагогическая инновация // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2013; 11 (ноябрь): 31-35. – [Электронный источник] / URL: http://e-koncept.ru/2013/13219.htm (дата обращения 10.10.2019).

2. Философский словарь Спонвиля. – [Электронный источник] / URL: https://philosophy_sponville.academic.ru/ дата обращения 12. 10.2019).

3. Букаты, Е.М. Дебаты в учебной деятельности студентов-филологов. // Сибирский педагогический журнал. – 2015; 5: 56-60.

4. Орешина, Е.К. Дебаты и формы дебатов в теории и практике преподавания иностранного языка // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2008; 5: 328-332.

5. Пассов Е.И., Царьков В.Б. Концепции коммуникативного обучения. М. – 1993. – 21 с.

6. Кирилин, К.А. Возможности использования инновационной образовательной техноогии «дебаты» в учебном процессе: историко-философский аспект // Мир Евразии. – 2015; 1 (28): 37-41.

7. Международная образовательная ассоциация «Дебаты». – [Электронный источник] / URL: https://idebate.org/http://e-koncept.ru/2013/13219.htm (дата обращения 10.10.2019).

ПРОБЛЕМА ФОРМИРОВАНИЯ УНИВЕРСАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ В ХОДЕ ИЗУЧЕНИЯ ФИЛОСОФИИ

Воробьева С.А., Завершинская Н.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье намечаются актуальные вопросы формирования универсальных компетенцией в современном вузе на примере преподавания философии. Отмечаются сложности практики внедрения компетентностного подхода и выявляются методики, стимулирующие процесс реализации общекультурных компетенций.

Ключевые слова: *компетентностная модель, универсальные компетенции, общекультурные компетенции, философия, формирование и содержание компетенций, проблемы реализации ФГОС ВО.*

Важнейший вызов, адресованный современному высшему образованию, – это требование возвращения человеку его универсальности. Отвечая на этот императив, высшая школа реализует компетентностную модель высшего образования. Согласно действующему ФГОС ВО 3+, выпускник современной высшей школы, независимо от специальности, получаемой в вузе, должен владеть общекультурными компетенциями (ОК). ФГОС ВО 3++ ориентирует систему высшего образования на формирование универсальных компетенций, характеризующих надпрофессиональные способности личности, обеспечивающие успешную реализа-

цию индивидуального потенциала человека в любой сфере деятельности (УК). Сегодня от специалиста требуется не только быть профессионалом в своей области, но обладать значительным спектром личностных, социальных, коммуникативных качеств. Самостоятельность, активность, ответственность, системное и критическое мышление, командная работа и лидерство, направленность на творческое саморазвитие, ориентация в культурно-образовательном пространстве, осознание своей идентичности в культуре определенного социума – вот далеко не полный перечень критериев владения универсальными компетенциями.

По сравнению с общекультурными универсальные компетенции являются едиными для всех областей образования, они выступают средством интеграции образовательных программ, так как носят сквозной характер, их формирование должно обеспечить эффективную деятельность выпускника в рамках различных профессий и сфер деятельности. Универсальные компетенции снимают недостатки предметно ориентированного образования, поскольку носят надпредметный характер, их формирование осуществляется в рамках различных форм организации образовательного процесса независимо от конкретной учебной дисциплины образовательной программы на протяжении всего периода обучения. Благодаря этому могут быть сняты проблемы со снижением мотивации студентов естественнонаучных вузов к изучению гуманитарных и социальных дисциплин за счет формирования целостности восприятия будущими специалистами своей учебной и профессиональной деятельности.

Очевидная смена приоритетов, усиление личностно и культурообразующей роли образования диктует необходимость выбора оптимальной методики внедрения соответствующих образовательных стандартов в практику обучения.

Базой формирования всех универсальных компетенций являются фундаментальные знания философии, истории, логики, математики и др. Эти знания инвариантны в подготовке всех специалистов каждого профиля, формируя общенаучный систематизированный базис для дальнейшего профессионального развития.

Реализация компетентностного подхода, согласно ФГОС ВО, в обязательном порядке требует перехода от знаниевой парадигмы к деятельностной, когда на первое место в образовательном процессе высшей школы выходит не информирование обучающегося, а формирование умений разрешать проблемы, возникающие в ситуациях познания и объяснения явлений действительности, освоение современной техники и технологий, включение в ситуации профессионального и-надпрофессионального взаимодействия. Соответственно от преподавателя сегодня требуется уме-

ние сочетать формы контактной работы со студентами с практикой их самостоятельной подготовки.

Несомненна фундаментальная роль философских знаний как для формирования общекультурных компетенций в структуре ФГОС ВО 3+, так и для формирования универсальных компетенций в структуре ФГОС ВО 3++. Так, одной из приоритетных компетенций, согласно ФГОС ВО 3+, является ОК-1: способность использовать основы философских знаний для формирования мировоззренческой позиции. Согласно ФГОС ВО 3++, УК-1: способность осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий. Формирование данных компетенций означает, что студент должен знать основные направления и разделы философии, методы и приемы философского анализа проблем, сущность и структуру философского мировоззрения, уметь применять принципы, подходы и стратегии философского мышления при формировании собственной позиции по различным проблемам общественного, мировоззренческого и профессионального характера.

Практика преподавания философии, формирующей столь важные компетентности, должна соответствовать декларируемым в стандарте требованиям. А это – в первую очередь опора на личностно-ориентированные компоненты преподавания, подразумевающие большой объем самостоятельной работы студентов и контактных часов в виде семинарских занятий. В то же время сложность философских теорий, отсутствие у студентов навыков самостоятельной работы, небольшое количество часов, выделяемых на контактную работу со студентами, вынуждает преподавателя большой объем времени тратить на разъяснение материала, без которого недостижимо понимание философии, а уже потом переходить к реализации главного требования ФГОС ВПО – выработке компетенций. Так, в области философии студент должен, например, уметь использовать положения и категории философии для оценивания и анализа различных социальных и культурных тенденций, фактов и явлений, сопоставлять и выявлять особенности разных философских концепций общества, культуры, личности, мира в целом, аргументировано отстаивать собственную позицию по различным проблемам общественного, профессионального и мировоззренческого характера.

Овладению материала способствуют задания по онтологии, гносеологии, философской антропологии и социальной философии, которые включают определения ключевых понятий, проблемные вопросы, тесты, кроссворды, фрагменты оригинальных философских текстов с вопросами к ним.

Необходимым этапом освоения студентом предмета является доклад, в котором самостоятельно ставится и раскрывается студентом проблема,

обосновывается способы ее решения, ее актуальность, делаются выводы по проблеме, приводится список использованной литературы.

В реферате студент формулирует проблему, цели и задачи, степень разработанности проблемы, методологию исследования, структурирует материал в соответствии с планом работы, обобщает прочитанные труды отечественных и зарубежных авторов, приводит аргументы и доказательства для обоснования положений работы, делает выводы по работе. Работа выполняется самостоятельно, с допустимым количеством заимствований.

Для реализации компетентностного подхода широко используются активные и интерактивные формы обучения (деловые и ролевые игры, разбор конкретных ситуаций, представление коллективных проектов по предложенным преподавателем темам, дискуссий, психологических и иных тренингов и др.)

Предполагается, что такой набор педагогических технологий должен стимулировать познавательную активность студентов, нацеливая их на самостоятельный поиск необходимой информации и на ее осмысление. Главной задачей практических занятий становится не столько закрепление знаний, сколько выработка у студентов навыков и умений пользоваться ими. В то же время, далеко не всегда студент прилагает соответствующие усилия по самостоятельному освоению дисциплины. В основном, многие довольствуются информацией, полученной из Интернета. Переход этой информации в знание на стадии самоподготовки, как правило, не происходит. Таким образом, механизмы понимания, которые являются необходимым условием формирования мировоззренческой позиции, не включаются.

По вопросам, вызывающим затруднения, для студентов проводятся консультации. Для организации и контроля самостоятельной работы обучающихся применяются информационно-коммуникационные технологии. Но основные смысловые конструкции философии рождаются в первую очередь в диалоге «студент-преподаватель», без которого личностно-ориентированная парадигма преподавания не реализуется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казакова Е.И., Тарханова И.Ю. Оценка универсальных конпетенций студентов при освоении образовательных программ // Ярославский педагогический вестник. – 2018. – № 5. – С. 130.

2. Твардовская, А.А. Пути формирования общекультурной компетенции в системе высшей школы. – [Электронный источник] / https://kpfu.ru/staff_files/F400460609/Statya__3_5_oktyabrya_2012_Puti_formirovaniya_kompetencii.

3. Сереброва, Ю.В. К вопросу о взаимосвязи критериев общекультурных компетенций и мониторинга предметного обучения философии // Вестник высшей школы (Alma mater). – 2013. – №2. – С. 39.

СИСТЕМНЫЕ ИННОВАЦИИ В ПРЕПОДАВАНИИ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ДИСЦИПЛИН В МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ БАЛТИЙСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ ИММАНУИЛА КАНТА

Гордова В.С., Степанова Т.Н., Изранов В.А.
Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Российская Федерация

Разработан системный подход к преподаванию фундаментальных дисциплин «анатомия» и «латинский язык» с использованием инновационного оборудования на кафедре фундаментальной медицины Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта. Этот подход позволил повысить как уровень самоорганизации студентов, так и общую успеваемость по обеим дисциплинам.

***Ключевые слова**: анатомия, латинский язык, методология, комплексный подход.*

Латинская терминология является обязательным компонентом при изучении анатомии человека в Российской Федерации. На первом, вводном, занятии по анатомии студентам дается понятие об осях и плоскостях, там же даются термины, которыми нужно будет оперировать не только в рамках изучения нормальной анатомии, но и при освоении последующих и смежных дисциплин. При этом латинский язык, который студенты изучают в течение двух семестров, значительно «запаздывает» в плане грамматики, и поэтому некоторые моменты, например, изменение латинских слов по числу и падежам, представляются студентам на первых занятиях по анатомии крайне трудными. С каждым последующим занятием медицинской латыни становится все больше.

На кафедре фундаментальной медицины Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта разрабатываются различные методологические приемы для того, чтобы усвоение анатомической номенклатуры на латинском языке было максимально продуктивным.

Все необходимые материалы для самоподготовки выкладываются во внутривузовский контент в рамках электронного курса по дисциплине, где латинская терминология представлена как в обучающих материалах, так и в материалах для самоконтроля.

Обучающие материалы, с одной стороны, представлены фотографиями анатомических препаратов кафедры с подписанными на латыни структурами. С другой стороны, это видеолекции различного формата. Это могут быть видеозаписи разбора анатомических препаратов, сопровождающиеся субтитрами на латинском языке. При просмотре таких лекций студенты видят анатомические образования, слышат их название на латинском языке и имеют возможность прочитать термины на латинском языке. Таким образом, происходит более глубокое усвоение как анатомических знаний, так и латинской терминологии. Субтитры с терминологией на латинском языке позволяют существенно повысить правильность ее употребления студентами при устных и письменных ответах во время контрольных занятий.

Поскольку видеолекции доступны каждому студенту (логин и пароль для входа в систему выдаются при получении студенческого билета), то любой из участников образовательного процесса может обращаться к одному и тому же материалу столько раз, сколько требуют его индивидуальные особенности. В то же время у преподавателей появляется возможность требовать усвоения предоставленной информации в полном объеме.

Кроме того, видеолекции могут быть дополнены использованием анимированных презентаций, в них анатомические структуры точно так же соотносятся с их латинскими наименованиями [1]. Такая презентация используется, например, во время лекции по теме «Продолговатый мозг» продолжительностью 30 минут. Происходит схематичная поэтапная демонстрация структур продолговатого мозга. Обозначения расшифрованы в сноске, которая включает полное название анатомической структуры на латинском языке. В лекции предусмотрены паузы для того, чтобы студенты зарисовали компоненты предлагаемой схемы в тетради. К каждому практическому занятию по анатомии предусмотрены такие лекции, выполняющие как обучающие, так и воспитательные функции [2]. Кроме того, такие лекции незаменимы при изучении дисциплин, которые являются смежными (гистология, нормальная физиология и др.) [3]. Естественно, создание подобного рода базы материалов для самообучения и самоконтроля требует определенных материальных и прочих затрат, но они окупаются тем, что студенты и преподаватели в данном случае становятся участниками абсолютно прозрачного учебного процесса, в котором каждая из сторон максимально защищена в правовом поле.

Материалы для самоконтроля построены таким образом, что студентам приходится соотносить структуру латинских терминов с анатомическими структурами (рис. 1).

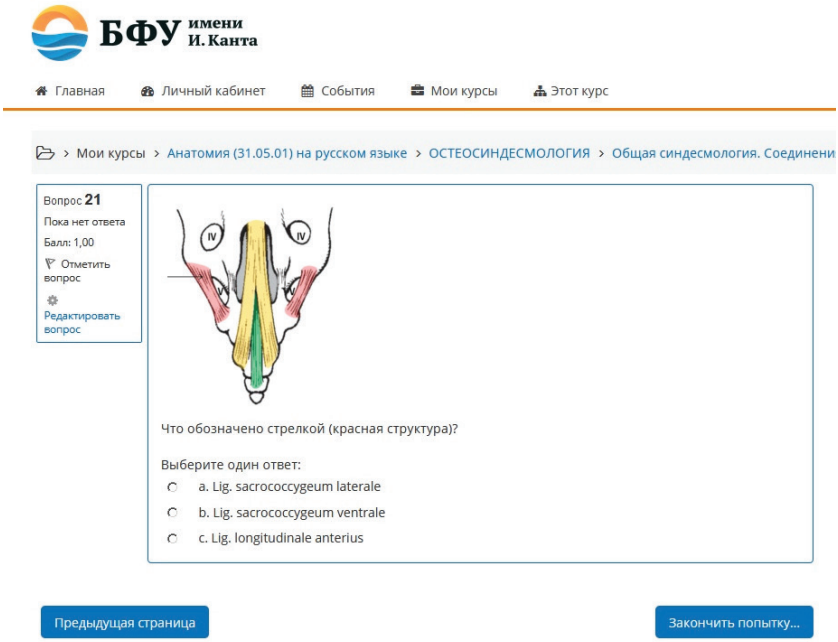


Рисунок 1. Фрагмент из материалов для самоконтроля, электронный курс «Анатомия»

Одной из методологических инноваций является синергия дисциплин – координация учебных планов по анатомии и латинскому языку, которая выражается в том, что практические навыки по составлению сложных терминов и их чтению отрабатываются непосредственно на материале, который дается на занятиях по анатомии. Лексика выбирается непосредственно из анатомической номенклатуры согласно учебному плану, чтобы студенты уже на первых практических занятиях по анатомии могли оперировать знаниями, полученными на проходящих в тот же самый период занятиях по латинскому языку. И наоборот, те же анатомические термины, с которыми студенты знакомятся на анатомии, на занятиях по латинскому языку разбираются с точки зрения структуры и морфологии. Например, на практических занятиях по анатомии первым изучается раздел «Остеосиндесмология». Учебный план дисциплины «Латинский язык» скорректирован таким образом, чтобы студенты осваивали грамматические темы, помогающие точно описывать и воссоздавать термины, соответствующие разделу «Остеосиндесмология». Студенты не только запоминают «ядерные» тематические существительные, как-то:

ligamentum, I,n; articulatio, onis f; fossa, ae f, processus, us m и т.п, но также изучают максимально широко те прилагательные, которые с этими существительными употребляются (рисунок 1), учатся классифицировать прилагательные по критерию место/качество и задавать их правильную последовательность в формировании анатомического термина.

Часть рубежного контрольного занятия по остеосиндесмологии заключается в том, что студенты (заранее предупреждены об условиях проведения зачета) получают список из десяти названий на русском языке. Их задача показать на препарате структуру, которая соответствует названию (оценивается в половину балла), и дать латинское наименование этой структуры (оценивается в половину балла). Суммарное количество набранных баллов делится на два, так получается итоговая оценка. Студенты крайне заинтересованы учить латинские названия препаратов, потому что, если они все покажут на препарате и не назовут правильно ни одного латинского термина, они не наберут шести баллов, которые дадут право получить удовлетворительную оценку, необходимую для получения зачета. С другой стороны, если студент безупречно называет латинскую терминологию и не показывает соответствующих анатомических структур, складывается аналогичная ситуация. Тем самым подкрепляется необходимость соотносить анатомические термины не только с морфологическими структурами, но и с их латинскими наименованиями, в результате чего происходит овладение первыми общекультурными и профессиональными компетенциями (ОК-1, ОК-5, ОПК-1), предусмотренными Федеральным государственным образовательным стандартом для предметов «Анатомия» и «Латинский язык».

Таким образом, на медицинском факультете Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта используется несколько инновационных подходов, которые включают синергическое взаимодействие фундаментальных дисциплин, для того чтобы у студентов сформировался устойчивый навык соотнесения медицинской латыни с номенклатурой на русском языке и со структурами на анатомических препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изранов, В.А. Инновационные особенности преподавания анатомии в Балтийском федеральном университете им. Иммануила Канта / В.А. Изранов, Н.В. Казанцева, В.С. Гордова, А.В. Изранов // Возможности и перспективы высшего образования: опыт развития современных многопрофильных вузов (Чебоксары, 27 октября 2017 г.) : материалы IX Международной учебно-методической конференции / под ред. А. Ю. Александрова, Е. Л. Николаева. Чебоксары: изд-во Чуваш. ун-та. – 2017. – С. 260-264.

2. Изранов, В.А. Развитие идей профессора Ю.И. Бородина в преподавании анатомии человека / В.А. Изранов, В.С. Гордова, А.В. Изранов // В сборнике: Материалы Международной научно-практической конференции "Бородинские чтения", посвященной 90-летию академика РАН Юрия Ивановича Бородина (Новосибирск, 22 марта 2019 г) // ИПЦ НГМУ. Новосибирск. – 2019. – С. 133-137.

3. Изранов В.А., Гордова В.С. Компьютерная анимация как способ укрепления междисциплинарных связей анатомии и гистологии // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. – 25. – № 3. – С. 116-119.

СЕТЕВАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ-ИССЛЕДОВАТЕЛЯ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ ВУЗА

[1]Екшикеев Т.К., [2]Обухова И.А.
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
[2]Санкт-Петербургский лесотехнический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Представлена сетевая организация научной работы преподавателя-исследователя в учебном процессе вуза. Выявлена значимость научно-исследовательской работы преподавателя, готового работать с высокой продуктивностью и эффективностью. Представлен элемент реализации сетевой организации научной работы преподавателя-исследователя.

Ключевые слова: преподаватель-исследователь, *научная работа преподавателя, учебный процесс, сетевая организация, инновации.*

Трансформация социально-экономических ценностей граждан, увеличение объемов и значения информации, изменение функций управления в области трудовой деятельности заставляют постоянно улучшать сферу профессионального образования, особенно в аспекте производительности [1].

Высшие учебные заведения отслеживая изменения рынка труда и соответствующих образовательных стандартов постоянно улучшают программы подготовки востребованных кадров, повышают требования к содержанию и качеству деятельности преподавательского состава. Современный образовательный процесс университета основан на постоянном освоении новых профессиональных знаний, навыков и умений самого преподавателя, на его способности улучшения профессиональных достижений, на умении работать с информационными потоками, на ор-

ганизацию постоянного взаимодействия с практикой [2]. В совокупности все перечисленное является элементарными элементами сетевой организации научной работы преподавателя-исследователя университета.

Преподавателю университета требуется уметь творчески решать реальные практические задачи, обновлять необходимые фундаментальные и специальные знания, активно адаптироваться к изменяющимся условиям, постоянно повышать свою квалификацию. Все это реализуется в процессе активной научно-исследовательской работы, как одной из основных составляющих учебно-методического процесса. Органическое единство указанных составляющих влияет на качество воспитания, усиливает взаимосвязь науки и производства и требует правильного планирования и организации.

При этом выполняются следующие функции [3]:

– образовательная, повышение уровня теоретического и практического знания;

– организационно-ориентационная, развитие умений организовывать и планировать деятельность;

– аналитико-корректирующая, повышение качества самоанализа и самосовершенствования, планирование и организация деятельности, коррекция и самокоррекция учебно-воспитательной работы;

– мотивационная, повышение интереса к науке, познавательным потребностям, формирование убеждения в теоретической и практической значимости научного знания, желание глубже познакомиться с ее проблематикой, стимулирование саморазвития;

– развивающая, умение обосновать свою точку зрения.

Многоуровневую модель «сетевой научной работы педагога-исследователя» формируют:

– ученый совет вуза, который инициирует тренд выбора темы исследования, стратегии ее внедрения, обеспечивает теоретическое и аналитико-коррекционное осуществление этой работы;

– научно-методический совет факультета, который оказывает научно-методическую, консультационную поддержку преподавателю-исследователю, осуществляет экспертизу промежуточных и конечных результатов с точки зрения их соответствия требованиям научного подхода и поставленным целям;

– предметно-цикловые комиссии кафедры, которые организуют разработку методического инструментария для повышения эффективности проводимых исследований, анализируют результаты исследовательской работы.

Как отмечает Н.В. Бордовская, на этапе специальной подготовки к научному поиску и проведению исследования предоставляется возможность выбора той программы, которая в большей мере позволит повысить уровень развития методологической культуры педагога-исследователя для решения соответствующего типа научно-исследовательских задач

[4]. Причем каждая последующая программа из предлагаемой серии является продолжением предыдущей.

Первый уровень характеризуется ориентацией на дисциплины – бакалавриата, специалитета, магистратуры.

Второй уровень освоения программы обеспечит ориентацию специалиста в методологических характеристиках и требованиях к проведению научного исследования, оформлению результатов и их защите в рамках определенной сферы, например, магистерская диссертация (для магистров) или экономический раздел дипломного проекта для бакалавра.

На третьем уровне освоения программы педагог-исследователь закрепляет системный характер методологических знаний, необходимых для проведения научного исследования, имеющего, как правило, теоретико-экспериментальный концептуальный характер и защищаемого как кандидатская диссертация, что обогащает опыт научно-исследовательской деятельности.

Четвертый уровень освоения программы ориентирован на работу над докторскими диссертациями, или ученых-методологов, основная сфера профессиональной деятельности которых связана с разработкой новых теорий, концепций и прогнозом тенденций.

В качестве примера, представляется пример плана исследования авторов для четвертого уровня – «особенности теории и методологии управления сетевыми инновационными процессами в фармацевтике и биотехнологии», включающий направления – цели и задачи для других уровней:

– актуальные аспекты исследования феномена инновации фармацевтической отрасли;

– разработка концепции управления инновационным процессом создания фармацевтических продуктов;

– теория управления инновационными сетями фармацевтической отрасли;

– методы классификации сетевых инновационных решений фармацевтики и биотехнологий;

– организационно-экономические принципы управления инновационным процессом создания фармацевтических продуктов на основе сетевых моделей.

Таким образом, можно констатировать, что научно-исследовательская работа преподавателя как составляющая единого учебного и инновационного процесса является результативной, если его вовлекают в различные формы научной деятельности, в которой используются самые современные технологии. Это, в свою очередь, активизирует работу студентов в учебном процессе, предоставит им возможность проявить свою самостоятельность и творческие способности. Примерами таких успешных направлений в СПХФУ являются [5]: северные ягоды как источник про-

дуктов функционального питания; 3D-печать в фармации; органическая химия; фармакология; биотехнология.

Для дальнейшей организации необходимо системно направлять научно-исследовательскую работу преподавателя, а именно создавать сетевые исследовательские группы, учитывать научные интересы, способности, возможности и опыт преподавателей, обеспечивать эту деятельность соответствующей научно-исследовательской базой, вооружать методикой, создавать ситуации успеха, внедрять в практику научные результаты, поощрять творческую деятельность и самостоятельность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев назвал пять причин низкой эффективности труда в России. [Электронный ресурс]: – Режим доступа: https://www.rbc.ru/economics/30/08/2017 Дата обращения 18.10.2019.

2. Сайганов С.А. Не может быть клиники отдельно от науки и образования //Санкт-Петербургский вестник высшей школы, сентябрь 2019; 7(150): 1-2.

3. Основы научно-исследовательской работы студентов: теория, технологии, практика: учеб. пособие. – Челябинск: ЧГУ, 2016. – 168 с.

4. Бордовская Н.В. Методология научного поиска педагога-исследователя: программа многоуровневой подготовки. –СПб.: Изд.РГПУ им. А.И.Герцена, 2000. – 45 с.

5. Программа VI Российско-Финского симпозиума «Санкт-Петербург и Турку: общие вызовы в области Наук о жизни и трансфера биотехнологий», посвященного 100-летнему юбилею СПХФУ. – СПб.: СПХФУ, 22-23 октября 2019.

ДВОЙНЫЕ ДИПЛОМЫ КАК МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО ВУЗОВ-ПАРТНЕРОВ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Кириллова Е.Н., Сакипова З.Б., Устенова Г.О.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Проведен анализ государственных образовательных стандартов подготовки магистрантов в России и Казахстане и разработана совместная

основная образовательная программ двойных дипломов подготовки специалистов в области технологии парфюмерных и косметических средств.

Ключевые слова: *федеральный государственный образовательный стандарт, сетевое обучение, академическая мобильность, совместная основная образовательная программа, двойной диплом, вуз-партнер.*

В настоящее время в университетах России накоплен значительный опыт реализации программ двойных дипломов при подготовке магистрантов как на внутреннем образовательном пространстве, так и на международном уровне.

Наличие в вузе программы двойного диплома может многое сказать о самом вузе. Для вуза это косвенный способ получить признание качества своего образования извне, от вуза-партнера. Если один вуз работает в команде с другим, значит, они либо довольны качеством образования друг у друга, либо знают, как грамотно можно дополнить недостающие элементы друг друга. Реализация двойных дипломов – это показатель востребованности вуза в обществе и его умения сотрудничать в области образования.

Сотрудничество университетов в области реализации двойных дипломов содействует повышению качества образования, признания квалификаций на общем Евразийском пространстве высшего образования, совместимости систем высшего образования разных стран, развитию академической мобильности и созданию благоприятных условий для выпускников на международной арене.

При решении задачи создания магистерской программы двойных дипломов Университетов СПХФУ и КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова «Технология производства парфюмерных и косметических средств» в качестве базовых направлений подготовки были использованы основные образовательные программы по направлению подготовки магистрантов 18.04.01 «Химическая технология» (ФГОС 3+) [1] и 7М07201 «Технология фармацевтического производства» (ГОСО) [2]. При формальном подходе оказалось (таблица 1), что в настоящее время в наших странах не совпадают программы обучения ни по объемам нагрузки, ни по распределению зачетных единиц на теоретическое обучение и практическую подготовку (таблица 2).

Таблица 1. – Сравнительный анализ федеральных государственных образовательных стандартов подготовки магистров Российской Федерации и Республики Казахстан

	ФГОС3+ по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология»	ГОСО по направлению подготовки 7М07201 «Технология фармацевтического производства»
Уровень образования	высшее	постдипломное
Срок обучения	2 года	2 года
Количество зачетных единиц (ЗЕ)	120	120
Количество академических часов на 1 ЗЕ	36	30
Продолжительность 1 академического часа	45 минут	50 минут
Общий объем часов	4320	3600

В действительности расхождение в количестве академических часов рассматриваемых стандартов не является таким катастрофическим, как могло показаться на первый взгляд. При пересчете объема часов ГОСО на продолжительность академического часа в 45 минут, что соответствует ФГОС3+, общий объем часов по основной образовательной программе «Технология фармацевтического производства» составляет уже 4000 часов. Расхождение образовательных стандартов снизилось до 320 часов на полную программу обучения или до 160 часов на один курс. Возможность увеличения объема изучаемых дисциплин в объеме пяти зачетных единиц в год допускается федеральными государственными образовательными стандартами и не противоречит законодательству.

Найдя решение приведения планируемой образовательной программы в соответствие образовательным стандартам России и Казахстана, следующим шагом было создание совместной основной образовательной программы, которая носит характер использования академической мобильности студентов, и построена на принципе признания зачетных единиц (кредитов) изученных дисциплин в вузах-партнерах.

Законодательством Казахстана предусмотрена разработка и реализация совместных основных образовательных программ (СООП), тогда как в России существует возможность осуществления её в «сетевой» форме в соответствии с общим порядком организации и осуществления образовательной деятельности высшего образования, а также локальных нормативных актов вузов [3]. Программа двойных дипломов предполагает, что

у образовательной программы имеется общая содержательная и структурная основа, но при этом каждый вуз-партнер дополняет её своими курсами в зависимости от национальных задач подготовки специалистов.

В образовательном стандарте подготовки магистрантов Казахстана (ГОСО) блок дисциплин теоретической подготовки на 21% превышает объем исследовательской работы и практики, что не соответствует ФГОС 3+. Поэтому структура учебного плана совместной образовательной программы была спланирована таким образом, чтобы теоретическая подготовка, включая дисциплины, связанные с региональной спецификой, приходилась в большем объеме на первый курс обучения, который будет изучаться на базе НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, а исследовательская работа, практика и выполнение магистерской диссертации были выполнены на базе СПХФУ. В учебный план первого года обучения необходимо было также ввести еще не менее 160 часов при 1 часе, равным 45 минутам, или 144 часа по ГОСО в форме дополнительного вида образования, чтобы объем часов соответствовал на первом курсе 2160 часам. В учебный план введены также три факультативных курса, изучение которых повысит качество подготовки специалистов.

Таблица 2. – Распределение зачетных единиц и академических часов по блокам основных образовательных программ

	ФГОС3+ по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология»		ГОСО по направлению подготовки 7М07201 «Фармацевтическая технология»		
	ЗЕ (% от объема ООП)	часы	ЗЕ (% от объема ООП)	часы	
				1ч=50’	1 ч=45’
Теоретическое обучение					
	Блок 1		84 (70%)	2520	2800
	60 (50%)	2160			
1.*Базовая часть (дисциплины, модули), из них:*	18-21 (15-17,5%)	548-756	35 (29%)	1050	1167
а) вузовский компонент	18-21	548-756	20 (включая педагогическую практику 4 ЗЕ)	600 (120)	667 (133)
б) компонент по выбору			15	450	500
2. *Вариативная часть*	42-39 (35-32,5%)	1512-1404			

	ФГОС3+ по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология»		ГОСО по направлению подготовки 7М07201 «Фармацевтическая технология»		
	ЗЕ (% от объема ООП)	часы	ЗЕ (% от объема ООП)	часы	
				1ч=50’	1 ч=45’
3. Профилирующие дисциплины			49 (41%)	1470	1633
а) вузовский компонент			20 (включая исследовательскую практику 5 ЗЕ)	600	667
б) компонент по выбору			29	870	967
Практики, в том числе научно-исследовательская работа					
	Блок 2		24 (20%)	720	800
	51-54 (42,5-45%)	1836-1944			
1. Вариативная часть	51-54		24	720	800
Итоговая государственная аттестация					
	Блок 3		12 (10%)	360	400
	9-6 (7,5- 5%)	324-216			
Всего	120	4320	120	3600	4000
Дополнительные виды образования				288	320
Итого	**120**	**4320**	**120**	**3888**	**4320**

Создание совместных образовательных программ, особенно на международном пространстве является интересным и перспективным направлением развития образовательных траекторий обучающихся. И если во многих странах такие виды программ признаны законодательно, то в России отсутствие нормативно-правовой базы, определяющей разработку и реализацию СООП, позволяет реализовать их только в «сетевой» форме и не дает возможности указывать в российских дипломах информацию о реализации СООП и о вузах-партнерах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минобрнауки России от 21.11.2014 N 1494 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта

высшего образования по направлению подготовки 18.04.01 Химическая технология (уровень магистратуры)" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 11.12.2014 N 3512). – [Электронный источник] / http://fgosvo.ru/uploadfiles/fgosvom/180401_Himtech.pdf.

2. Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 октября 2018 года № 604 «Об утверждении государственных общеобязательных стандартов образования всех уровней образования», приложение 7. – [Электронный источник] / https://online.zakon.kz › document

3. Приказ № 1367 от 18.12.2013 г. «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования – программам бакалавриата, программам специалитета, программам магистратуры». – [Электронный источник] / URL: https://минобрнауки.рф/documents|5242.

ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ПРИКЛАДНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА КАК МЕТОД ФОРМИРОВАНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ СТУДЕНТОВ

Кряклина А.А.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Профессионально-прикладная физическая подготовка (ППФП) представляет собой одно из основных направлений современной системы физического воспитания, которое должно формировать прикладные знания, физические и специальные качества, умения и навыки, способствующие достижению объективной готовности человека к успешной профессиональной деятельности.

Ключевые слова: *физическая культура, профессионально-прикладная физическая подготовка, адаптация.*

В высшей школе ППФП будущих специалистов решает задачи: ускорения профессионального обучения; достижения высокой работоспособности и производительности труда в избранной профессии; использование средств физической культуры для активного отдыха и восстановления работоспособности (в рабочие и свободное время). ППФП проводится на основе разносторонней физической подготовке студентов и, являясь специализированным видом подготовки, должна обеспечивать психофизическую готовность к выполнению определенных видов работ,

характерных для представителей отдельных профессиональных групп, специальностей и даже профессиональных специализаций. Таково место ППФП в современной системе физического воспитания [1].

Основные факторы, определяющие общую направленность ППФП будущих специалистов.

Современный научно-технический прогресс оказывает постоянно усиливающееся влияние на жизнедеятельность человека. Однако это влияние не всегда благоприятно отражается на здоровье и жизнедеятельности организма человека, на его профессиональной работоспособности из-за недостаточной двигательной активности детренируется организм, создаются нервно-эмоциональные перенапряжения, неблагоприятно воздействует ухудшающаяся внешняя среда и другое. Влияние этих факторов, по-разному оказывающих свое воздействие на представителей различных профессиональных групп, усугубляется тем, что в настоящее время естественная физиологическая адаптация человека уже не в состоянии поспевать за ускоряющимся темпом и изменяющимися условиями жизни. Как следствие у людей возникают повышенная нервно-психологическая усталость, утомление, снижается работоспособность, могут возникать различные заболевания.

Решением этой сложной комплексной проблемы занимаются специалисты различного профиля, в том числе специалисты физической культуры, которые исследуют функциональные возможности здорового человека и резервы повышения его дееспособности в различных условиях производства и быта. В результате установлено, что адаптационные возможности организма человека чрезвычайно велики. Примером тому могут служить высокий уровень специальной психофизической подготовленности космонавтов к необычным условиям работы в космосе, а также выдающиеся достижения спортсменов в различных видах спорта, зачастую превышающие сложившиеся представления о возможности организма человека. Таким образом, современный научно-технический прогресс порождает ряд факторов, которые определяют необходимость специальной психофизической подготовки человека к профессиональному труду и общую направленность такой подготовки.

Особую роль в общей направленности ППФП играет необходимость обеспечения высокого уровня интенсивности и индивидуальной производительности труда будущего специалиста. Известно, что способность к длительному и интенсивному труду во многом ограничивается его индивидуальными физическими возможностями. Однако физические возможности человека, физиологическая граница интенсивности его труда весьма эластичны и могут быть изменены под влиянием направленного применения средств физической культуры и спорта. Доказано, что бла-

готворное влияние методически правильно организованных занятий физической культурой и спортом в режиме труда и отдыха для обеспечения высокой интенсивности и производительности труда. Такие занятия повышают уровень функциональных возможностей, физическую и эмоциональную устойчивость, снижают заболеваемость, обеспечивают ускорение процесса врабатываемости, способность к длительному сохранению оптимального темпа, скорости и экономичности рабочих движений. [2]

Все вышеизложенное подчеркивает важность и необходимость ППФП будущих специалистов в период их обучения в вузе для обеспечения их физической и психической готовности к оптимальной интенсивности труда; создания предпосылок успешного профессионального обучения и повышения квалификации; поддержания и восстановления работоспособности в рабочее время и после напряженного трудового дня.

Таким образом, ППФП студентов не должна суживаться до уровня узкой специализации, а должна иметь широкую профессиональную основу и строиться с учетом далекой перспективы работы будущего специалиста. В этой связи еще раз подчеркивается значение разносторонней физической подготовки, являющейся основой ППФП студентов к их будущей профессии.

В высших учебных заведениях имеется несколько форм ППФП: специально организованные учебные занятия (обязательные и факультативные), самостоятельные и самодеятельные занятия, массовые оздоровительные, физкультурные и спортивные мероприятия, которые могут избирательно использоваться в вузах и на факультетах различного профиля.

Теоретические занятия – вооружают будущих специалистов необходимыми прикладными знаниями, обеспечивающими сознательное и методически правильное использование средств физической культуры и спорта для подготовки к будущей профессиональной деятельности. При проведении теоретических занятий учебный материал должен быть рассчитан не только на личную подготовку студента, но и на его подготовку как будущего руководителя производства, от которого во многом будут зависеть масштабы использования средств физической культуры и спорта в режиме труда и отдыха его сотрудников

В различных вузах наряду с обязательными теоретическими занятиями, предусмотренными учебной программой по физическому воспитанию, предусматриваются дополнительные теоретические разделы ППФП. [3] Так в медицинских вузах дополнительно читают лекции на темы, освещающие вопросы врачебного контроля и лечебной физической культуры, профилактики спортивного травматизма, спасения утопающих и оказания им первой помощи, спортивного массажа и т.п. На естественных факультетах университета, в политехнических институтах,

в геологоразведочных, сельскохозяйственных и некоторых других вузах студенты овладевают знаниями основ альпинизма, топографии, спортивного ориентирования и различных видов туризма. Теоретический материал по ППФП не всегда может быть изложен в те ограниченные часы, которые отводятся для этой цели программой по физическому воспитанию. В этом случае используются и краткие тематические беседы во время проведения практических занятий по ППФП. В частности, вопросы, связанные с техникой безопасности, целесообразно объяснять во время практических занятий.

Все основные задачи ППФП решаются на практических учебных занятиях по физическому воспитанию, где обеспечивается воспитание прикладных физических и специальных качеств, умений и навыков.[4] Содержание практических занятий в специальном учебном отделении должно быть скорректировано с возможностями каждого студента в зависимости от характера отклонений в состоянии его здоровья. При проведении подобных занятий в учебных группах отделения спортивного совершенствования должны быть максимально использованы возможности каждого вида спорта для воспитания прикладных физических и специальных качеств, созданы предпосылки для успешного формирования прикладных умений и навыков.

Самостоятельные занятия по ППФП – необходимый элемент освоения обширного прикладного материала. В вузах практикуется самостоятельное выполнение студентами заданий преподавателя кафедры физического воспитания по ППФП к ним, например, относятся самостоятельное составление, обоснование и проведение с учебной группой комплексов гигиенической и производственной гимнастики, приобретение прикладных знаний и умений организаторской, инструкторской и судейской работы по физической культуре и спорту и др.

ППФП на занятиях студентов во вне учебное время имеет несколько форм: занятия прикладными видами спорта или их элементами под руководством преподавателей-тренеров и общественных инструкторов в секциях спортивного клуба, в оздоровительно-спортивном лагере, самостоятельно в режиме рабочего дня и в свободное время на учебных и производственных практиках, в каникулярное время.

Массовые оздоровительные, физкультурные и спортивные мероприятия являются одной из форм ППФП.[5] Например, для будущих специалистов, которые готовятся для работы в полевых условиях и в экспедициях (геологи, географы, геодезисты, инженеры-землеустроители и др.), на летней учебной практике проводится спартакиада, в программе которой имеется «геодезическая» эстафета. Регулярное проведение подобных спортивных соревнований студенческим спортивным клубом, кафедрой физического

воспитания и профилирующими кафедрами способствует повышению качества и эффективности ППФП студентов. Конкретная программа, содержание теоретических и практических занятий и зачетных нормативов, а также выбор форм ППФП разрабатываются кафедрами физического воспитания для каждого вуза (факультета) на основе тщательного изучения условий и характера будущей трудовой деятельности студентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зелинский, Ф. И. Профессионально-прикладная физическая подготовка студентов вуза [Электронный ресурс]: методические рекомендации по теме курса «Физическая культура» для студентов вузов культуры и искусств / Ф. И. Зелинский. – Электрон. текстовые данные. – Челябинск: Челябинский государственный институт культуры. – 2005. – 29 с. – 2227-8397. – Режим доступа: http://www.iprbookshop.ru/56488.html;

2. Профессионально-прикладная физическая подготовка студентов вузов с учетом особенностей их будущей трудовой деятельности [Электронный ресурс] учебное пособие / С.В. Филина, С.Н. Дудкина, Г.П. Панов, Л.А. Трухачева // Электрон. текстовые данные. – Липецк: Липецкий государственный технический университет, ЭБС АСВ, 2014. – 130 с. – 2227-8397. – Режим доступа: http://www.iprbookshop.ru/73088.html;

3. Физическая культура и здоровье: учебник / под ред. В. В. Пономаревой. – Москва: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава». – 2006. – 320 с.

4. Тараканова, М.Е. Профессионально-прикладная физическая подготовка студентов // СПб.: изд. СПХФА. – 2010

5. Кобяков, Ю. П. Физическая культура. Основы здорового образа жизни: учебное пособие / Ю. П. Кобяков // 2-е изд. – Ростов-на-Дону: Феникс. – 2014. – 252 с.

ИННОВАЦИИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ РЯЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА

Максимцева Е.А., Урясьев О.М.
Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Описаны нововведения в процесс обучения на фармацевтическом факультете Рязанского государственного медицинского университета имени

акад. И.П. Павлова (РязГМУ) – практикоориентированный подход, позволяющий максимально приблизить процесс будущих фармацевтов и провизоров к реальным условиям и современным требованиям отрасли.

Ключевые слова: *фармация, практикоориентированный подход, фармацевтическое производство, провизор, магистратура, обучение*.

Фармацевтический факультет РязГМУ был открыт в 1966 году в связи с острым дефицитом фармацевтических кадров в регионе, который ощущается и до настоящего времени, о чем свидетельствует высокая востребованность выпускников фармацевтического факультета. Сегодня на факультете проводится обучение по следующим специальностям: «Фармация» (33.05.01) с присвоением выпускникам квалификации «Провизор» – специалист с высшим фармацевтическим образованием для работы в аптечных организациях, в сфере производства, хранения и реализации лекарственных средств. Нормативная продолжительность обучения 5 лет. В 2017 году в РязГМУ была открыта магистратура по программе «Промышленная фармация» (33.04.01), которая предлагает обучение организации производства, контролю качества и применения лекарственных средств специалистам с высшим образованием. Кроме того, с 2018 года начата подготовка специалистов со средним профессиональным образованием по специальности «Фармация» (33.02.01).

Возможности последующей профессиональной деятельности выпускников факультета очень разнообразны – работа в аптеках, фармацевтических лабораториях (разработка, апробация и внедрение в практическое использование новых препаратов), на фармацевтических заводах и производствах, в аналитических лабораториях различных ведомств, крупных фармацевтических компаниях [1, 2].

С сентября 2018 года обучение по программе специалитета на фармацевтическом факультете осуществляется по-новому ФГОС ВО, утвержденному приказом №219 от 27.03.2018 г. (ФГОС ВО 3++). В настоящее время преподавание на факультете ведется с учетом практикоориентированной направленности [2, 3]. В связи с активным внедрением в отечественную экономику импортозамещающих технологий и бурным развитием фармацевтических производств в Российской Федерации, в настоящее время мы являемся свидетелями активного строительства в Рязанской области предприятий по производству и выпуску лекарственных препаратов. Базами производственных практик для наших студентов являются такие крупные предприятия, как ООО «Форт», ООО «Фармэра», ООО «Скопинфарма», где будущие провизоры изучают управление производственными процессами, систему контроля качества продукции, особенности организации хранения готовых препаратов, систему ав-

томатизации и информатизации производственных процессов, а также складскую логистику предприятий [3]. С учетом необходимости более углубленного изучения особенностей фармацевтического производства в рабочие учебные планы введены новые дисциплины: «Асептическое производство лекарственных средств», «Фармацевтическая логистика». В каждом семестре для студентов 3-5 курса запланированы экскурсии на фармацевтические предприятия г. Рязани и Рязанской области для изучения работы имеющихся технологических линий, лабораторий по контролю качества лекарственных препаратов. Перед ведущими кафедрами факультета стоит задача в процессе обучения сформировать у студентов необходимые компетенции специалистов-практиков, так как работодатели как никогда заинтересованы в получении грамотного, квалифицированного специалиста, способного сразу же после окончания ВУЗа приступить к самостоятельной работе. Кафедры имеют хорошую материально-техническую базу, преподавание ведется с использованием современного мультимедийного оборудования, что повышает качество преподавания дисциплины и степень освоения студентами нового материала.

На кафедрах факультета оборудованы учебные комнаты, позволяющие моделировать реальные условия работы в аптеке. Базами для прохождения производственной практики студентов фармацевтического факультета являются аптеки ведущих торгово-розничных аптечных сетей, что позволяет нашим студентам получать самые актуальные данные о всех новшествах и изменениях, касающихся сферы их профессиональной деятельности [1, 2].

С 2012 года в Рязанском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова был создан Центр симуляционного обучения и аккредитации специалистов, цель работы которого – обучение студентов, ординаторов и слушателей ФДПО практическим умениям и навыкам, формирование профессиональных компетенций с использованием современных технических средств обучения (медицинские тренажеры, фантомы, симуляторы и др.) в соответствии с ФГОС ВО.

Обучение на факультете ведут высококвалифицированные преподаватели, среди которых 12 докторов наук и более 40 кандидатов наук.

Совокупность всех перечисленных выше нововведений позволит, на наш взгляд, значительно улучшить качество преподавания на фармацевтическом факультете, повысить степень заинтересованности студентов и их вовлеченность в учебный процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева, И.А. Фармацевтическое консультирование гериатрических пациентов: изучение информационных потребностей аптечных ра-

ботников «первого стола» / И.А. Григорьева, С.Н. Егорова, Т.А. Ахметова, Д.И. Бакаева // Вестник современной клинической медицины. – 2019; 12; 4: 14-19.

2. Карева, Н.Н. Обеспечение комфортного психологического состояния – одно из внутренних направлений социальной ответственности аптечной организации // Научные ведомости. – 2018; 41; 3: 502-511.

3. Кобыльских, М.В. Производственная практика на зарубежных фармацевтических предприятиях – важнейшее звено высшего образования / М.В. Кобыльских, В.М. Зайцева, А.В. Крикова, С.О. Лосенкова, Н.А. Конышко, А.А. Михеева // Смоленский медицинский альманах. – 2018; 4: 193-196.

4. Эльяшевич, Е.Г. Новые функции провизора на современном этапе развития фармации // Вестник ВГМУ. – 2015; 14; 1: 6-11.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ШТАТНОЙ ЧИСЛЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ КАК ЭЛЕМЕНТ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ АПТЕКИ

Михайлова Н.И.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Республика Беларусь

В работе изложен анализ возможности использования производительности труда для определения штатной численности фармацевтических работников и ее взаимосвязи с показателями работы аптеки. Обоснована необходимость дифференцированного подхода при расчете штата аптек различных категорий.

Ключевые слова: *персонал, фармацевтические кадры, аптека, штатная численность.*

Введение. Рационально сформированный кадровый состав определяет эффективность деятельности организации и обеспечивает ее конкурентное преимущество на рынке. Особое значение этот компонент приобретает в системе управления персоналом аптеки. Круг должностных обязанностей фармацевтических работников обширен, и в свете взаимозависимости задач, выполняемых каждым сотрудником аптеки, недостаточная численность персонала негативно сказывается на производительности труда, а, следовательно, и на оплате труда работников, мотивации и психологическом климате в коллективе [1].

Разработанные еще в конце XX века подходы к определению штатной численности работников аптек Республики Беларусь не отвечают современным требованиям развития экономики [2]. Современная методика должна быть гибкой, обеспечивать возможность быстрого реагирования на изменение экономических условий и законодательной базы.

Основной задачей аптеки на современном этапе является реализация населению и организациям лекарственных средств, медицинских изделий, товаров аптечного ассортимента (далее – медицинских товаров). В связи с этим наиболее актуальной является оптимизация штатной численности фармацевтических работников, организующих или осуществляющих реализацию медицинских товаров в аптеке, и разработка методических подходов к ее расчету, так как именно они вносят значительный вклад в достижение наиболее важных показателей деятельности аптеки.

Материалы и методы. В течение 2017-2019 гг. проводили исследование длительности процедуры обслуживания посетителей аптеки на базе 50 аптек различных категорий Республики Беларусь. Взаимосвязь показателей, характеризующих деятельность аптеки (товарооборот, количество покупателей за год, сумма «среднего чека», объем льготного обеспечения), проводили по данным, предоставленным 145 аптеками различных категорий. Статистический анализ осуществляли с использованием метода ранговой корреляции Спирмена и непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с использованием программы Statistica 10.

Результаты исследования. Для оценки производительности труда в организациях, основной функцией которых является розничная реализация товаров, используется показатель товарооборота, приходящегося на одного среднесписочного работника (1):

$$\text{Птр} = \frac{\text{Т}}{\text{Чср}}, \quad (1)$$

где Птр – производительность труда

Т – товарооборот аптеки (за определенный период)

Чср – среднесписочная численность фармацевтических работников (за выбранный период)

Преобразуя формулу (1), можно рассчитать оптимальную среднесписочную численность персонала аптеки при заданном уровне производительности труда (2) [3]:

$$\text{Чср} = \frac{\text{Т}}{\text{Птр}} \quad (2)$$

Рост производительности труда не должен быть ниже роста фонда заработной платы [4]. Вышеизложенное обуславливает взаимосвязь среднесписочной численности работников аптеки, товарооборота и фонда заработной платы в организации, а также необходимость при планиро-

вании численности работников аптеки учитывать в первую очередь значения товарооборота за определенный период (месяц, квартал или год).

При проектировании трудозатрат и расчете штатной численности фармацевтических работников также следует учитывать, что в процессе трудовой деятельности они осуществляют консультирование посетителей аптеки, в том числе без последующего совершения покупки, а также выполняют работы, не связанные с реализацией медицинских товаров.

Критерии, на которых следует основываться при разработке методики расчета штатной численности персонала аптек, были определены методом экспертной оценки специалистами из числа наиболее квалифицированных сотрудников аптечных организаций Республики Беларусь [5]. На основании полученных результатов выбрали критерии с наибольшим коэффициентом степени важности и наименьшим коэффициентом вариации: режим работы аптеки, ее товарооборот, среднее количество покупателей (за смену, за месяц), объем бесплатного и льготного отпуска лекарственных средств и перевязочных материалов из аптеки.

Взаимосвязь выбранных экспертами критериев оценивали путем построения корреляционной матрицы согласно значениям ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены на рисунке 1.



Рисунок 1. Взаимосвязь критериев для расчета штатной численности персонала аптек

Товарооборот аптеки обуславливается ее режимом работы (количество рабочих часов в неделю), количеством обслуженных покупателей, а также объемом льготного обеспечения. Одновременно с этим режим работы обуславливает количество обслуженных покупателей, а количество обслуженных покупателей – объем льготного обеспечения населения, осуществляемого аптекой (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена >0,7). Косвенно режим работы и количество посетителей аптеки обуславливаются технической оснащенностью аптеки (количество уста-

новленных кассовых суммирующих аппаратов), что важно учесть при планировании штата аптеки.

Такой важный показатель работы аптеки, как сумма «среднего чека», не был достаточно высоко оценен экспертами, хотя он может быть использован для косвенного определения производительности труда – товарооборота, приходящегося на одного работника аптеки (3):

$$\text{Птр} = n_{\text{покупателей на 1 сотр}} \times \text{N}_{\text{чек}}, \quad (3)$$

где $n_{\text{покупателей на 1 сотр.}}$ – количество обслуженных покупателей (за выбранный период);

Nчек – сумма “среднего чека” в аптеке.

Следовательно:

$$\text{Чшт} = \frac{\text{Т/об}}{n_{\text{покупателей на 1 сотр}} \times \text{N}_{\text{чек}}}, \quad (4)$$

где Чшт – штатная численность фармацевтических работников.

Следует отметить, что сумма «среднего чека» одного покупателя аптеки статистически значимо с выбранными экспертами критериями не взаимосвязана (имеет с ними связь слабой тесноты согласно коэффициентам ранговой корреляции Спирмена). Однако сумма «среднего чека», а также товарооборот аптеки, режим ее работы, количество обслуженных покупателей и объем льготного обеспечения населения статистически значимо (анализ Краскела-Уоллиса, $p<0,05$) различались в зависимости от категории аптеки.

Согласно Надлежащей аптечной практике Республики Беларусь аптеки делятся на категории в зависимости от их месторасположения, площади аптеки, осуществляемых видов деятельности (аптечное изготовление лекарственных средств, реализация наркотических средств, психотропных веществ и веществ, обладающих анаболической активностью). В зависимости от категории аптеки, в свою очередь, различаются ассортимент лекарственных средств и процедуры обслуживания посетителей в аптеке. Весь этот комплекс факторов оказывает статистически значимое влияние (анализ Краскела-Уоллиса, $p<0,05$) на длительность обслуживания посетителей аптеки. Поэтому категория аптеки выступает критерием, который объединяет экономические показатели деятельности аптеки и среднюю длительность обслуживания одного посетителя, что должно быть использовано при разработке методических подходов к расчету штатной численности фармацевтических работников в аптеках.

Заключение. В основе методики расчета штатной численности фармацевтических работников в аптеке следует использовать товарооборот

как эквивалент оценки производительности труда с учетом режима работы аптеки, количества обслуженных посетителей, а также объема льготного обслуживания и дифференциации аптек по категориям. Несмотря на отсутствие статистически значимой взаимосвязи показателя суммы «среднего чека» с другими рассматриваемыми показателями деятельности аптеки, этот критерий может быть использован для пересчета количества обслуженных покупателей в показатель производительности труда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова, Н. И. Современные проблемы управления персоналом. Монография. / Н.И. Архипова, С.В. Назайкинский, О.Л. Седова // «Издательство «Проспект». – 2018. – 178 с.

2. О штатных нормативах фармацевтического и вспомогательного персонала, типовых штатах административно-управленческого и обслуживающего персонала хозрасчетных аптек: Приказ Мин. здравоохранения Респ. Беларусь, 30 ноября 1995 г., № 565-А.

3. Фидельман, Ф.И. Курс лекций по учету и отчетности хозяйственно-финансовой деятельности аптечных организаций: учебное пособие / Ф.И. Фидельман. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 206 с.

4. Об оплате труда работников : пост. Совета Министров Респ. Беларусь от 31 июля 2014 г., № 744 // АПС «Бизнес-Инфо» / ООО «Проф. правовые сист.». – Минск, 2019.

5. Михайлова, Н.И. Экспертная оценка критериев для расчета численности персонала аптек / Н.И. Михайлова // Аспирантские чтения – 2017: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны» / [Ред. кол.: Г.П. Котельников, Ю.В. Щукин, И.Л. Давыдкин и др.]. – Самара: ООО «Офорт», 2017. – С. 175-176.

ЦИФРОВЫЕ КОММУНИКАЦИИ, СОЦИАЛЬНЫЙ СЕРФИНГ И СОВРЕМЕННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Неронов А.В., Неронова М.Ю.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цифровые коммуникации стали неотъемлемой частью повседневной жизни и существенной изменили жизненный уклад и мотивации лично-

сти. В результате развития цифровых коммуникаций у современной молодежи формируется особая жизненная стратегия, именуемая социальным серфингом (social surfing). Социальный серфинг означает ценностную всеядность и поверхностное скольжение по социокультурному пространству, без глубокого принятия норм правил и установок, определяющих жизнь внутри сообщества. Социальный серфер, как хамелеон меняет роли и идентичности, формально исполняя необходимые требования, ни к чему не относясь серьезно и ответственно. Современные исследователи подчеркивают, что социальный серфинг характерен для значительной части современной молодежи, в том числе и российской. Социальный серфинг, как стратегия оказывает влияние на все сферы жизни молодых людей, в том числе и на образовании.

***Ключевые слова**: информационные технологии, цифровые коммуникации, виртуальная реальность, социальный серфинг, симулякр.*

В современной научной литературе давно ведутся дискуссия о плюсах и минусах, которые привнес в нашу жизнь Интернет и информационные технологии. К безусловным плюсам здесь следует отнести быстрый поиск, обработку и передачу информации, однако не следует забывать и откровенные минусы. Например, рост психологической зависимости людей от социальных сетей и компьютерных игр, неумеренное увлечение гаджетами, значительное влияние на умы непроверенной и даже ложной информации, использование интернета мошенниками и террористами и так далее и тому подобное. Люди создали виртуальную реальность Интернета, а затем сами подверглись ее воздействию. Проблемы, связанные с влиянием виртуальной реальности на общество и личность, требует серьезных и глубоких исследований, которые мы не можем позволить в формате тезисов.

Темой нашего рассмотрения является влияние виртуальной реальности Интернета и цифровых коммуникацией на личность студентов, обучающихся в российских ВУЗах. Высшее образование является одним из важнейших социальных институтов, направленных на благо общества. Оно позволяет дать определенные научные знания молодежи, подготовить из нее квалифицированных специалистов, в том числе и будущих ученых. Предполагается, что сам процесс обучения включает в себя творческий подход не только со стороны преподавателей, но и со стороны студентов. Однако в наши дни на творческий подход учащихся и даже на саму мотивацию их к учебе оказывает разрушительное воздействие именно цифровая реальность.

Киберпространство имеет собственную логику проявления, основанную в цифровой коммуникативной сфере на принципах максималь-

ной формализации. Формализуется все: понятия, правила, алгоритмы мышления и даже действий. Для быстрого успеха надо лишь овладеть «техникой формальной работы», в то время как творческий подход может оказаться либо избыточным, либо даже вредным. Хорошо известно, что студенческий доклад или реферат по любой теме можно найти на просторах Интернета, а затем только слегка подправить его для представления преподавателю. Для сдачи экзаменов в Интернете имеются многочисленные «электронные шпаргалки» и готовые лекции по разным предметам. Умело пользуясь открывшимися возможностями, студенты нередко превращают собственное обучение в симулякр [2], заменяя усвоение знаний компиляцией информации, согласно заданным алгоритмам. Даже если у части студентов есть мотивация к усвоению неких избранных предметов, то и тут симулирование обучения другим предметам позволяет экономить силы и время, что ведет к появлению «волюнтаристских мотивов», часто основанных на ложной селекции «полезных» и «бесполезных» предметов.

Для дальнейшего развития избранной темы будет полезным обратиться к понятию «социальный серфинг». И.А. Симонова и А.Д. Бойко так пишут об этом феномене: «… сегодня… мы можем наблюдать движение молодых людей от общности к общности: при этом характер включения оказывается поверхностным и основывается на критериях формального соответствия. Такая стратегия коммуникативного включения называется социальный серфинг (social surfing): человек производит быстрое поверхностное движение между общностями с их ценностями, системами действия и общения, социокультурными формами, и попеременно использует соответствующие комплексы социальных практик. При этом связи с сообществами через некоторое время тотально разрываются, практики отвергаются, коммуникация не поддерживается, сервер полностью переключается на новое сообщество. Приходится говорить о возможностях легкого выбора своей идентичности, которые предоставляет современный мир… Такая установка… весьма популярна, что создает тренд скользящей мобильности. Так, по мысли Е. Туана «современный человек может быть настолько мобильным, что никогда не сможет пустить корни, и его опыт места может быть слишком поверхностным» [1].

Термин социальный серфинг может быть применен не только к молодежи, а вообще к феномену социальной стратегии современных людей, когда для успеха необходима только хорошая техника формальных операций с исключением личной творческой мотивации.

Что касается высшего образования, то здесь следует отметить, что в социальный серфинг втягиваются не только студенты, но и преподаватели. И это во многом связано с применением новых виртуальных техноло-

гий в образовательном процессе. Особенно очевидно это проявляется при так называемом дистанционном обучении. Здесь мы имеем минимум лекций, после чего происходит проверка самостоятельных заданий студентов. Весь этот процесс максимально формализован. Студенты выполняют задания в соответствии с теми требованиями, которые они получили от преподавателя. Их задача в основном состоит в правильном оформлении работы, а материалы они подбирают на основании рекомендованной литературы, последовательно выстраивая уже готовую информацию. Если все сделано согласно требованиям, то работа оценивается положительно, хотя преподаватель понимает, как именно она была «изготовлена». Сами формальные требования такого образования не позволяют высказывать сомнения в истинном уровне знания студента. То есть, все происходит в соответствии с поговоркой, где победителя не судят.

Таким образом, цифровая реальность навязывает особые формы коммуникаций в сфере образования, изымая из него гуманистическую составляющую. Классическое понятие о единстве образования и воспитания личности, высказанное еще Яном Каменским в данном случае полностью девальвируется. Робот из Интернета подчиняет себе создавшего его человека, превращая его живое и творческое мышление в особую форму искусственного интеллекта. Творчество, интуиция, воля и другие свойства человеческого сознания, недоступные машине, начинают вытравливаться из человеческого сознания как необязательные и даже вредные. Тогда и социальная деятельность в рамках институтов становится формальной поверхностью для людей, пригодной только для симуляции ради чисто физического выживания.

Но здесь с необходимостью возникает и вторая сторона рассматриваемой проблемы. Дело в том, что далеко не все люди готовы смириться с подобной деформацией собственной личности. Особенно, если мы имеем дело не с представителями массы, готовыми после работы тонуть в социальных сетях, а с полноценными творческими людьми. Превращение социальной деятельности в симулякр [2] заставляет таких людей выносить собственное творчество за рамки институциональных миров в область сугубо личных интересов.

И.А. Симонова и А.Д. Бойко, говоря о влиянии социального серфинга на молодежь, пишут о дистанцировании молодых людей от политики, об ослаблении их интереса к фундаментальным знаниям и, в то же время пишут об усилении внимания к телесности, новым формам религии, росте количества неформальных молодежных объединений, в том числе в виртуальном пространстве и так далее [1]. Таким образом, цифровое пространство используется не только для симуляции внешней социальной активности, но также и для личной творческой активности. Те же

студенты создают собственные блоги, общаются с единомышленниками, находят в Интернете материалы для занятий различными эзотерическими практиками, посвящают себя электронным играм и так далее. Но такая активность представляет собой нечто почти «подпольное», изъятое из сферы социальной деятельности в институциональных мирах. Творческий человек начинает прятать сферу собственных живых мотиваций от излишне формализованного общества, подвергшегося влиянию цифрового пространства.

В результате возникает парадоксальная ситуация. Творческие люди формально играя по правилам, на самом деле уходят от общества, для создания новых скрытых самостоятельных сообществ, своеобразных референтных групп, где можно проявлять себя в качестве полноценно мотивированных личностей. Так истинно гуманистическая природа людей спасает себя за пределами традиционного социума. И это в полной мере касается современной молодежи, в том числе и студентов высших учебных заведений. Но именно студенты призваны формировать будущее управление страной, будущее науки и культуры.

Однако мы видим, что между человеком как личностью и обществом с его институтами в наши дни намечается существенный разрыв. Как пишут, уже упомянутые ранее авторы: «Поведение индивида детерминируется главенством индивидуальности над общественными интересами и любыми национальными задачами. …Новые формы мобильности провоцируют развитие соответствующей социальной, в том числе, неинституциональной инфраструктуры общения…» [1].

Возможные последствия влияния цифровой реальности и вызванного этим влиянием феноменом социального серфинга на сферу образование в нашей стране требуют особых исследований. В то же время явление цифровизации социальных коммуникаций выходит далеко за пределы высшего образования и представляет большой интерес для философии и социологии, особенно в связи с проблемой возможных трансформаций индивидуального сознания людей, а также в отношении дальнейшего развития взаимоотношения между личностью и обществом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симанова, И.А. Социальный серфинг молодежи как фактор становления гражданской субъектности: социально-философский анализ результатов форсайта / И.А. Симанова, А.Д. Бойко // Современные исследования социальных проблем. – Красноярск, 2019. – Том 11. – №2. – С. 173-191.

2. Бодрияр, Ж. Симулякры и симуляции / Ж. Бодрияр. – М.: Издательский дом «ПОСТУМ», 2015. – 240 с.

ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ

Нечепуренко Е.В.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Охарактеризованы особенности обучения иностранных студентов стран постсоветского пространства и зарубежных студентов, проанализированы особенности преподавания химии на примере студентов медицинского ВУЗа.

Ключевые слова: *обучение иностранных студентов, особенности преподавания химии, преподавание химии на английском языке.*

Наше время характеризуется процессами глобализации, проходящими не только в экономике, но и во всех сферах жизни. В области образовательных процессов это выражается, в частности, в значительном увеличении доли так называемого экспорта образовательных услуг. Такая ситуация характерна и для Казахстана – количество студентов из стран ближнего и дальнего зарубежья увеличивается с каждым годом. В Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова проходят обучение студенты из Таджикистана, Киргизии, Узбекистана, Индии, Афганистана, Иордании, Сирии и других стран. Студенты обучаются на казахском, русском или английском языках.

На медицинских факультетах химия изучается на первом курсе, поэтому среди проблем, с которыми сталкиваются студенты, значительное место занимают социально-психологические проблемы, связанные со сложностью адаптации не только в новом коллективе, но и в незнакомой стране с иными традициями и жизненным укладом, языком и образом жизни. Это несомненно оказывает влияние не только на эмоциональное состояние обучающихся, но и на их отношение к учебе и успеваемость.

Прежде всего остановимся на сложностях, возникающих на почве недостаточного знания языка, на котором проводится обучение. Иностранные студенты, приезжающие из стран ближнего зарубежья, обычно обучаются на казахском или русском языках в смешанных группах – два-три иностранных студента на группу. Это способствует более полной их интеграции в коллектив и позволяет им постоянно находиться в необходимой языковой среде. Однако такое решение имеет и свои минусы. Приезжающие из стран постсоветского пространства студенты зачастую имеют уровень знания языка, не достаточный для успешного обучения, в связи с чем возникают «лингвистические проблемы овладения знаниями и навы-

ками основной деятельности» [1]. Недостаточное знание языка обучения приводит к сложностям в освоении дисциплин для 70% студентов [2]. В этом случае студентам достаточно сложно не только ответить на поставленные вопросы, но и понять смысл предлагаемого задания или задачи. В результате им требуется значительно больше времени на ответ, и они не укладываются в стандартное время, которое дается группе в целом. Кроме того, присутствие в группе студента, не владеющего языком обучения в достаточной мере, накладывает определенные ограничения на преподавателя, вынуждая его в некоторой степени адаптировать преподаваемый материал. Результатом является упрощение и частичная примитивизация курса в целом. Для исправления ситуации было бы полезным проведение предварительных подготовительных языковых курсов для абитуриентов.

Возникновение аналогичной ситуации возможно и для обучающихся на английском языке. Но англоязычные иностранные группы обычно являются однородными по составу, и всегда находятся члены студенческого коллектива, охотно приходящие на помощь неуспевающему студенту, поясняя самые сложные для понимания вопросы, используя его родной язык. Особенно это характерно для студентов из Индии. В результате такой совместной работы ситуация значительно улучшается уже ко второму курсу. Другая сторона языковой проблемы, связанной с преподаванием на английском языке, это затруднения, возникающие при непосредственном общении преподавателя со студентами, имеющими специфические особенности произношения, что отмечается также автором [3].

Затрудняет процесс обучения также и разный базовый уровень знаний студентов, с которым они приходят после школы, который зависит прежде всего от школьных программ обучения, которые различны в разных странах. Однако программа обучения в ВУЗе одинакова для всех студентов, она не может ориентироваться на стандарты образования, принятые в других государствах. Курс химии, изучаемый в медицинском университете, опирается на знания по химии, физике и математике, полученные в школе. Поэтому темы, входящие в школьный курс химии, изучаются значительно легче и быстрее; в этом случае удается выделить время на решение более сложных задач, например, комбинированных, охватывающих материал нескольких тем. И наоборот, в случае недостаточного уровня исходных знаний приходится ограничиваться только обсуждением основных вопросов и типов задач. Возможно, ситуацию улучшило бы выделение дополнительных часов для освоения базовых понятий химии.

Различным является и подход к обучению. Студенты из ближнего зарубежья предпочитают обучение строго в рамках программы, считая обязательным освоение только указанного преподавателем материала и выполнение заданий, и заинтересованы прежде всего в получении необходимого

им балла. Они опасаются высказывать свое мнение и не очень уверенно отстаивают его. Для большинства же индийских студентов в качестве цели обучения выступает именно получение знаний, поэтому обычно они задают много вопросов, в том числе и выходящих за рамки программы, с удовольствием обсуждают поставленные перед ними проблемы, дискутируя и отстаивая свою точку зрения, заинтересованы в решении нестандартных задач. Эти же черты студентов из Юго-Восточной Азии отмечаются атором [4]. Опытный преподаватель будет учитывать это при проведении занятий и использовать положительные стороны мотивации студентов.

Остановимся на особенностях преподавания собственно химии для иностранных студентов:

1) Буквенные обозначения величин могут различаться, например, в русскоязычной литературе буквой *m* традиционно обозначается масса, тогда как в англоязычных учебниках *m* – это моляльность. Еще один пример: привычное для нас обозначение молярной массы *M*, используется иностранными студентами для обозначения молярной концентрации. Разница в обозначениях привносит дополнительные сложности в процесс обучения. Поэтому этот вопрос необходимо оговаривать на каждом этапе проведения занятий.

2) В учебной литературе, используемой на постсоветском пространстве, широко используются записанные в буквенном виде формулы, например, $C(x) = \frac{n(x)}{V_{р-ра}}$, в то время как в учебных изданиях на английском языке та же самая формула будет записана в виде $molarity = \frac{number\ of\ moles\ of\ solute}{volume\ of\ solution\ (L)}$ или еще проще – $molarity = \frac{moles\ of\ solute}{liters\ of\ solution}$. Следствием более громоздкой формы записи формул является то, что студенты пропускают этап записи и преобразования формул при решении задачи, что часто приводит к ошибкам в решении и серьезно затрудняет работу преподавателя по проверке выполненных заданий, так как решение выглядит как набор арифметических действий с числовыми данными. Поэтому преподаватель еще на первом занятии должен объяснить студентам необходимость последовательно записывать данные задачи, не забывая про единицы измерения, формулы для ее решения, преобразования если они необходимы, и только затем приводить численное решение задачи.

3) Требования, предъявляемые к оформлению выполняемых работ, различаются значительно не только в разных странах, но и у различных преподавателей. Поэтому совершенно необходимо ознакомить с ними студентов в самом начале курса. Например, при изучении органической химии студенты часто опускают атомы водорода в органической молекуле, что у нас считается неприемлимым.

Иностранные студенты затрудняются при использовании принятого у нас сокращенного варианта периодической таблицы, которая имеется в каждом кабинете химии, так как за рубежом более используемой является длинная форма периодической таблицы.

Серьезные затруднения вызывает терминология, так как в случае преподавания на английском языке ни преподаватель, ни студент не являются носителями языка. Предлагается составлять пособия с использованием упрощенного английского языка [3], однако мы не считаем это решение подходящим. Есть мнение [5], что при уточнении специфической химической терминологии необходимо участие языковеда. Однако мы считаем более эффективной работу преподавателя химии с англоязычной литературой с целью определения соответствия терминов на русском и английском языках по их непосредственному значению. Полезным было бы повышение квалификации преподавателя в учебном заведении с преподаванием химии в англоговорящей стране.

Таким образом, некоторые особенности, наблюдаемые при обучении иностранных студентов, являются общими для ВУЗов Казахстана и РФ различных специализаций. Часть из них требуют корреции, например, языковые сложности, возникающие в процессе обучения. Для их преодоления возможно необходимо дополнительное обучение языку. Специфические же для преподавания химии особенности требуют дополнительного времени, внимания и дополнительной работы преподавателя, ведущего занятия в группах иностранных студентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козулина, А.П. Современные проблемы подготовки иностранных студентов к обучению в российских вузах // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5.

2. Капезина, Т.Т. Проблемы обучения иностранных студентов в российском вузе // Электронный научный журнал «Наука. Общество. Государство» esj.pnzgu.ru. – 2014. – № 1 (5): 1-10.

3. Евдокимова О.В. Особенности обучения иностранных студентов на кафедре Нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16 (1): 111-114.

4. Рахимов Т. Р. Особенности организации обучения иностранных студентов в российском вузе и направление его развития // Язык и культура. – 2010. – №4 (12). [Электронный источник] / https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-organizatsii-obucheniya-inostrannyh-studentov-v-rossiyskom-vuze-i-napravlenie-ego-razvitiya

5. Князева Е.М., Курина Л.Н. Особенности обучения иностранных студентов химии. // Современные проблемы науки и образования. –

2010. – № 6. [Электронный источник] / http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4550

ПРЕПОДАВАНИЕ СОЦИАЛЬНО-ГУМАНИТАРНЫХ ДИСЦИПЛИН КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ У СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВУЗОВ

Пучкова И.С.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье рассматривается проблема формирования толерантности у студентов фармацевтических вузов и связанная с этим роль преподавания социально-гуманитарных дисциплин.

Ключевые слова: *толерантность, терпимость, межкультурное взаимодействие, учебная среда, социально-гуманитарные дисциплины.*

Процессы интернационализации и глобализации затрагивают сегодня самые разные сферы культуры, экономики и политики, создавая все новые возможности для межкультурной коммуникации. В связи с этим толерантность, терпимость к культурным, этническим, религиозным различиям, неприемлемость экстремизма и ксенофобии играет все более значительную роль. Для будущего фармацевта это особенно значимо, поскольку работа в системе здравоохранения требует высокого уровня развития личных и моральных качеств.

Понятие толерантности весьма неоднозначно и заслуживает отдельного внимания. Исторически оно тесно связано с веротерпимостью, однако в настоящее время исследователи выделяют разнообразные типы толерантности: расовый, межнациональный, религиозный, географический, возрастной, физиологический, гендерный, сексуально-ориентированный, толерантность по отношению к маргиналам, политический, внешнеполитический [1].

В контексте обсуждения педагогического процесса наиболее удачным представляется понимание толерантности как свойства личности, которое подлежит развитию. Одним из базовых и наиболее созвучных задачам современного образования можно считать определение, которое было сформулировано в «Декларации принципов толерантности», принятой ЮНЕСКО 16 ноября 1995 года: «Толерантность означает уважение, принятие и правильное понимание богатого многообразия культур нашего мира, наших форм самовыражения и способов проявлений человече-

ской индивидуальности. Ей способствуют знания, открытость, общение и свобода мысли, совести и убеждений. Толерантность – это гармония в многообразии <…> Проявление толерантности, которое созвучно уважению прав человека, не означает терпимого отношения к социальной несправедливости, отказа от своих или уступки чужим убеждениям. Это означает, что каждый свободен придерживаться своих убеждений и признает такое же право за другими» [2].

Формирование толерантности является задачей современного образования на всех его уровнях, поэтому применительно к университету можно было бы говорить о развитии или повышении толерантности, сформированной ранее, однако роли среднего и высшего образования в этом процессе существенно различаются. Школа концентрирует внимание на социальных навыках и межличностном общении, в то время как высшее образование выполняет задачу не только дальнейшей социализации студентов, но и подготовки выпускников к успешному включению в профессиональную деятельность. В частности, федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования (ФГОС 3++) выделяют в качестве одного из требований к результатам освоения образовательной программы способность воспринимать межкультурное разнообразие общества в социально-историческом, этическом и философском контекстах (УК-5) [3].

Помимо этого, соблюдение принципов толерантности играет значительную роль для создания безопасной образовательной среды, особенно в ситуации ярко выраженной полиэтничности студенческого контингента. В свою очередь образовательная среда, выступая социокультурным фактором развития толерантности, выступает моделью формирования толерантных отношений.

Задачи формирования толерантности стоят перед всеми современными отечественными вузами. Как правило, на их решение направлено преподавание социально-гуманитарных дисциплин, так как они обладают большим потенциалом в этой сфере в силу диалогичности, внимания к гуманистическим ценностям и к различным аспектам существования культуры и общества. При этом выбор конкретных дисциплин и закрепление за ними формируемых компетенций может значительно отличаться.

Обратимся к опыту Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. В качестве примера были проанализированы учебные планы и рабочие программы учебных дисциплин бакалавриата для студентов, начавших обучение в текущем 2019 г. по направлению подготовки 04.03.01 Химия с профилями «Методы анализа в биомедицинских исследованиях», «Физико-химические методы анализа в производстве и контроле качества лекарственных средств», «Синтез и анализ органических соединений» [4]. Изучение индикаторов достижения универсальных компетенций позволяет выделить наряду с упомяну-

той выше компетенцией УК-5, относящейся к категории межкультурного взаимодействия, еще ряд требований к освоению образовательной программы, напрямую связанных с формированием толерантности.

Распределение индикаторов достижения компетенций, представленное в таблице 1, показывает, что в формировании толерантности участвует шесть дисциплин: «История», «Философия», «Конфликтология», «Культурология», «Деловое общение» и дисциплина по выбору «Основы логики и теории аргументации». Они охватывают как теоретические, так и практические аспекты данного процесса. При этом учитываются как индикаторы, направленные на уважительное отношение к мнению и особенностям других, так и умение формировать и аргументировано отстаивать собственную позицию.

Таблица 1. – Индикаторы достижения универсальных компетенций, формирующие толерантность, и их соответствие дисциплинам учебного плана

Категория универсальных компетенций	Код и наименование универсальной компетенции (УК)	Код и наименование индикатора достижения УК	Наименование учебной дисциплины
Системное и критическое мышление	УК-1. Способен осуществлять поиск, критический анализ и синтез информации, применять системный подход для решения поставленных задач	УК-1.4. При обработке информации отличает факты от мнений, интерпретаций, оценок, формирует собственные мнения и суждения, аргументирует свои выводы и точку зрения, в том числе с применением философского понятийного аппарата.	Философия, Основы логики и теории аргументации
Командная работа и лидерство	УК-3. Способен осуществлять социальное взаимодействие и реализовывать свою роль в команде	УК-3.1. Определяет свою роль в социальном взаимодействии и командной работе, исходя из стратегии сотрудничества для достижения поставленной цели;	История
		УК-3.2. При реализации своей роли в социальном взаимодействии и командной работе учитывает особенности поведения и интересы других участников;	Конфликтология, Культурология
		УК-3.3. Анализирует возможные последствия личных действий в социальном взаимодействии и командной работе, и с учетом этого строит продуктивное взаимодействие в коллективе;	Конфликтология

Категория универсальных компетенций	Код и наименование универсальной компетенции (УК)	Код и наименование индикатора достижения УК	Наименование учебной дисциплины
Межкультурное взаимодействие	УК-5. Способен воспринимать межкультурное разнообразие общества в социально-историческом, этическом и философском контекстах	УК-5.1. Отмечает и анализирует особенности межкультурного взаимодействия (преимущества и возможные проблемные ситуации), обусловленные различием этических, религиозных и ценностных систем;	Философия, Культурология
		УК-5.2. Предлагает способы преодоления коммуникативных барьеров при межкультурном взаимодействии;	Конфликтология, Деловое общение
		УК-5.3. Определяет условия интеграции участников межкультурного взаимодействия для достижения поставленной цели с учетом исторического наследия и социокультурных традиций различных социальных групп, этносов и конфессий	История

Таким образом, формирование толерантности в высших учебных заведениях связано с продолжением социализации, обеспечением безопасности образовательной среды и подготовкой студентов к успешной профессиональной деятельности. Анализ учебных планов и рабочих программ учебных дисциплин СПХФУ говорит о том, что на решение этих задач работает широкий круг социально-гуманитарных дисциплин, что обеспечивает комплексный подход к решению данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постричева, И.Д. Феномен «толерантность»: философский психологический и педагогический аспект // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. – 2009; 102: 251-254. [Электронный источник] / URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_12225394_20567147.pdf (дата обращения: 17.10.2019)

2. Декларации принципов толерантности. Утверждена резолюцией 5.61 генеральной конференции ЮНЕСКО от 16 ноября 1995 года. [Электронный источник] / URL: http://www.tolerance.ru/toler-deklaraciya.php (дата обращения: 15.10.2019)

3. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования – бакалавриат по направлению подготовки 04.03.01

Химия [Электронный источник] / URL:http://fgosvo.ru/uploadfiles/ProjFGOSVO3++/Bak3++/040301_B_3plus_21062017.pdf (дата обращения: 15.10.2019)

4. Инфосфера СПХФУ. URL: https://sites.google.com/a/pharminnotech.com/ucebnyj-otdel/mo-opop (дата обращения: 17.10.2019)

ПРИМЕНЕНИЕ 3D-ПЕЧАТИ КАК СРЕДСТВА ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ УЧЕБНЫХ ДИСЦИПЛИН (НА ПРИМЕРЕ ДИСЦИПЛИНЫ «АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА»)

Спирина Т.С.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье рассмотрены возможности и преимущества 3D-печати по обеспечению учебного процесса в целом и дисциплины «Анатомия и физиология человека» в частности.

Ключевые слова: *образовательный процесс, учебная дисциплина, наглядность, 3D-печать, 3D-прототипирование.*

«Анатомия и физиология человека» является одной из основных дисциплин, входящих в программу подготовки специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием.

Важнейшее организующее положение в процессе обучения и всей целостной педагогической деятельности является принцип наглядности. Это один из самых известных и понятных принципов учебной деятельности, который используется с древнейших времен [1]. Для лучшего познания особенностей строения того или иного органа, системы органов, различных физиологических процессов, протекающих в организме, используются различные наглядные пособия и материалы. Все наглядные средства, применяемые при изучении дисциплины «Анатомия и физиология человека» можно объединить в несколько групп:

a) технические средства обучения (компьютер, мультимедийный проектор);

b) аппаратура и приборы (тонометр, фонендоскоп, динамометр, спирометр, микроскоп с набором объективов, тренажер для определения групп крови);

c) учебно-наглядные пособия (плакаты, гипсовые и пластиковые модели органов и их систем, микропрепараты, макропрепараты).

Дополнительные возможности по повышению эффективности усвоения и закрепления учебного материала по данной дисциплине предоставляют 3D-технологии. Появившись относительно недавно, 3D-печать внедряется с высокой скорость в различные сферы деятельности человека. 3D-технологии в области образования позволяют получить наглядные пособия и средства обучения, развить творческие способности учащихся, а также помогают привлечь внимание студентов, сделать процесс обучения более интересным и наглядным [2]. Возможность изготовления 3D-моделей стала доступна в домашних условиях. Использование 3D-прототипирования имеет ряд преимуществ и помогает решить проблемы, с которыми может столкнуться преподаватель при ведении дисциплины «Анатомия и физиология человека»:

1. Экономия времени. 3D-принтер позволяет получить прототипы в среднем в 10-15 раз быстрее, чем традиционными методами. Не нужно обращаться в различные организации, занимающиеся изготовлением и продажей моделей, макетов и т.д. Можно самостоятельно изготавливать необходимые материалы в учебном заведении или в домашних условиях. Большая часть из них производится за несколько часов. Даже времязатратные изделия не требуют какого-либо участия в производстве, что также ускоряет процесс.

2. Прототипы, изготовленные с помощью 3D-печати, получаются более точными, приближенными к настоящим органам и системам органов.

3. Низкая цена получаемых образцов. Печать на 3D-принтере одного образца стоит значительно дешевле, чем его изготовление методом литья, формовки. Для сравнения: средняя стоимость анатомической модели сердца – 3500 рублей [3]. Изготовленная нами модель сердца (рисунок 1, 2) имеет себестоимость около 100-110 рублей.



Рисунок 1. Модель «Сердце»



Рисунок 2. Модель «Сердце в поперечном разрезе»

5. Оперативность. Преподаватель, благодаря 3D-печати, имеет возможность самостоятельно за короткое время, в соответствии с темой занятия и в рамках рассматриваемой дисциплины изготовить необходимые 3D-модели, отсутствующие в материально-техническом обеспечении учебного кабинета. Приведем примеры. Так в связи со сложностью понимания механизма активного транспорта в клетке при подготовке к практическому занятию нами была изготовлена 3D-модель-схема активного транспорта (рис. 3). Другой пример. При изучении темы «Группы крови» возникла необходимость дополнить имеющиеся в кабинете наглядные материалы 3D-схемой «Совместимость групп крови» (рис. 4). Перечисленные модели были изготовлены при помощи принтера FLSUN QQ-S с использованием пластика PETG, а также готовых моделей в формате stl [4] за один день. Была применена технология FDM (послойная укладка полимера) [5].



Рисунок 3. Модель-схема «Активный транспорт в клетке»

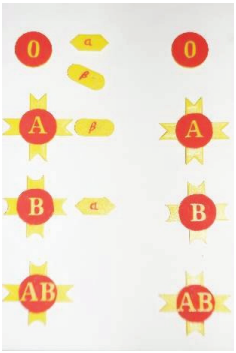


Рисунок 4. Модель-схема «Совместимость групп крови»

7. Доступность. Для изготовления 3D-моделей, по своих характеристикам «достаточных» для оптимизации изучения отдельных тем дисциплины «Анатомия и физиология человека», используются понятные технологические процессы; необходим минимум знаний и умений со стороны преподавателя.

В заключении отметим, что прогресс не стоит на месте и предлагает все новые и новые технологии на вооружение педагогам-новаторам. Благодаря этому учебный процесс может выходить на новые качественные ступени подготовки высококвалифицированных кадров с высоким уровнем теоретических и практических знаний в различных областях науки и жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрозд К.А., Живаева В.С., Жданова Л.У. Принцип наглядности – основополагающий принцип обучения // Научное сообщество XXI столетия. Гуманитарные науки. – 2015. – №10.– С. 177-182.

2. Лейбов А.М., Каменев Р.В., Осокина О.М Применение технологий 3D-прототипирования в образовательном процессе // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 93-95.

3. Деалмед. Магазин медтехники: [Электронный ресурс]. – URL: http://www.dealmed.ru/anatomicheskaja_model_serdca_DRM5006.html (дата обращения: 18.10.2019). – Текст: электронный.

4. Thingiverse.com: сайт готовых 3D-моделей: [Электронный ресурс]. – URL: https://www.thingiverse.com (дата обращения: 02.10.2019). – Модели: электронные.

5. Сообщество владельцев 3D-принтеров: [Электронный ресурс]. – URL: https://3dtoday.ru (дата обращения: 02.10.2019). – Текст: электронный.

ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ РЯЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Стрельцова Р.М., Николашкин А.Н., Боровикова Н.А.
Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Практико-ориентированный подход в подготовке студентов по дисциплине фармацевтическая технология на кафедре достигается последовательным освоением компетенций по производству лекарственных препаратов в рамках лабораторных занятий, а также в период прохождения всех видов практик. Такая организация обучения дает возможность студентам осознанно определиться в специализации при трудоустройстве.

Ключевые слова*: *фармацевтическая технология, компетенции, пропедевтическая практика, учебная практика, практическая фармация.

Подготовка специалиста в области фармации в соответствии с требованиями ФГОС ВПО 3-го поколения требует от образовательной организации активного внедрения практико-ориентированного обучения [1]. Концепция современного обучения на фармацевтическом факультете

Рязанского государственного медицинского университета базируется на последовательности и преемственности приобретаемых знаний, компетентностном и междисциплинарном подходах, а главное, постоянной ориентированности на конечный результат.

В целях усиления практической составляющей в учебном процессе на нашей кафедре задействованы интерактивные методы обучения (занятия-конференции, деловые игры, кейс-задачи), проводятся лабораторные занятия по изготовлению и оценки качества лекарственных препаратов, введены практические занятия на базе центра сертификации лекарственных средств; для студентов организуются экскурсии на промышленные предприятия и международные выставки современного фармацевтического оборудования, а также занятия и лекции с приглашенными работниками практической фармации для передачи опыта будущим специалистам. Все это позволяет оказаться от простого предоставления готовой учебной информации и сместить акцент в сторону решения проблемно-ориентированных задач и получения практических навыков [2,3].

Ведущую роль в практико-ориентированном обучении, бесспорно, занимают все виды практики и научно-исследовательская работа студентов.

Освоение практических умений и навыков также требует определенной последовательности. На кафедре фармацевтической технологии предусмотрены четыре вида практик. Первая практика – фармацевтическая пропедевтическая организована таким образом, чтобы позволить студентам первого курса познакомиться с основными направлениями своей будущей профессии. Базами практики аптеки, предприятия по производству лекарственных средств, центр сертификации лекарственных средств, аптечный склад. Подобная разноплановость баз практики позволяет студентам понять значимость таких важных этапов жизненного цикла лекарственных средств, как производство и контроль качества, логистика, реализации, хранение. Освоение профессиональных компетенций в период фармацевтической пропедевтической практики осуществляется на уровне знаний.

Последующая практика по общей фармацевтической технологии направлена на приобретение профессиональных умений по изготовлению лекарственных средств по индивидуальным рецептам. В связи с развитием в фармацевтической промышленности в регионе, приоритетное направление обучение на фармацевтическом факультете – промышленная фармация. Однако, базой для освоения производства лекарственных средств является четкое знание и умения изготовления лекарственных средств. В процессе изготовления лекарственных средств студенты должны понять значимость таких стадий процесса изготовления, как измельчение, растворение, введение лекарственных средств в основу при

изготовлении мазей, суппозиториев. Так как лекарственная форма по экстемпоральной рецептуре изготавливается практически в «ручную», студент в процессе ее изготовления может проследить какие факторы технологического процесса более значимы в обеспечении эффективности и безопасности лекарственного препарата.

На пятом курсе студенты проходят производственную практику по фармацевтической технологии. Во время практики происходит закрепление полученных знаний, приобретенных в процессе теоретической подготовки. Производственная практика полностью проходит на ведущих фармацевтических предприятиях г. Рязани и Рязанской области. Руководство практикой осуществляется ведущими специалистами фармацевтических предприятий, что позволяет студентам изучить организацию и ведение технологического процесса в условиях реального производства. Работая в тесном контакте с выпускающей кафедрой, непосредственный работодатель имеет возможность объективного подбора кадров из числа студентов, проходящих практику на их предприятии.

План прохождения практики предусматривает непосредственную работу студентов на базах практики. Руководители практик подробно рассматривают вопросы организации работы фармацевтического предприятия в соответствии правил надлежащей производственной практики.

Студенты имеют возможность совершенствовать практические умения и навыки в области промышленного получения лекарственных форм, выпускаемых базами практики.

Данный вид практики, наряду с практическим аспектом, предусматривает внедрение элементов научно-исследовательской работы. Во время прохождения практики студенты формируют умения по составлению отдельных разделов технологического регламента на производство отдельных лекарственных препаратов.

Подобная последовательная организация практики дает возможность будущему специалисту осознанно определиться в специализации при устройстве на работу.

Данный комплексный подход позволяет по истечении 5 лет обучения выпускать специалиста в области фармации, владеющего системным и критическим мышлением, и способного активно применять знания, умения и навыки, приобретенные в ВУЗе, непосредственно в условиях профессиональной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дороничева Р.М., Иващенко Г.А. Практико-ориентированный подход в подготовке конкурентоспособных специалистов в системе СПО // Аспекты и тенденции педагогической науки: материалы I Междунар. науч.

конф. (г. Санкт-Петербург, декабрь 2016 г.). – СПб.: Свое издательство, 2016. – С. 167-170. – URL https://moluch.ru/conf/ped/archive/209/11392/ (дата обращения: 17.10.2019).

2. Боровикова, Н.А. Профессиональная ориентация в фармации как система-взаимодействия «школа – ВУЗ – предприятие» (по итогам участия в 6-м международном партнеринг-форуме «Life Sciences Invest» Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова / редкол.: Р.Е. Калинин, В.А. Кирюшин, И.А. Сучков; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: РИО РязГМУ. – 2016. – С. 416-417.

3. Николашкин А.Н. Компетентностный подход преподавания на кафедре фармацевтической технологии / А.Н. Николашкин // Психолого-педагогические проблемы образования в медицинском вузе Сборник научных трудов под редакцией Н.Г. Самойлова/ ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: РИО РязГМУ. – 2016. – С. 106-109.

ДВИГАТЕЛЬНЫЙ РЕЖИМ СТУДЕНТОВ

Тараканова М.Е.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассмотрен оптимальный двигательный режим студентов, как важнейшее условие здорового образа жизни. Его основу составляют систематические занятия физическими упражнениями и спортом, эффективно решающие задачи укрепления здоровья и развития физических способностей молодежи, сохранения здоровья и двигательных навыков, усиления профилактики неблагоприятных возрастных изменений.

Ключевые слова: *двигательный режим, самостоятельные занятия, энергозатраты, физические нагрузки.*

Один из обязательных факторов здорового образа жизни студентов – систематическое, соответствующее состоянию здоровья использование физических нагрузок. Они могут представлять собой как организованные и самостоятельные занятия физическими упражнениями и спортом, так и бытовую физическую нагрузку. Все это объединяется термином «двигательная активность».

Планирование объема двигательной активности зависит от биологических, социальных, трудовых факторов. Умственный и малоподвижный

труд влечет биохимические, физиологические изменения, восстановление которых происходит в несколько раз медленнее, чем при трудовых процессах, требующих физических нагрузок.

Учебные занятия по физической культуре (один-два раза в неделю) не могут компенсировать общий дефицит двигательной активности за неделю. Оптимальным двигательным режимом для студентов является следующее: мужчинам необходимы занятия 8–12 ч в неделю, а женщинам 6–10 ч. При реализации двигательного режима необходима двигательная деятельность в объеме 1,3–1,8 ч в день. Энергозатраты (1700–2000 ккал в неделю) должны реализовываться в виде мышечных нагрузок упражнениями с акцентом на укрепление мышц ног, живота, спины; развитие физических качеств.

Важным фактором оптимизации двигательной активности являются самостоятельные занятия студентов физическими упражнениями (утренняя гимнастика, микропаузы с использованием упражнений специальной направленности, прогулки, дыхательная, аутогенная гимнастика). Самостоятельные занятия физическими упражнениями должны быть направлены на закрепление полученных во время плановых занятий с преподавателем знаний и умений, на устранение недостатков в физическом развитии и на ликвидацию остаточных явлений после перенесённых заболеваний.

При этом необходимыми условиями самостоятельных занятий будет свободный выбор средств и методов их использования, высокая мотивация, положительный эмоциональный и функциональный эффект от выполненной нагрузки. Наиболее оптимальный вариант оздоровительных мероприятий для студентов, следующий: ежедневная утренняя гимнастика – 15–30 минут, ежедневные физкультурные паузы, физкультминутки – 5–10 минут через 3–4 часа малоподвижного труда, спортивные игры на свежем воздухе или оздоровительный бег три-четыре раза в неделю по 45–90 минут, комплексы специальных упражнений

Ежедневное пребывание на свежем воздухе в течение 1–1,5 часа является одним из важных компонентов здорового образа жизни. При работе в закрытом помещении особенно важна прогулка в вечернее время, перед сном. Такая прогулка как часть необходимой дневной тренировки полезна всем. Она снимает напряжение трудового дня, успокаивает возбужденные нервные центры, регулирует дыхание. Прогулки лучше выполнять по принципу кроссовой ходьбы: 0,5–1 км медленным прогулочным шагом, затем столько же – быстрым спортивным шагом и т.д. [1].

Приспособление к многообразным средствам физической культуры дает наибольший эффект лишь тогда, когда нагрузка на организм соответствует его силам и возможностям.

Во-первых, ставить задачи и выбирать средства, методы и величину нагрузок соответственно уровню подготовленности.

Во-вторых, по возможности, выполнять упражнения так, как запланировано, например, повторять их указанное число раз.

В-третьих, контролировать выполнение упражнений с учетом своего состояния и работоспособности, корректируя величину нагрузки и так далее. Изменения должны вноситься сразу же, как только появится необходимость. При этом, нужно учитывать, что на одном занятии запланированная нагрузка может быть даже перевыполнена занимающимся, однако допускать это ежедневно нельзя.

Занимаясь сегодня, необходимо думать и о последующих занятиях и нагрузках. Известно, что возможность успешного проведения занятий завтра зависит от того, как организм восстановится после сегодняшней нагрузки. Только полное восстановление функциональных возможностей позволит выполнить запланированную нагрузку в полном объеме без переутомления. О степени восстановления можно судить на следующий день по самочувствию. Давать такую оценку нужно утром, а также во время очередного тренировочного занятия днем или вечером. Если показатели свидетельствуют о неполном восстановлении, нагрузку необходимо снизить.

Ежедневно оценивая свое состояние, можно на основании этих данных постоянно корректировать программу занятий физическими упражнениями. Кроме того, в программу самостоятельных занятий должны вноситься и коррективы врача, с учетом состояния здоровья и вегетативной реактивности.

Ежедневный самоконтроль по ряду показателей на протяжении длительного времени, с учетом динамики показателей, дает возможность наиболее полно анализировать процесс самостоятельных занятий физическими упражнениями.

Какие же показатели необходимо ежедневно отмечать?

1. Определять частоту сердечных сокращений (ЧСС), которая измеряется в течение 15 сек., желательно в одно и то же время. ЧСС записывается в пересчете на 1 мин. Объективные данные, отражающие суммарную величину тренировочного воздействия на организм и степень восстановления, можно получить, ежедневно подсчитывая пульс утром после сна, в положении лежа. Если его колебания не превышают 2-4 уд/мин, это свидетельствует о хорошей переносимости нагрузок и полном восстановлении организма. Если же разница пульсовых ударов больше этой величины, это сигнал начинающегося переутомления; в этом случае нагрузку следует немедленно уменьшить [2].

2. Оценивать самочувствие.

Определяется субъективно после сна по пятибалльной системе:

5 – отличное, 4 – хорошее, 3 – удовлетворительное, 2 – плохое, 1 – очень плохое.

3. Взвешиваться утром до зарядки и завтрака. Весы бытовые.

4. Необходимо записывать показатели изменения спортивного результата для занимающихся избранным видом спорта.

5. Суммарную нагрузку дня определять по пятибалльной системе:

5 – максимальная, 4 – большая, 3 – средняя, 2 – малая, 1 – очень малая. Нагрузку можно оценивать по степени усталости.

Такая, хотя и приблизительная оценка позволяет получить кривую нагрузки на протяжении многих дней и сопоставить ее с другими показателями.

Величину суммарной нагрузки за день можно выражать в конкретных показателях объема и интенсивности физических упражнений. Кроме того, в программу самостоятельных занятий должны вноситься коррективы врача, с учетом состояния здоровья и вегетативной реактивности.

Определить степень своей физической подготовленности можно самостоятельно и при помощи 12-ти минутного теста Купера. Применять его рекомендуется после предварительной подготовки – двухнедельных занятий. Перед тестом должна быть проведена небольшая разминка. При любых неприятных ощущениях (чрезмерная одышка, боли в области сердца) тестирование следует прекратить. Система Купера основывается на учете индивидуального уровня физической работоспособности. Используя разработанные стандарты, можно оценить свою работоспособность и, в соответствии с ее уровнем, применить дифференцированные тренировочные программы. Если в результате регулярных занятий аэробными упражнениями достигается более высокий показатель физической работоспособности, необходимо переходить к другой программе занятий, соответствующей новому уровню работоспособности [3].

Вот некоторые виды аэробных упражнений, которые можно выполнять самостоятельно:

− бег трусцой на стадионе, в парке или спортивном зале;

− прыжки со скакалкой, начиная с 70 прыжков за 1 минуту в течение первых двух-трех недель, постепенно увеличивая количество прыжков до 90–100;

− бег на месте (70–80 шагов за минуту, поднимая ноги примерно на 20 см. от пола);

− гимнастический комплекс упражнений, выполняемый под музыку (желательно с большой интенсивностью), начиная с 15 минут до 40 минут с ЧСС от 120 до 160 уд/мин.

Все перечисленные виды физической активности смогут поддерживать пульс на уровне, необходимом для достижения аэробного воздействия на сердечно-сосудистую систему.

При дозировании физической нагрузки, регулировании интенсивности ее воздействия на организм необходимо учитывать следующие факторы:

− количество повторений упражнения;

− амплитуда движений;

− исходное положение;

− величина и количество участвующих в упражнении мышечных групп;

− темп выполнения упражнения (в циклических упражнениях большую нагрузку дает быстрый темп, в силовых – медленный);

− степень сложности упражнения;

− продолжительность и характер пауз отдыха между упражнениями [3].

Тренировочные нагрузки, выполняемые при ЧСС 131-150 уд/мин относя к аэробной зоне, когда энергия вырабатывается в организме при достаточном притоке кислорода с помощью окислительных реакций.

Смешанная зона – ЧСС 151-180 уд/мин. В этой зоне к аэробным механизмам энергообеспечения подключаются анаэробные, когда энергия образуется при распаде энергетических веществ в условиях недостатка кислорода. Для разного возраста минимальной интенсивностью по ЧСС, которая дает тренировочный эффект, является от 17 до 25 лет 134 уд/мин; 30 лет – 129; 40 лет – 124; 50 лет – 118; 60 лет – 113.

Оптимальный двигательный режим – важнейшее условие здорового образа жизни. Его основу составляют систематические занятия физическими упражнениями и спортом, эффективно решающие задачи укрепления здоровья и развития физических способностей молодежи, сохранения здоровья и двигательных навыков, усиления профилактики неблагоприятных возрастных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общая физическая подготовка в рамках самостоятельных занятий студентов [Электронный ресурс]: учебное пособие / М.С. Эммерт [и др.]. – Электрон. текстовые данные. – Омск: Омский государственный технический университет, 2017. – 112 с. – доступа: URL: http://www.iprbookshop.ru/78446.html. – Загл. с экрана.

2. Волокитин, А.В. Здоровье в движении: учебное пособие / А. В. Волокитин, Р. С. Телегин. – Липецк: Липецкий государственный технический университет, ЭБС АСВ, 2018. – 58 с. – Режим доступа URL: http://www.iprbookshop.ru/83190.html.

3. Самостоятельные занятия студентов физической культурой и спортом [Электронный ресурс]: учебно-методическое пособие / С.Н. Зуев [и др.]. – Электрон. текстовые данные. – Москва: Российская таможенная академия, 2016. – 132 с. – Режим доступа URL: http://www.iprbookshop.ru/69779.html. – Загл. с экрана.

САМООЦЕНКА ЗНАНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

[1]Фатькин Ф.Ю., [1]Солнцев В.Н., [2]Веренцова Л.Г., [1]Михайлова Н.В.
[1]Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
[1]Институт медицинского образования,
[2]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

В группе из 36 студентов второго года обучения по специальности «Лечебное дело» в Институте медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова был проведен опрос по самооценке знания информационных технологий в зависимости от нескольких факторов: пол, регион проживания, учебная группа, увлечение компьютерными играми, выбор типа будущей работы. У студентов, намеренных заниматься наукой, получен статистически значимый ($p = 0{,}0001$) более высокий показатель самооценки, чем у остальных. Отмечен более низкий уровень самооценки у студентов, увлекающихся компьютерными играми.

Ключевые слова: *информационные технологии, самооценка знаний, ассоциации между факторами.*

Постановка задачи. В условиях развития современного общества информационные технологии (ИТ) превратились в жизненно важный стимул развития самых разных сфер человеческой деятельности. В медицине ИТ применяются в организации здравоохранения, в лечебной и научной деятельности и в обучении [1–4]. Особенно важно владение ИТ студентами, готовящимися стать врачами-исследователями. С 2018 г. по Постановлению Правительства РФ № 609 от 29.05.2018 г. в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова в целях модернизации подготовки медицинских работников проводится обучение по специальности «Лечебное дело». Для планирования обучения

студентов информационным технологиям необходимо оценить текущий уровень владения ИТ и факторы, влияющие на этот уровень.

В качестве факторов, возможно влияющих на уровень знания ИТ, рассмотрены: пол, регион проживания (СПб – не СПб), учебная группа (для оценки взаимовлияния за год совместной учебы), увлечение компьютерными играми (мешает или помогает), выбор вида и типа будущей работы (клиника – наука, бизнес – госучреждение)

Материалы и методы. Опрошено 36 студентов четырёх учебных групп. Была разработана анкета, содержащая вопросы: пол, регион проживания (СПб – не СПб), учебная группа (оценить взаимовлияние за год совместной учебы), увлечение компьютерными играми (мешает или помогает), выбор вида и типа будущей работы (клиника – наука, бизнес – госучреждение).

Методика опроса. Сначала проводился устный опрос студентов: кем вы хотите стать (профессия), где работать (клиника, наука, управление здравоохранением) и в организации какой формы собственности (государственная, бизнес). Допускалось совмещение видов работ и форм собственности.

Затем студент самостоятельно заполнял в электронном виде поля формы, где ему предлагалось дать самооценку своего знания приложений: операционных систем, офисных систем, поисковых систем, языков программирования и количество любимых компьютерных игр.

Оценка приложений проводилась по шкале: 0 – не открывал, 1 – открывал, 2 – вносил данные, 3 – активно использовал, 4 – обучал других.

По набору основных приложений (операционных, офисных и поисковых систем) вычислялся суммарный балл, который рассматривался как показатель самооценки владения студентами ИТ.

Статистический анализ данных был проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Для анализа ассоциаций с показателем самооценки использованы критерии Манна-Уитни (для бинарных показателей) и Краскела-Уоллеса (для остальных), а также коэффициент корреляции Спирмена [5].

Результаты исследования. Анализ данных опроса показал, что из 36 опрошенных студентов женщин в три раза больше, чем мужчин (75% и 25% соответственно), что для медицины нормальное явление. Половина студентов местные (из Санкт-Петербурга, 50%), а половина – иногородние. По окончанию учебы в клинике хотят работать 92% студентов и лишь 8% хотят заниматься наукой без совмещения. Совмещать науку с другой деятельностью предполагают 42% опрошенных. Интересно, что медицинским управлением хотят заниматься 3% (1 студент из 36 прошедших анкетирование). Дополнительный опрос студентов выяснил,

что многие просто не имеют достаточной информации об этом направлении.

Работать в организациях с государственной собственностью хотят 86% опрошенных, в бизнес-структурах – только 14%. Половина студентов (53%) хотят совмещать работу в государственных и бизнес структурах или предполагают поработать в государственных организациях, а затем уйти в бизнес.

Анализ результатов знаний основных приложений показал, что приложения Word и PowerPoint, платформа Windows, поисковые системы (Google, Yandex) хорошо знакомы студентам и, скорее всего, не требуют дополнительного изучения. Такие же важные приложения, как Excel и база знаний Wiki используются в меньшей мере и требуется приложить усилия для их изучения. Из языков программирования большинству опрошенных знаком только Pascal, который, как известно, является в основном учебным, а не рабочим языком программирования. Вероятно, следует дать студентам возможность ознакомиться с современными языками, поддерживающими статистические пакеты (R, Python, C#), хотя бы факультативно.

Студентам практически незнакома реляционная система управления базами данных Access. Это самый простой вариант реляционной базы данных (БД) и возможно, следует включить в программу дисциплины ИТ ее изучение.

Суммарный балл самооценки знания ИТ по студентам довольно равномерно распределился в диапазоне 15–30 баллов. Вместе с тем часть студентов имеет довольно высокую самооценку. Вероятно, имеет смысл обратить внимание на таких студентов и давать им персональные задания повышенной сложности, чтобы они не утратили интерес к изучаемой дисциплине

Анализ увлечения компьютерными играми показал, что 13 (36%) студентов не играют вообще, а 7 (19%) студентов играют только в одну игру. Но 2 студента указали, что в их арсенале насчитывается около 30 игр.

Мы попытались оценить связь увлечения компьютерными играми со знанием других приложений ИТ и суммарной самооценкой. Коэффициент корреляции Спирмена оказался статистически незначим: $r=0,13$ ($p=0,46$). Однако, три студента, знающие более 5 игр, имеют более низкую самооценку. Можно предположить, что увлечение играми препятствует их знакомству с другими полезными приложениями ИТ. Следует отметить, что на данном этапе выборка слишком мала, чтобы сделать надёжные выводы.

Были оценены ассоциации основных факторов с показателем самооценки (таблица 1).

Таблица 1. – Оценка ассоциаций бинарных показателей с самооценкой знания ИТ

Показатель	Значение 0 (нет)			Значение 1 (да)			p
	min–max	медиана	квартили	min–max	медиана	квартили	
sex	17; 29	22	20; 25	15; 30	21	18; 25	0,59
loc	15; 30	20	18; 25	15; 29	22,5	18; 26	0,46
cln	18; 27	21	18; 27	15; 30	22	18; 25	0,87
sci	15; 25	19	17; 22	17; 30	25	22; 27	0,0001
st	20; 25	23	22; 25	15; 30	21	18; 25	0,40
bis	15; 30	23	19; 25	15; 29	20	17; 25	0,41

Обозначение показателей: sex – пол (0 – мужской, 1 – женский), loc – проживание в СПб, cln – работа в клинике, sci – занятие наукой, st – работа в госорганизациях, bis – работа в бизнес-структурах.

Из табл. 2 видно, что значимая ассоциация выявлена только с намерением заниматься наукой. У этих студентов показатель самооценки заметно выше, чем у остальных.

Таблица 2. – Оценка ассоциаций номера группы с самооценкой знания ИТ

Группа	min–max	медиана	квартили
1	18; 30	22	19; 25
2	15; 27	17	16; 20
3	21; 28	25	22,5; 26.5
4	16; 29	20,5	19; 24

Ассоциация с группой имеется, но слабая (p = 0,02). Вероятно, взаимное влияние студентов в группе за один учебный год не приводит к значимому различию между группами по знанию ИТ.

На основе опроса, проведенного со студентами второго года обучения по специальности «Лечебное дело» в ИМО НМИЦ им. В.А. Алмазова получены количественные данные по выбору студентами будущей работы и рассчитаны относительные количественные показатели уровня самооценки студентов по основным приложениям ИТ, используемым в учебном процессе.

Отмечены приложения ИТ, уровень знания которых явно недостаточен.

У студентов, намеренных заниматься наукой, получен статистически значимый (p = 0,0001) более высокий показатель самооценки знания ИТ, чем у остальных.

Отмечен более низкий уровень самооценки знания ИТ у студентов, увлекающихся компьютерными играми.

Показано, что взаимное влияние студентов в группах, за год совместного обучения, значимо не повлияло на уровень знания ИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Санников А., Коленова З. Информатика в медицинском вузе // Высшее образование в России. 2001. № 4. – С. 96-101.

2. Кудрина, В.Г. «Эффективность обучения медицинских работников информационным технологиям». / В.Г. Кудрина, Т.В. Андреева, Н.Г Дзеранова // ИД «Менеджер здравоохранения», 2013. – 244 С.

3. Кочубеков, Б.К. Информационные технологии в медицинском образовании / Б.К. Кочубеков, Н.К. Омарбекова, З.Т. Абдуллина, Е.Л. Мухаметова // Международный журнал экспериментального образования, 2014. – №3-2. – С. 56-58.

4. Николаиди Е.Н., Зарубина Т.В. Медицинская информатика в современном высшем медицинском образовании. // Информационные технологии в образовании, 2019. – № 5. – С. 72–80.

5. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. С помощью пакета программ «Статистика». – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА КАК ОДНА ИЗ ФОРМ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ

Фиалко-Вагранов А.О., Новоселов О.Н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Лечебная физкультура является одной из составляющих комплексного лечения заболеваний опорно-двигательной системы:

- воспалительных и дистрофических поражений суставов;
- искривлений позвоночника;
- межпозвоночных грыж;
- травматических повреждений.

Занятия лечебной физкультурой также показаны при патологиях сердца и сосудов, болезнях дыхательной и пищеварительной систем.

Выбор воздействия, интенсивность и локализация нагрузки адаптируются к индивидуальным особенностям больного: его состоянию, клиническим особенностям болезни.

Официально выделяют следующие формы ЛФК:

- утренняя гимнастика;
- лечебная гимнастика;
- дозированная ходьба;
- производственная гимнастика;
- лечебное плавание;
- гидрокинезотерапия;
- механотерапия;
- трудотерапия, обучение бытовым навыкам и ходьбе;
- игры, спортивные игры;
- туризм;
- терренкур.

К средствам ЛФК относятся:

- физические упражнения;
- физические упражнения в воде;
- ходьба;
- восхождения;
- занятия на тренажёрах;
- плавание.

В России лечебная физкультура используется:

- в неврологии;
- в кардиологии;
- в пульмонологии;
- в травматологии/ортопедии;
- в нефрологии;
- в педиатрии (в педиатрической практике использование активных упражнений по инструкции специалиста обычно ограничивают возрастом ребёнка – до 5 лет дети плохо следуют формальным инструкциям, поэтому зачастую делаются пассивные упражнения).

Нордическая ходьба – новый вид лечебной физкультуры.

Лечебная дозированная скандинавская ходьба в отличие от обычной скандинавской ходьбы, вследствие изменения и усовершенствования техники движения, при которой отталкивание палками вперед заменено исключительно на опору рук на палки, позволяет понизить нагрузку на суставы ног на 10-20% в сравнении с обычной ходьбой и максимально задействовать в движении мышцы корпуса и шейно-плечевой аппарат.

Таким образом, лечебная дозированная скандинавская ходьба обеспечивает участие практически всех мышц тела, рук и ног в процессе движе-

ния как при беге на лыжах и плавании, что нормализует функционирование ЦНС и ВНС (Вегетативно Нервной Системы), работу всех основных систем организма и гармонического его развития.

Согласно рекомендациям ВОЗ, для поддержания здоровья и нормального состояния сердечно-сосудистой системы человеку необходимо каждый день проходить не меньше 10 000 шагов и заниматься какой-нибудь беспрерывной физической активностью не меньше 40 минут. Лечебная дозированная скандинавская ходьба оптимально отвечает этим требованиям, делая доступной такую физическую активность людям в любом возрасте.

Техника оздоровительной скандинавской ходьбы гармонична и обеспечивает участие мышц всего тела в процессе движения. Формирование нового двигательного стереотипа перекрестных движений во время обучения оздоровительной скандинавской ходьбе происходит в течение 2-3 занятий. Последовательно формируется правильная осанка, с выпрямленной спиной и расправленными плечами, ровное положение головы с гордо поднятым подбородком и устремленным вперед взглядом, активное поочередное движение плеч вслед за выбросом рук вперед перекрестно с движение ног (левая нога-правая рука и наоборот).

Техника оздоровительной скандинавской ходьбы состоит в активном движении плеч для максимального включения в работу мышц плече-лопаточной зоны.

Необходимо, уточнить, что лечебная дозированная скандинавская ходьба проводиться на ровной местности стадионов, парков и терренкуров. При лечебной дозированной скандинавской ходьбе важна не скорость движения или величина пройденной дистанции, а количество шагов, а значит и цикличных перекрестных движений рук и ног. Таким образом, паттерн лечебной дозированной скандинавской ходьбы характеризуется плавным и равномерным распределением нагрузки на поверхность стопы от пятки до носка, снижение общей нагрузки на ноги за счет опоры рук о палки, отсутствием резких отталкивающих движений. Это направлено на увеличение объема движений в суставах конечностей и развитие гибкости в шейно-плечевом отделе позвоночника.

Терренкур как одна из форм проведения лечебной физкультуры.

Терренкур (лечебная ходьба) – одна из форм ЛФК, которая осуществляется путем естественного физического упражнения (ходьбы по определенному маршруту). Проводится терренкур в естественных природных условиях, на свежем воздухе, что способствует закаливанию, повышению физической выносливости, нормализации психоэмоциональной деятельности. При назначении терренкура предусмотрено дозирование физической нагрузки с учетом протяженности маршрута (дистанции пути, количества станций), угла подъема, темпа ходьбы (скорости движения

больных), количества и продолжительности остановок для отдыха, использования дыхательных упражнений во время ходьбы и отдыха, количества прогулок по маршрутам терренкур (1–3) в течение дня, включение в индивидуальный режим больного дней отдыха наряду с днями терренкура, тренировок.

Маршруты терренкура прокладывают, как правило, в красивой пересеченной или горной местности, защищенной от ветра, с чистым сухим воздухом. Степень нагрузки при прохождении маршрута определяется дистанцией, величиной угла подъема (от 3 до 20°), темпом ходьбы (60–80 шагов в минуту – медленный, 80–100 шагов – средний, более 100 шагов в минуту – быстрый), количеством и продолжительностью остановок, и другими факторами. Используются общекурортные и санаторные терренкуры. По степени нагрузки в санаторном терренкуре различают маршруты: легкий (№ 1) – до 500 м, средний (№ 2) – до 1500 м, трудный (№ 3) – до 3000 м. На пути движения через каждые 150-200 м в затененных местах устанавливают скамьи для отдыха. Общекурортные маршруты для отдельных курортов отличаются как по рельефу, так и по протяженности.

Дыхание на маршрутах терренкура должно быть равномерным, через нос (при вдохе следует умеренно выпячивать брюшную стенку и расширять грудную клетку). Необходимо сочетать дыхание с ритмом ходьбы и темпом (по ровной дороге примерно на 2–4 шага – вдох, на 3–5 шагов – выдох, на подъеме на 2–3 шага – вдох, на 3–4 шага – выдох). Шаг на подъемах должен быть более коротким. Независимо от ощущения утомления необходимо делать остановки на 1–3 минуты для отдыха (лечащимся по щадящему режиму – через 150–200 м, по щадяще-тренирующему – через 300–500 м, по тренирующему – через 600–800 м), во время которых рекомендуется выполнить 2–3 дыхательных упражнения и упражнения на расслабление мышц ног. По окончании маршрута полезен отдых в положении сидя в течение 15–30 мин.

Гидрокинезотерапия – вид лечебной гимнастики, проводимый в воде

Гидрокинезотерапия – специальная лечебно-профилактическая гимнастика в бассейне, наполненном тёплой термальной или же морской водой. Комплекс физических упражнений в подобной среде благотворно способствует полному расслаблению мышц позвоночника и верхних и нижних конечностей.

Высокий уровень эффективности применения методов гидрокинезотерапии объясняется присущим ей обширным действием на выполняемые опорно-двигательным аппаратом функции. Проводимая в водной среде функциональная терапия благотворно способствует более интенсивному восстановлению и укреплению ослабленных мышц и релакса-

ции чересчур напряжённых. Также заметно снижается болевой синдром, оказывается тренирующее действие на опорную функцию.

Сила гравитации, оказывающая давление на позвоночник, в воде сильно снижается, и любая нагрузка (осевая или ударная), испытываемая в вертикальном положении значительно снижается.

Для удержания равновесия в воде организм использует автономные (так называемые «глубокие») мышцы, почти не задействованы в обычной жизни, что способствует укреплению мышечного корсета

Занятия в воде дают быстрые результаты по улучшению общей подвижности и гибкости суставов при незначительных мышечных усилиях.

Упражнения в бассейне оказывают общеукрепляющее влияние на организм (увеличивается жизненный объем легких, насыщение тканей кислородом, улучшается сон, нормализуется эмоциональное состояние, физическая выносливость, закаливание служит хорошей профилактикой простудных и других заболеваний).

Гидрокинезиотерапию применяют:

- при повреждениях опорно-двигательной системы;
- при нарушениях осанки;
- при замедленном обмене веществ;
- при мышечной атрофии;
- при болезнях сердечно-сосудистой системы;
- при варикозном расширении вен, тромбофлебите;
- при заболеваниях дыхательных органов;
- при болезнях внутренних органов (холецистите, гастрите, колите и т.д.);
- при проблемах с эндокринной системой (подагра, сахарный диабет и т.д.);
- при заболеваниях нервной системы (параличе, нервных расстройствах, ДЦП, остеохондрозе позвоночника);
- при артрозах и артритах;
- при вегетососудистой дистонии

Таким образом, можно сделать вывод, что занятия ЛФК имеют большое значение для здоровья студентов, относящихся к специальной медицинской группе, позволяя им улучшить уровень своего здоровья, ЛФК воспитывает у занимающихся сознательное отношение к использованию физических упражнений, прививает ему гигиенические навыки, воспитывает правильное отношение к закаливанию организма, позволяет повысить работоспособность, успеваемость, качество жизни, так как здоровье – основа благополучия человека в современном мире.

Рассмотренные в докладе новые виды лечебной физкультуры также являются профилактикой заболеваний различных систем организма. Их основной задачей является укрепление здоровья и формирование здорового образа жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Н., Аксенов В.П. Физическое воспитание студентов с ослабленным здоровьем. Тула, 1999. – 189 с.

2. Детков Ю.Л., Платонова В.А., Зефирова Е.В. Теория и практика физической культуры для студентов с ослаблены здоровьем. – СПб: СПбГУИТМО, 2008. – 96 с.

3. Жданова Л.А., Шевельев В.Ю. Образ жизни и здоровье студентов// Материалы Всероссийской научной конференции (Москва, 21–23 ноября 1995 г.). М., 1995. – 65 с.

СПОРТИВНЫЕ ТРЕНАЖЕРЫ – ОДНА ИЗ ФОРМ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ

Фиалко-Вагранов А.О., Новоселов О.Н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Ключевые слова: *сила, тренажер, подготовка, собственный вес, встроенный вес, свободный вес, силовая подготовка.*

Сила – это способность человека преодолевать внешнее сопротивление или противодействовать ему за счет мышечных усилий.

В составе силовых способностей выделяют собственно силовые, скоростно-силовые, а также силовую выносливость.

Собственно, силовые способности проявляются в медленных движениях. Абсолютная сила измеряется величиной произвольного максимального мышечного усилия в изометрическом режиме без ограничения времени или предельной массой поднятого груза.

В **скоростно-силовых способностях** наряду с силой нужна высокая скорость движения. Следует различать реактивные свойства мышц: мгновенное переключение от уступающего к преодолевающему режиму, скоростную силу (способность мышц к быстрой реализации движения против относительно небольшого внешнего сопротивления) и взрывную силу (способность мышц к проявлению значительных напряжений в минимальное время). Взрывная сила зависит от абсолютной силы мышц, от их способности к быстрому наращиванию силы в начале рабочего напряжения (стартовая сила) и способности к быстрому движению максимального значения силы в ходе начавшегося сокращения мышц (ускоряющая сила).

Силовая выносливость характеризует способность мышц к сохранению эффективности их функционирования в условиях длительной работы (повторное выполнение взрывных усилий, циклическая работа той или иной интенсивности).

Силовые тренажеры – вид спортивного инвентаря, который предназначен для усиления эффекта тренировок для разных групп мышц, уровня нагрузки и способа эксплуатации.

В основе работы силовых тренажеров лежит единый принцип – при помощи утяжеления грузом усилить давление на мышцы во время движений.

Виды силовых тренажеров и способы их применения:

Силовые тренажеры предназначены для тренировки и наращивания мышечной массы. Главная отличительная черта – набор массы мускулатуры за короткий промежуток времени.

Выпускаются универсальные и специальные модели, которые предназначены для проработки отдельных зон тела.

Тренажеры делят на четыре типа:

− фитнес-станция;

− блочная рама;

− машина Смита;

− силовой тренажер.

С использованием собственного веса:

Брусья. Предназначены для развития мускулатуры спины, груди и рук. Используются для проработки прямых, косых и поперечных мышц живота. Отличие – позволяют развить широчайшие мышцы спины.

Турник. Основные упражнения – вис и подтягивания, которые предназначены для проработки мышц пресса, дельтовидных и поперечных. Укрепляют плечевые суставы и дают нагрузку на все тело.

Скамьи для пресса. Назначение – тренировать корпус, развивать дельтовидные, прямые и косые мышцы живота. Модели с функцией регулирования (перемены) наклона используются для коррекции нагрузки во время выполнения упражнений.

Гиперэкстензии. Тренажер предназначен для проработки ягодичных мышц, ног и спины. Подходит людям с больным и ослабленным позвоночником. Используется для сжигания лишней жировой прослойки в труднодоступных и проблемных зонах.

С использованием встроенного веса:

Мультистанция. Универсальный силовой комплекс, который задействует все группы мышц. Отличие – быстрая настройка под конкретный вид тренировки.

Не ограничен определенным количеством упражнений, позволяет выполнять базовые движения для основных мышечных групп (жим, сведение/разведение, тяги сверху и снизу, сгибание и разгибание).

Тренажер кроссовер. Это блочный тренажер, станция для проработки мышц спины и груди. Отличие – позволяет выполнять изолирующие упражнения, которые развивают внутренние и нижние мышечные ткани в грудной клетке, параллельно нагружается пресс.

С использованием свободного веса:

Тяга к груди с упором. Оборудование используется для проработки широчайших и круглых мышц спины, бицепсов.

Скамья Скотта. Приспособление для изолированной нагрузки на бицепсы. Оборудование используется для профессиональных тренировок, которые направлены на точечную проработку мышцы, коррекции размера и формы.

Тренажер позволяет изменить очертания головки и нижней дуги. Станция используется для придания рукам рельефа, выделения плечевой двуглавой мышцы.

Атлетическая скамья. Универсальная скамья, которая предназначена для выполнения упражнений сидя или лежа на станции. Подходит для тренировки рук, плечевого пояса, ног и пресса.

Для развития выносливости

Во всем мире для поддержания здоровья, хорошего самочувствия и прекрасного настроения используются тренажеры для развития выносливости.

Одним из показателей здоровья человека является состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма. К тренажерам, обеспечивающим тренировку данных систем, относятся велотренажеры, велоэргометры, беговые дорожки, степперы, гребные тренажеры, райдеры, эллиптические тренажеры и т.д.

Основным параметром интенсивности тренировки сердечно-сосудистой и дыхательной систем является пульс. Для каждого человека значение тренировочного пульса должно рассчитываться индивидуально, в зависимости от возраста, состояния здоровья и целей тренировки. Максимально допустимый тренировочный пульс приблизительно можно рассчитать по формуле 220-возраст. Во время тренировки лучше всего поддерживать тренировочный пульс в диапазоне 60-85 % от максимального пульса (так называемая "аэробная зона", в которой обменные процессы в организме идут при участии кислорода), при этом происходит и "сжигание жира" (особенно в интервале 60-75 %). Необходимо помнить, что расщепление жиров в организме начинается только после расходования энергии, полученной в результате "переработки" углеводов, примерно через 30-40 минут после начала тренировки.

Исходя из всего вышесказанного, можно подвести итог:

Спортивные тренажеры:

• развивают силу и выносливость;

• улучшают осанку;
• координацию движений;
• уменьшают жировую прослойку;
• развивают рельеф тела.

Таким образом, мы можем прийти к выводу, что спортивные тренажеры являются идеальным компонентом силовой подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварценеггер А., Доббинс Б. Новая энциклопедия бодибилдинга. – Эксмо, 2008.

2. Ингерлейб М. Б. Анатомия физических упражнений // Ростов н/Д: Феникс. – 2009.

3. Делавье Ф. Анатомия силовых упражнений для мужчин и женщин // М.: Рипол Классик. – 2006.

ИННОВАЦИИ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВИДАХ СПОРТА

Фиалко-Вагранов А.О.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Экстрим (англ. extreme – противоположный, обладающий высокой степенью, чрезмерный, особенный) – выдающиеся, экстраординарные действия, как правило, связанные с опасностью для жизни.

Причины занятия экстримом различны. Для некоторых причина занятия экстримом заключается в получении предельно острых ощущений, балансировании на грани жизни и смерти; для других – это возможность постоянно поддерживать в себе обострённое чувство жизни. В ряде случаев занятие экстримом является проявлением автоагрессии.

Формирование человека на всех этапах его эволюционного развития проходило в неразрывной связи с активной мышечной деятельностью. Организм человека развивается в постоянном движении. Сама природа распорядилась так, что человеку необходимо развивать свои физические способности.

Экстремальные виды спорта. «Некоторые современные виды спорта, которые стали продвигаться в мире с 1950-х годов, постепенно стали называться экстремальными. К таким видам спорта относятся триал, скейтбординг, сноубординг, парашютизм, скалолазание, спелеология, роуп-джампинг. Экстремальные виды спорта характеризует высокая сте-

пень опасности для жизни и здоровья спортсмена, большое количество акробатических трюков, высокий уровень адреналина, который выделяется у спортсмена во время занятия спортом.

В наше время существует достаточно необходимых средств для страховки, защитное обмундирование и средства безопасности. Правильно применяя их, человек сумеет обезопасить себя в процессе исполнения опасных трюков.

Самые опасные экстремальные виды спорта

1. «***Бейсджампинг»*** *на сегодняшний день был признан самым опасным видом спорта. Фактически это просто разновидность прыжков с парашюта, только совершаются они со сверх низких высот. Но опасность состоит в том, что парашют не всегда успевает полностью раскрыться за такое короткое время прыжка и погасить удар об землю. Дополнительная опасность, что и сам человек за такое короткое время может не успеть принять правильное положение тела перед приземлением, ну и еще есть возможность, что сам парашют или человек зацепиться за что-то во время полета*

2. «***Хелискинг»*** произошел от обычного горнолыжного спорта. Но катание на лыжах в хелискинге производиться только по нетронутым естественным снежным склонам, неподготовленным к катанию на лыжах, на которые даже приходиться доставлять спортсменов на вертолете. Основную опасность представляет собой высокая вероятность схода лавины, поэтому каждый лыжник должен иметь при себе специальное оборудование, которое в случае опасности позволит быстро его найти»

3. «***Кейв-дайвинг***» (пещерный дайвинг) – это замечательные путешествия с аквалангом по полным сюрпризам подводным пещерам, из которых возвращается далеко не каждый. Например, излюбленное место проведения таких прогулок каверны и пещеры центральной Флориды отняли жизни более чем у 400 дайверов.

Опасностей в этом виде спорта также в избытке, от обвалов в пещерах, акул, да и любой поломки оборудования, при котором вы вряд ли успеете быстро найти выход из пещеры. До просто любого неосторожного движения, которое подымит или замутит воду, а в условиях нулевой видимости не так легко найти выход из действительно красивейших подводных пещер.»

4. «***Скалолазание***» – замечательный вид спорта, в свое время вышедший из альпинизма. Скалолазание действительно интересный вид спорта, который совмещает в себе и отличную физическую практику, и путешествия по миру, свежий воздух и красивейшие пейзажи. Но, к сожалению, пока не получается обеспечить достаточную безопасность при занятиях скалолазанием, особенно в отдаленных горных райо-

нах, так, например, только в США за 2000 год было зарегистрировано 24 смерти, занимавшихся скалолазанием.

Скалолазание, как и другие виды экстремального спорта, также легко может похвастаться длинным перечнем опасностей. Начнем с того, что надо уметь распределять свои силы как на подъем, так и на спуск. Если вы куда-то лезете, очень желательно знать заранее, что вы сможете спуститься назад, причем как физически, так и технически. Ну а застрявших по разным причинам скалолазов, не так легко, во-первых, найти, а, во-вторых, эвакуировать и оказать медицинскую помощь, до получения ими переохлаждения или даже смерти. Не говоря уже падений.

5. «***Мотоспорт***». Примерно за 100 летнюю историю в автогонках погибло как минимум 220 человек. А если вы выполняете сложные акробатические этюды во время прыжков, то риск получить травмы любой степени тяжести стремиться к 100%. Даже в обычных гонках по пересеченной местности за несколько лет гонок, тела спортсменов покрыты последствиями от иногда даже десятков следов от переломов и других травм.»

6. «***Родео и Коррида***». Статистика настаивает, что Родео даже при всей своей нераспространенности в мире умудряется уносить в год около 80 тысяч человеческих жизней. Естественно, в этом виде спорта для настоящих мужчин опасностей более чем достаточно, от травм запястья и растяжений во время поездки на быке, до смертельных ранений от ног 800 и более килограммового быка, и его не менее опасных рогов.

В таких условиях очень редкий наездник может продержаться более 8 секунд, и всегда подобное развлечение заканчивается падением под ноги разъяренного быка, которых и выбирают специально поагрессивнее для этого соревнования. Но и, кроме этого, риску подвергаются как специальные «клоуны», или «буллфайтеры», которые и должны уберечь звезд родео, так иногда, и обычные невезучие зрители умудряются оказаться на дороге разозленного животного весом в тонну.

И если учесть, что эти травмы получают профессионалы, то новичкам лучше просто оставаться зрителями, да и то это не гарантирует им полную безопасность. Для справки даже при обычной верховой езде на лошади регистрируется по 40 000 и более травм в год, поэтому не всегда стоит доверять даже кажущейся на первый взгляд безопасности.»

7. ***«Сёрфинг».*** (от англ. surfing – катание по поверхности) – это катание на волне с применением досок для сёрфинга, которые также имеют довольно много разновидностей. Естественно, хорошие сёрферы выбирают себе волны по больше поопаснее, с которых они и спускаются как с большой горы, что часто заканчивается переломами, ушибами и сотрясениями. Но и это далеко не все, после этого надо выбраться живым из-

под многотонной толщи бурлящей воды, а также не столкнуться с самой доской, рифами и даже голодными акулами.

8. ***«Стритлагинг»*** – это скоростной спуск на длинном скейтборде в положении лежа на спине. Тормозов здесь не существует, так что стоит только разогнаться и остановиться можно будет уже очень тяжело.

9. ***«Маунтингбайк»*** –велосипед, предназначенный для катания вне дорог. Естественно, при всем этом многообразии, травм, получаемых этими спортсменами более чем достаточно, хотя и медицинская статистика говорит, что количество травм постепенно уменьшается с улучшением качества велосипедов и средств защиты. Так только в США в 1995 году от маунтинбайка было получено около 23 тысяч травм, но уже к 2007 году в США было зарегистрировано всего чуть более 11 тысяч таких случаев.

10. ***«Рафтинг»*** – разновидность надувной лодки. Хотя в последнее время и туристы выбирают довольно сложные маршруты для сплавов, но в коммерческих целях от участников не требуется никакой специальной подготовки, что также может повлечь за собой дополнительные проблемы. Самыми частыми проблемами могут быть травмы при падении, переохлаждение, и вероятность захлебнуться. Ну и часто ситуация ухудшается тем, что маршруты для рафтинга находятся далеко от населенных пунктов, и спасателям тяжело оказать первую помощь при отсутствии связи или удаленности горных районов.

Инновации в экстремальных видах спорта:

ReconJet_– очки интерактивного свойства. В их составе – процессор, камера для съёмок видео в разрешении HD, слот памяти, акселератор в трёх измерениях. Применяется устройство в любое время года теми, кто знает толк в «экстриме».

Девайс Flyboard: «парение на особых крыльях» над водной поверхностью с совершением невероятных кульбитов. Это устройство породило и спорт с одноимённым названием.

GoPro – камера для тех, кому по душе экстрим. Этому устройству нипочём никакие потрясения или атмосферные явления. Камера запечатлит спортивные достижения в любых условиях и для любых желающих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коллери Ш. Бросая вызов притяжению. Экстремальные виды спорта. – 2012.

ВИДЕОЗАПИСИ КОНКУРСА *PATIENT COUNSELLING COMPETITION* КАК ИСТОЧНИК МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОММУНИКАТИВНЫХ НАВЫКОВ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Филошина И.О.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Анализируется лингводидактический потенциал видеоматериалов американского конкурса *Patient Counseling Competition* как средства формирования коммуникативных навыков, а именно навыков фармацевтического консультирования на английском языке, у студентов 2 курса фармацевтического факультета.

Ключевые слова: *patient counselling, politeness strategies.*

Разнообразие сценариев в рамках Patient Counseling Competition (нами проанализировано 8 видео за период с 2010 по 2018 год) позволяют использовать видео выступлений участников как источник материалов для изучения особенностей реализации жанра фармацевтического консультирования на английском языке и для формирования у студентов фармацевтического факультета навыков консультирования на английском языке в целом ряде контекстов (пациенты разных демографических групп/с разными диагнозами / с анафилактическими реакциями /с чувствительностью к статинам / пациенты с ограниченными возможностями в сопровождении друзей и т.д. / пациенты в сложном психологическом состоянии / препараты в разных лекарственных формах). Источниками иллюстративного материала послужили следующие видео – National Patient Counseling Competition 2010 (https://youtu.be/LYeRWbVOu08); APhA 2014 NPCC Winner Joanna Lyon – Shenandoah University (https://youtu.be/4tY1tThUEuM); APhA 2015 NPCC Winner Lindsay Kubina – University of Minnesota (https://youtu.be/trSK4Y-4iLDE); Patient Counseling Competition 2018 Winner Mark Ruiz (https://youtu.be/jP-4krHFS98); APhA2018 NPCC Winner Sarah Wheeler – The Ohio State University (https://youtu.be/CT6-dx-TAoY); Patient Counseling Competition Winner 2017 – Essie Liu (https://youtu.be/ZocxcRh5vuo); APhA2013 NPCC National Winner: David Matthews – The Ohio State University (https://youtu.be/4-CkvMhaB70); APhA2017 NPCC Finalist Sara Catherine Pearson – The University of Louisiana at Monroe (https://youtu.be/TT7_kF0nso4).

Анализ коммуникации фармацевта с пациентом в рассмотренных видео позволяет сказать о лингводидактическом потенциале этих материалов следующее:

I) Представленный в них материал дает возможность подробнее изучить приемы структурирования вступительной части фармацевтической консультации (фармацевт приветствует пациента – предлагает помощь – спрашивает имя пациента – повторно приветствует пациента и представляется, называя свою должность) и лексику по номенклатуре должностей фармацевтических работников (*I'm the pharmacist/ I'm the interim pharmacist today/ I'm the pharmacist on duty today/I'm the pharmacist on staff*).

II) Структурирование основной части консультации отражается подробно и представлено в нескольких вариантах (в зависимости от сценария), материалы полезны как для изучения структуры жанра, так и для активизации оборотов, используемых в целом ряде подтем: – 1) назначение препарата (новый препарат/название/brand name/состав); 2) кому выписан рецепт (*Are you picking for you or for someone else?*); 3) предложение проверить информацию о препарате; 4) профайл пациента; 5) принимаемые пациентом препараты и дозировки / изменение дозировки; 6) наличие аллергии на пенициллин; 7) другие аллергические реакции; 8) принимаемые безрецептурные препараты/препараты растительного происхождения; 9) если прием назначенного препарата был прекращен – почему?; 10) вопросы к фармацевту; 11) цель назначения препарата (W*hy did you doctor tell you you were going to take this medication?);* 12) лекарственная форма/ действие препарата;13) правила приема препарата; 14) способ применения препарата; 15) побочные эффекты препарата; 16) проявления побочных эффектов, о которых необходимо сообщить врачу; 17) прекращение приема препарата; 18) правила хранения препарата; 19) чистка прибора; 20) отпуск лекарств по одному рецепту; 21) просьба к пациенту повторить самые важные моменты; 22) вопросы к фармацевту; 23) контактная информация; 24) благодарность. Все рекомендации и советы фармацевтом аргументируются.

III) Видеозаписи отражают специфику обозначения перехода к новой подтеме с помощью определенных оборотов, напр.: ***in terms of*, *now*, *okay now, just some other things, and just some other things in terms of, and in terms of refills, last thing, and lastly.*** См.: *now if you have any severe side effects like…; okay, now I notice that this is a new prescription; now, what did your doctor tell you to expect from this medication?; okay, some common side effects that you may experience there just some irritation burning in your nose.*

IV) Стратегии, применяемые участниками конкурса, позволяют значительно расширить представления обучаемых о способах вежливой формулировки рекомендаций, напр., с помощью следующих оборотов: ***you want to+ Infinitive, you don't want to+ Infinitive, you do want to+ Infinitive, you'll want to+ Infinitive, you're going to want to+ Infinitive, it's***

important to+Infinitive, it's important you, it's important that Sub+Verb, it's important that you don't , you can , I often recommend , I want you to. См.: *you want to make sure you take off the mouthpiece; you want to take a deep inhale; you want to remove it from your mouth and take a deep exhale away; you want to call us and get it refilled*; *you'll want to clean it once weekly; you're going to want to prime it by spraying it; it's important you call your doctor right away; it's important that you keep it on you; it's important that you don't leave it; it's important to store this medication in a cool dry place; I often recommend patients secure it; I want you to keep aware of…; you do want to store it in a cool dry place ; and you want to take it at the same time each day; you don't want to really breathe it in.* Представлено значительное количество устойчивых оборотов, с помощью которых формулируется просьба к пациенту повторить самые важные детали в конце консультации, напр.: ***just to make sure I didn't leave anything out can you…..; would you mind repeating back to me how*** *you plan to take this medication;* ***could you also explain to me***……..; ***okay, now I've covered a lot of information. Just to make sure that I've been clear, would you mind*** *repeating back the basics of how to take this medication*; ***I just want to make sure that I'm we covered everything. So, would you mind repeating back to me how*** *you're going to use this medicine.* В рекомендациях по использованию препарата в ходе наглядного обучения наблюдается последовательное употребление конструкции '***you're gonna+the bare Infinitive'***, см.: *that's how* ***you're gonna take*** *the cap off; and that's how* ***you're gonna spray*** *it into your nose;* ***you're just gonna inhale*** *gently.* При рекомендации третьему лицу (лечащему врачу) используется модальный глагол ***may***: *now, if you have any severe side effects like really bad headache or nosebleeds, let Dr. Gray know about that.*

V) Видео являются одним из немногих источников для изучения стратегий описания побочных эффектов действия препарата в рамках фармацевтического консультирования; они основываются на употреблении оборотов ***a few, a little bit of, some, rare, sometimes, really*** и ***a little bit more severe*** (вместо очень) ***, don't happen to everyone.****См.: you know about a few side effects to watch out… some people, when they start taking it , they get a little bit of upset stomach… sometimes people can feel really fatigued .....; some people have a little bit of insomnia ….just so you know that there are a few a little bit more severe side effects that are rare they don't happen to everyone.* N*ow, some of the side effects that you could expect on this medication you might get a little insomnia* ……. it can cause *some headache, jitteriness and nervousness.*

VI) Видеоматериалы конкурса Patient Counseling Competition знакомят с особенностями консультирования пациентов, находящихся в сложном психологическом состоянии, и ЛОВЗ. Эти особенности включают: 1) выражение сочувствия: *my goodness; I'm very very sorry to hear that;* 2) выражение уверенности в том, что препарат поможет: *I hope he feels better soon; I think that this medication is certainly going to help you with that*; *this medication is going to help you feel better and we hopefully help you work through*; 3) совет информировать близких и родных об особенностях лечения /побочных эффектах действия препарата. При консультировании этой группы пациентов используются специальные стратегии. Так, фармацевт вежливо предлагает проверить ключевые моменты, объясняет, почему это необходимо, обещает, что это не займет много времени, соглашается, с тем, что это может быть сложно, напр.: *it's real quick real quick I promise; I just want to make sure that we have the most current information; I know you're in a hurry… Okay. I understand, it can be kind of overwhelming and hard to take a new med but there's some things I really want you to know just for your own safety*. Кроме того, в конце консультации очень подробно объясняет, как связаться с фармацевтом, где помещена контактная информация, предлагает обращаться с вопросами о лекарстве и побочных эффектах в любое время и к любому фармацевту, благодарит пациента, обещает помочь пациенту и его врачу выбрать лучшее лекарство и вместе бороться с болезнью: *I just want to show you my contact information … we really want to work with you and your doctor and pick the best medications to help you … we really want to be a team and work with you with your HIV treatment…feel free to call us thank you. I appreciate your time.*

Таким образом, видеоматериалы конкурса дают богатый материал для изучения особенностей реализации жанра фармацевтического консультирования на английском языке, включая его структурные особенности, характерные для него стратегии вежливости, а также стратегии, используемые при консультировании пациентов в сложном психологическом состоянии и ЛОВЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Art of Patient Counseling // The American Pharmacists Association, 2019. – URL: https://www.pharmacist.com/sites/default/files/audience/2019%20NPCC%20Booklet.pdf

СОДЕРЖАНИЕ ПОНЯТИЯ *COMMUNICATION* В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ДИСКУРСЕ

Филошина И.О.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рассматривается проблема многозначности термина «communication» в научных исследованиях, посвященных профессиональной коммуникации в области фармации; описаны представленные в литературе подходы к реализации функционально ориентированного анализа коммуникативных стратегий, которые могут эффективно применяться участниками процесса фармацевтического лечения.

Ключевые слова: *pharmacy communications, counselling, strategies, techniques, information exchange.*

К проблеме профессиональной коммуникации (communication) обращаются многие издания, включая научные журналы фармацевтической и медицинской тематики: *Academic Medicine, Advances in Health Sciences Education, Advances in Medical Education and Practice, American Journal of Health-System Pharmacy, American Journal of Pharmaceutical Education, Annals of Oncology, Annals of Pharmacotherapy, British Journal of Clinical Pharmacology, Canadian Pharmacists Journal, Communication Education, Evaluation and the Health Professions, Focus on Health Professional Education, Frontiers in Communication, Health Expectation Journal, Hospital News, International Journal of Clinical Pharmacy, International Journal of Clinical Practice, International Journal of Communication, International Journal of Pharmacy Practice, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, Journal of General Internal Medicine , Journal of the American Pharmaceutical Association, Making the most of your appointment, Malaysian Journal of Movement, Health, & Exercise, Medical Education, Medical Principles and Practice, Medical Teacher, Medicine & Philosophy, Obstetrics and gynecology, Patient Education and Counselling, Pharmaceutical Journal, Pharmacy Education, Pharmacy World and Science, Pharmacy, Speech and Language, The Pharmaceutical Journal, Therapeutics and Clinical Risk Management*. В настоящее время можно утверждать, что содержание данного понятия при его использовании в научных трудах, посвященных профессиональной коммуникации в сфере фармации, заслуживает того, чтобы стать объектом отдельного исследования. К сожалению, несмотря на то, что значение термина **communication** зачастую не поясняется**,** закономерности его употребления приобретают все более сложный характер; обозначаемые

им явления все чаще типологизируются по разным параметрам (*pharmacy communications, patient-provider communication, tailored communication*), а также становятся объектами качественной оценки (*good communication, poor communication, effective communication),* или имеет место и то и другое (*effective pharmacist-patient communication)*. Кроме того, так как сейчас изучение проблем коммуникации и развития коммуникативных навыков проводится в контексте patient-centered care, что подразумевает новую расширенную трактовку роли фармацевта и пациента в процессе лечения, то при обращении к данной теме возникает необходимость рассматривать вместе с ней целый ряд аспектов фармацевтической практики: *effective patient-centered counselling skills/ patient education and counselling/ patient-pharmacist relationship/ building relationships between the pharmacists, patients, and physicians/ intervention/ information exchange/ monitoring* и др. Содержание ключевых понятий (*communication, counselling, intervention, information exchange)* при этом, как правило, не конкретизируется. Интересно отметить тот факт, что, если анализировать характер употребления термина **communication** в современных исследованиях, становится очевидным, что communication не всегда выступает синонимом термина *patient-centered communication* или *counselling* – в определенных контекстах communication рассматривается скорее, как инструмент достижения эффективной коммуникации. **Good communication** может относиться к эффективной организации скоординированного и своевременного обмена информацией преимущественно между фармацевтами и врачами в аптеке/больнице и т.д. при осуществлении плана лечения на разных его стадия, что может включать и алгоритмизацию процесса осуществления плана лечения с предложением своего рода дорожной карты для максимально широкого круга участников процесса лечения.

Данную трактовку, представленную пока еще немногочисленными исследованиями, возможно, следует рассматривать как зарождающуюся тенденцию в одном из нескольких направлений изучения коммуникации в области фармации. В данных исследованиях цель улучшения коммуникации понимается уже не только как решение широкого спектра проблем пациента связанных с применением фармацевтических препаратов (patient-centered communication), но и как способ адресного решения определенных проблем на уровне системы здравоохранения. Для них характерно подробное описание самой проблемы и ее причин (напр., изменение в работе системы здравоохранения в результате ее реформирования/ несогласованность работы разных учреждений, может быть конкретизирована страна/ провинция/ штат), приводится статистика; определяется цель предлагаемых способов оптимизации работы соответ-

ствующих служб в системе здравоохранении (напр., сократить затраты, снизить показатель повторной госпитализации и др.) [1.] Детально описывается контекст, релевантный решаемой задаче: 1) диагноз пациента и его демографические данные (напр., пациент с астмой), 2) тип лечения (лечение астмы), 3) место (больница/ городская аптека/больничная амбулатория-аптека), 4) специалисты системы здравоохранения, участвующие в реализации плана лечения (врачи общей практики/ семейный врач/ специалист по лечению астмы/специалист по респираторной терапии / фармацевт/ фармацевт городской аптеки / фармацевт-исследователь/ассистент в аптеке), 5) пациенты и максимально широкий круг близких им людей, которые могут им помочь в ходе лечения. Наиболее детально авторами указываются события/ процессы, см.: самолечение/ консультация по применению безрецептурных препаратов/ индивидуализированное обучение пациентов/ консультация самолечащихся пациентов/ регоспитализация / обращение за неотложной медицинской помощью / смена провайдера/ врачебное наблюдение послу выписки/ консультация/ консультация при первом использовании препарата/ консультация врача по телефону/ консультация фармацевта перед выпиской пациента/ визиты врача после выписки/ визит фармацевта на дом/ визит специалиста на дом после выписки/ визит районного фармацевта на дом после выписки/ консультирование стационарных больных/ консультирование пациентов при смене провайдера медицинских услуг) и др.

Описанный выше подход может сочетаться с рассмотрением применения релевантных для решаемой проблемы стратегий коммуникации, представленных в *Best Practices for Pharmacist Provided Patient-Centered Communication* [2.], *The Calgary-Cambridge guide* [3.], *The Four Habits model* [4.] и непосредственно связанных с лингвистикой и психологией. Для исследователей профессиональной коммуникации в данной сфере с позиций лингвистики и психологии также ценен представленных в них опыт классификации коммуникативных стратегий/ техник в зависимости от решаемых с их помощью задач и ее соотнесения со структурированным описанием ситуации в рамках реализации плана лечения. Данное описание включает в себя следующие элементы: 1) типы проблем, наблюдаемых у разных групп пациентов, 2) диагноз, 3) объективные и субъективные причины проблем, 4) участники реализации плана лечения, 5) события, в рамках которых возможна коррекция. В результате устанавливается эффективность применения определенных типов коммуникативных стратегий/техник теми или иными участниками реализации плана лечения для решения проблем, вызванных той или иной причиной у определенной группы пациентов и т.д. Подобное описание имеет прикладное значение при оценке эффективности коммуникативного поведе-

ния провайдеров медицинских услуг и разработке стратегий для определенных участников процесса лечения [5.].

Изучение коммуникации в сфере фармации не утратило своей актуальности; в настоящее время при рассмотрении новых значений этого термина невозможно обойти вниманием тот факт, что их появление отражает тенденцию к алгоритмизации деятельности провайдеров медицинских услуг, которая затрагивает как вербальное, так и невербальное поведение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Rashed S. A., Wright D. J., Roebuck N., Sunter W., Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge// British Journal of Clinical Pharmacology, 2002, Dec. –54(6): 657–664.

2. King A., Hoppe R.B. Best practice for patient-centered communication: A narrative review. Journal of Graduate Medical Education, 2013, Sep. –5(3): 385–393.

3. Calgary Cambridge guide to the medical interview – communication process [Электронный ресурс]. – URL: https://www.gp-training.net/training/communication_skills/calgary/guide.htm

4. The Four Habits model [Электронный ресурс]. – URL: http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/ medicalschool/ education/graduatemedicaleducation/GMEDocuments/Documents/4%20Habits%20Model.pdf

5. Linn A.J., van Weert J.C., Schouten B.C., Smit E.G., van Bodegraven A.A., van Dijk L. Words that make pills easier to swallow: a communication typology to address practical and perceptual barriers to medication intake behavior// Patient Prefer Adherence, 2012. – 6:871-85.

СТУДЕНЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАК ИНСТРУМЕНТ АКТИВИЗАЦИИ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Фомина Н.Н., Перцев В.А., Попов А.А., Глухов А.А.
Воронежский медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Рассмотрена организация студенческого научного общества в медицинском вузе, которое способно дать новую генерацию врачей, подготовленных для осуществления инновационных преобразований в экономике и медицинской сфере региона.

***Ключевые слова**: инновации, студенческое научное общество, медицина, воронежский государственный медицинский университет, медицинское образование.*

Россия вступила в период построения инновационной экономики, основанной на знаниях. Новая информационная цивилизация, создаваемая в первом десятилетии XXI века, основывается на двух основных компонентах:

– интеллектуальном, наукоемком производстве, новых технологиях, требующих для управления обработки больших объемов информации и средств вычислительной техники;

– непрерывных инновациях, предлагаемых и активно внедряемых в современные промышленные организации; инновационном процессе, основанной на высокой информированности населения с помощью средств коммуникации и постоянного процесса обучения [1].

Инновационная экономика предполагает системное внедрение достижений науки в реальный сектор, активизацию инновационной деятельности предприятий и организаций. Вместе с тем, в России еще не создана институциональная инновационная система, которая позволила бы реализовать «замкнутый инновационный цикл».

В современных условиях российские университеты, обладая значительным инновационным потенциалом, являются одним из основных элементов национальной инновационной системы. К привычной для нас, образовательной и научно-исследовательской миссии университета, добавляется еще одна – инновационная. Ее цель – обеспечение рынка товаров и услуг принципиально новыми идеями, технологиями, социально-значимыми разработками. Реализация инновационной стратегии развития России в значительной степени зависит от уровня образования и подготовки молодежи. Именно молодежь, социализация и развитие которой происходит именно сегодня, представляет собой человеческий потенциал будущей России, наиболее восприимчива к различного рода инновациям, новым представлениям и ценностям. Кроме того, уже через десяток лет сегодняшняя молодежь будет творцом и реализатором всех мыслимых и сегодня еще не мыслимых проектов и концепций. Поэтому инновационная стратегия развития страны должна учитывать человеческий потенциал молодежи и молодого человека как субъекта инновационной деятельности, в частности, качество его образования, культуру, систему ценностей, мировоззренческие установки. Важная задача, стоящая перед университетом, – формирование у студентов мировоззренческой позиции в области инноваций, создание мотивирующей и стимулирующей системы участия в научной, инновационной и социально-значимой

деятельности. Важно продвигать имидж успешного молодого человека инноватора – ученого, предпринимателя, активной творческой личности, используя всевозможные формы и методы поддержки молодежи.

Одним из важных этапов развития Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (ВГМУ) является организация такой системы образования, которая способна дать новую генерацию врачей, подготовленных для осуществления инновационных преобразований в экономике и медицинской сфере региона. Главной целью университета является формирование у студентов способности эффективно применять знания и умения на практике при создании новой конкурентоспособной, наукоемкой продукции. Кадровые ресурсы являются главным фактором реформы системы здравоохранения [2]. Одним из важнейших средств повышения уровня подготовки специалистов с высшим профессиональным образованием является научно-исследовательская работа студентов.

Возможность реализации научного и творческого потенциала студентов осуществляется студенческим научным обществом (СНО) и советом молодых ученых. 10,6% студентов в 2018 году участвовали в выполнении научных исследований и разработок, 583 статей опубликовано в соавторстве со студентами [3]. За последние пять лет в научно-исследовательской работе приняло участие более 7000 студентов.

Студенческое научное общество ВГМУ было создано в 1946 году и в настоящее время функционирует как объединение студентов ВГМУ, занимающихся научно-исследовательской работой на кафедрах и подразделениях медицинского университета по любым направлениям образовательной программы в свободное от учебы или специально предоставленное время [4, 5]. Первичной структурной единицей СНО является студенческий научный кружок кафедры или подразделения университета. Высшим органом СНО является Отчетная конференция СНО ВГМУ, которая проводится не реже одного раза в год. Между созывами Отчетной конференции работу СНО координирует выборный орган – Совет СНО, избираемый ежегодно из числа студентов, активно занимающихся научной деятельностью по рекомендации руководителей кружков или заведующих кафедр (курсов) университета по согласованию с научным руководителем СНО.

Одним из основным результатов деятельности СНО является Всероссийская Бурденковская научная конференция с международным участием. Традиционно она собирает более 500 участников из России, СНГ, а также Венгрии и Китая. По итогам конференции ежегодно печатается специальный выпуск журнала «Молодежный инновационный вестник».

В ВГМУ проходит большое количество подобных, но менее масштабных мероприятий, особенно хочется отметить два новых проекта:

«Инновационный потенциал студента» – мероприятие, в рамках которого ребята учатся обрабатывать научные публикации, грамотно излагать свои мысли и аргументированно критиковать.

«Проекториум», целью которого является развитие студенческих идей, направленных на социальное проектирование. В 2018 году в школе проектной деятельности приняли участие 40 обучающихся ВГМУ, по итогам представлено 7 проектных идей, которые могут быть реализованы [3]. Ребята, вошедшие в число лучших, в настоящее время продолжают дорабатывают свои идеи и готовятся к летней форумной кампании для соискания гранта на реализацию предложенной задумки.

Посредством выполнения научно-исследовательской работы студенты постепенно вовлекаются и в инновационную деятельность вуза. Инновационная деятельность в университете осуществляется как на выпускающих кафедрах университета, так и на базе научно-исследовательских лабораторий, инновационно-образовательных центров, вследствие чего подготовка будущих врачей требует изменений как в содержании, так и организации учебного процесса, вовлечении студенческого актива в развитие творческой молодежной инициативы.

В заключении следует заметить, что в соответствии с планом мероприятий, так называемой «дорожной картой», структурных изменений, направленных на повышение эффективности образования, науки и здравоохранения в ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава Российской Федерации на период с 2019 по 2024 год одним из основных направлений отмечено развитие кадрового потенциала учреждения, включающее в себя выявление талантливой молодежи с высокими знаниями и амбициями с целью профессионального продвижения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фомина, Н.Н. О роли образования в экономическом развитии / Н.Н. Фомина // Экономика образования. – 2019. – № 2 (111). – С. 29-34

2. Заманов, А.А. Современные тенденции кадрового обеспечения системы здравоохранения Воронежской области / А.А. Заманов, Н.Н. Фомина // Молодежный инновационный вестник. – 2019. – Т. 8. № S1. – С. 60-61.

3. Отчет о научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России за 2018 год. – [Электронный ресурс] / http://vrngmu.ru/upload/iblock/a78/a787f9c2722dfa62c3ac13424425bd7b.pdf

4. Дегтяренко, Л.В. и др. Роль СНО в развитии передовых медицинских технологий / Л.В. Дегтяренко, А.А. Попов, Р.И. Мошуров, И.А. Луев, А.В. Максимов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т.15. – № 6. – С. 110-111.

5. Глухов, А.А. Значение студенческого научного общества для повышения научного потенциала медицинского вуза / А.А. Глухов, Н.Т. Алексеева, А.П. Остроушко // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 9. – С. 17-19.

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Фомина Н.Н., Перцев В.А.
Воронежский медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Большинство инноваций основано на интеллектуальной собственности. Для того, чтобы получить современную инновационную медицину необходимо поддерживать разработку, охрану и внедрение интеллектуальной собственности на предприятиях здравоохранения. В работе представлены результаты интеллектуальной деятельности ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Ключевые слова: *инновации, инновационная активность, медицина, здравоохранение, интеллектуальная собственность, воронежский государственный медицинский университет.*

Вызовы и проблемы текущего столетия диктуют необходимость поиска новых возможностей для обеспечения инновационного развития экономики стран и регионов. Внедрение инноваций в медицину является разумным шагом к развитию человечества. Информационная цивилизация, создаваемая в первом десятилетии XXI века, основывается на двух основных компонентах:

– интеллектуальном, наукоемком производстве, новых технологиях, требующих для управления обработки больших объемов информации и средств вычислительной техники;

– непрерывных инновациях, предлагаемых и активно внедряемых в современные промышленные организации; инновационном процессе, основанной на высокой информированности населения с помощью средств коммуникации и постоянного процесса обучения [1].

Основой всех инноваций в любой сфере деятельности являются объекты интеллектуальной собственности. В связи с этим разработка новых объектов интеллектуальной собственности медицинского назначения является задачей актуальной, а сами такие объекты составляют интеллектуальный ресурс организации и страны в целом. На основе интеллектуальной собственности создаются различные виды инноваций. То

есть, создавая результаты интеллектуальной деятельности, регистрируя их в дальнейшем, правообладатель (создатель или покупатель прав) получает возможность создавать инновации. На основе уже имеющихся инноваций создаются нематериальные активы в виде объектов интеллектуальной собственности. Таким образом, полученный инновационный результат регистрируется, а на выходе правообладатели получают объект интеллектуальной собственности. Такое ведение дел необходимо для эффективной коммерциализации инновационных объектов, надежной их защиты, прежде всего от иностранных конкурентов. При этом охрана интеллектуальной собственности должна обеспечить получение дохода от реализации продукции, укрепляя как финансовое состояние автора разработки, содержащей интеллектуальную собственность, так и предприятия, и в целом страны.

Интеллектуальная собственность – важная составляющая инновационных процессов в учреждениях здравоохранения различной организационно-правовой формы и административной подчиненности. В области медицины любой процесс прежде всего должен быть направлен на повышение качества лечения, а значит, на улучшение качества жизни граждан. Однако показатели качества вряд ли достижимы без создания соответствующих условий работы персонала медицинского учреждения, в частности возможности творческого подхода сотрудников к решению тех или иных задач [2].

Медицинский университет являясь опорной организацией, вносит существенный вклад в развитие инновационной медицины. Кадровые ресурсы являются главным фактором реформы системы здравоохранения [3]. В 2018 году кадровый потенциал федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» (ВГМУ) включал 161 докторов наук и профессоров, 497 кандидатов наук, 3 заслуженных деятеля науки, 5 заслуженных работников высшей школы, 1 заслуженного изобретателя, 28 заслуженных врача, 42 члена национальных и международных общественных академий [4]. В активах научно-исследовательского отдела ВГМУ – патенты на устройства и способы лечения, применяемые в стоматологии, хирургии, ортопедии и других медицинских направлениях, а также зарегистрированные программы для ЭВМ и базы данных.

Мы проанализировали инновационную активность ВГМУ за период 2010–2018 гг. За указанный период зарегистрировано в университете 45 патентов на полезную модель медицинского назначения. Установлено, что наиболее активно проходит разработка изобретений, патенты на которые составляют 55% от всех полученных охранных документов. Из анализа данных установлено, что максимальную активность изобретате-

ли проявляли при создании изобретений медицинского назначения – 162 патента, программ для ЭВМ – 61, баз данных – 26 документов [5].

Полученные патенты, как правило, это позитивный инновационный опыт специалиста высочайшей квалификации, позволяющее получить существенно или немного, но всегда лучший результат работы, чем тот, который возможен при применении общепринятых способов. Широкое применение результата интеллектуальной деятельности в здравоохранении позволило бы снизить количество осложнений, сократить средний койко-день лечебному учреждению, возможно, им образом, снизить группу инвалидности, уменьшить период реабилитации и повысить качество жизни пациенту. Таким образом, инновационная деятельность в медицине – сложный процесс взаимодействия творческого и экономического начала, однако, коммерциализация результатов интеллектуальной деятельности приносит выгоды как лечебному учреждению, так и государству в целом.

В медицине инновации полезны в любой области, поскольку все направления связаны между собой. Тем не менее наиболее острый вопрос в настоящее время – модернизация первичного звена медицинской помощи, прежде всего поликлиник. Здесь на помощь придут программы для ЭВМ. Огромную роль играет информатизация и перевод в цифровое поле всей системы здравоохранения. Количество информации неуклонно растет, однако на ее осмысление, вычленение сути зачастую не хватает ресурсов. Поэтому агломерация и кластеризация информации, создание специального программного обеспечения для ее обработки стали бы большим шагом вперед как для каждого отдельного врача, так и для отрасли в целом. Владение подобными технологиями помогло бы увидеть реальную статистику и прогнозировать развитие тенденций в здравоохранении. Только в 2018 год в ВГМУ было получено 6 свидетельств о регистрации программ для ЭВМ, среди которых особенно хотелось бы отметить «Система мониторинга кашля» и «Ранняя диагностика циррозов печени» как важные инструменты в борьбе с социально-значимыми заболеваниями.

В заключении следует заметить, что медицина всегда была и остается одной из самых наукоемких и динамично развивающихся отраслей. Внедрение инноваций здесь требует больших ресурсов. Нужно понимать, что от качества оказания медицинских услуг, включающих возможности медицинских работников использовать новые способы диагностики заболеваний, применять новые технологии и устройства для лечения, назначать фармацевтические препараты нового поколения, способные излечивать заболевания, которые являлись смертельными еще в недавнем прошлом, то есть от инноваций в медицине, зависит уровень здоровья населения страны в целом и жизнь каждого отдельного человека, в частности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фомина, Н.Н. О роли образования в экономическом развитии / Н.Н. Фомина // Экономика образования. – 2019. – № 2 (111) . – С. 29-34.

2. Левушкин, А.Н., Бирюкова, Е.Г. Интеллектуальная собственность в медицине и фармации: особенности применения и защиты / А.Н. Левушкин, Е.Г. Бирюкова // Гражданское право. – 2018. – № 3. – С. 17-21.

3. Заманов, А.А., Фомина, Н.Н. Современные тенденции кадрового обеспечения системы здравоохранения Воронежской области / А.А. Заманов, Н.Н. Фомина // Молодежный инновационный вестник. – 2019. – Т. 8. – № S1. – С. 60-61.

4. Отчет о научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России за 2018 год [Электронный ресурс] Режим доступа: http://vrngmu.ru/upload/iblock/a78/a787f9c2722dfa62c3ac13424425bd7b.pdf.

5. Интеллектуальная собственность ВГМУ им. Н.Н. Бурденко за 2010-2018 гг. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://vrngmu.ru/academy/structure/otdel-zashchity-obektov-intellektualnoy-sobstvennosti-marketinga-i-menedzhmenta-nauchnykh-razrabotok/11103/.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПОДХОДОВ К ИЗУЧЕНИЮ ИНОСТРАННОГО ЯЗЫКА В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ВУЗЕ

Христолюбова Т.П.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В данной статье рассматриваются особенности преподавания иностранного языка в вузе химико-фармацевтического профиля, анализируются запросы самих студентов и их уровень мотивации при изучении данного предмета (на основе анонимного анкетирования).

***Ключевые слова**: преподавание иностранного языка в вузе, мотивация, профессионально-ориентированное изучение иностранного языка, разговорный иностранный язык.*

Роль иностранного языка в учебном процессе вуза естественно-научного или технического профиля достаточно велика. Большой объем профессиональной и научной литературы сегодня публикуется на иностранных (в первую очередь, английском) языках. Кроме того, к современным

специалистам предъявляется ряд требований, причем знание иностранного языка на достаточном для ведения профессиональной коммуникации уровне будет для него непременным конкурентным преимуществом. В связи с этим при преподавании в неязыковых вузах иностранного языка актуализируется его профессиональная направленность, то есть, первостепенной задачей является необходимость познакомить студентов с корпусом лексики и терминологии по их будущей специальности.

В виду того, что в большинстве случаев учебный план не предусматривает отведения большого количества часов для преподавания дисциплины «Иностранный язык», на пути решения данной задачи встречаются трудности, такие как отсутствие инструментария для повышения мотивации у студентов к изучению иностранного языка. Так, Н.А. Каменева выделяет такие проблемы учебного процесса как «нечеткое определение цели изучения иностранных языков», чрезмерно интенсивный акцент на заучивании грамматических правил, «изучение иностранного языка на материале <…> далеких от реальности учебных текстов», «акцент на механическое усвоение отдельных лексических единиц без учета контекста, в котором они используются», а также отсутствие индивидуального подхода к обучающимся [1]. Если десятилетия назад, в эпоху Советского Союза в процессе преподавания иностранного языка акцент делался на изучение главным образом грамматики и терминологии, то сегодня студенты, имея возможность путешествовать за границу и участвовать в межкультурной коммуникации посредством сети Интернет, осознают необходимость владения разговорным иностранным языком. В.М. Ростовцева справедливо замечает, что «если первоначально применительно к говорению выдвигались методические проблемы по развитию умений в монологической и диалогической речи, то затем акцент переключился на общение, что объясняется распространением компетентностного подхода в современном образовании» [2, с. 138]. И.Н. Табуева среди трудностей, возникающих при обучении иностранным языкам, указывает на отсутствие преемственности между школой и вузом, изначально разный уровень владения иностранным языком студентов, «отсутствие навыков самостоятельной работы со специализированной литературой и Интернет ресурсами», а также недостаточную техническую оснащенность аудиторий [3, с. 947].

В данном случае будет уместно привести и данные обратной связи с самими студентами по этому вопросу. По результатам анонимного анкетирования студентов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета больше половины из них (53%) отвечают положительно на вопрос «Как легко Вам дается изучение иностранного языка?» (см. Таблицу 1).

Таблица 1. – Результаты анонимного анкетирования студентов СПХФУ 2019 г. Оценка студентами собственной способности к изучению иностранного языка

Представленные варианты ответов	Ответы студентов на вопрос «Как легко Вам дается изучение иностранного языка?»	
Очень легко	19 (5,76%)	53%
Легко	42 (12,73%)	
Скорее легко	114 (34,55%)	
Скорее трудно	97 (29,39%)	47%
Трудно	41 (12,42%)	
Очень трудно	17 (5,15%)	

Наибольшее количество опрошенных студентов утверждают, что иностранный язык им дается «скорее легко»; именно такой вариант ответа выбрали чуть больше трети респондентов. Меньше трети студентов ответили «скорее трудно». Реже всего давали ответ «очень трудно» (5, 15%). Поскольку в анкетировании принимали участие студенты только 1 и 2 курсов, можно сделать вывод о том, что большая часть из них поступает в университет с достаточно уверенным навыком владения иностранным языком и желанием этот навык улучшать (см. Таблицу 2).

Таблица 2. – Результаты анонимного анкетирования студентов СПХФУ 2019 г. Желание улучшить знания по иностранному языку

ДА	НЕТ	Затрудняюсь ответить
294 (89,09%)	9 (2,73%)	27 (8,18%)

Так, подавляющее большинство опрошенных студентов ответили утвердительно на вопрос «Желаете ли Вы улучшить свои знания по иностранному языку?». Это может указывать на довольно высокий уровень их мотивации и заинтересованности в освоении предмета. Современные студенты хорошо осознают важность уверенного владения иностранным языком как для повседневных целей, так и в рамках своей будущей профессиональной деятельности (см. Таблицу 3).

Таблица 3. – Результаты анонимного анкетирования студентов СПХФУ 2017 г. Роль иностранного языка в повседневной жизни и профессиональной деятельности

Представленные варианты ответов	Ответы студентов 1 и 2 курсов фармацевтического факультета и факультета промышленной технологии лекарств
Как Вы думаете, пригодится ли Вам иностранный язык в повседневной жизни (общение, поездки и пр.)?	
ДА	410 (92,14 %)
НЕТ	9 (2,02 %)
Затрудняюсь ответить	26 (5,84 %)
Как Вы думаете, пригодится ли Вам иностранный язык в профессиональной деятельности?	
ДА	367 (82,47 %)
НЕТ	6 (1,35 %)
Затрудняюсь ответить	72 (16,18 %)

Подавляющее большинство (92,14%) опрошенных ответили утвердительно на вопрос «Как Вы думаете, пригодится ли Вам иностранный язык в повседневной жизни (общение, поездки и пр.)?». Чуть меньшее, но тоже весьма значительное количество студентов (82,47%) дали утвердительный ответ на вопрос о том, пригодится ли им иностранный язык в профессиональной деятельности. Это можно объяснить тем, что, обучаясь на начальных курсах, студенты часто еще не имеют представления о том, как сложится их карьера, что косвенно подтверждает значительное количество респондентов (16,18 %), затруднившихся с ответом.

В рамках анкетирования у студентов также была возможность высказаться о том, что в учебном процессе они хотели бы улучшить. Очень большое количество ответов делало акцент на изучение именно разговорного иностранного языка («все устраивает, но увеличить разговорную практику», «больше разговорной практики», «разговорные навыки», «больше разговорных занятий», «увеличить «разговорную» часть обучения» и т.п.). Многие указали на желание общаться с носителями иностранного языка в рамках учебного процесса, принимать участие в студенческом обмене и стажировках («наличие возможности общаться с языковыми носителями», «хотелось бы иметь больше практики с носителями иностранного языка», «выезд по обмену», «взаимодействие с иностранными студентами» и т.п.). В то же время работа с профессионально ориентированной лексикой многими понималась как положительный

момент, который респонденты считали полезным для себя («изучение лексики, связанной с профессией», «фармтекст с переводом и подобное», «развитие навыков владения иностранным языком в профессиональной сфере», «овладение полезной специализированной лексикой», «что курс английского очень приближен к реальным переводам и работе фарм. индустрии», «расширение словарного запаса, опыт в переводе химических текстов», «мы не только готовимся к сдаче экзамена, но и получаем возможность подготовиться к будущей работе» и т.п.).

Таким образом, на основании приведенных выше данных можно сделать вывод о том, что студенты первого и второго курсов СПХФУ имеют высокую мотивацию к изучению иностранного языка и демонстрируют желание совершенствовать посредством изучения иностранного языка свой профессиональный кругозор. Остается надеяться, что количество часов, отводимое на изучение иностранного языка, позволит удовлетворить перечисленные потребности студентов в процессе изучения дисциплины «иностранный язык».

ЛИТЕРАТУРА

1. Каменева, Н.А. Антропоцентрическая модель преподавания иностранных языков в неязыковом вузе // Universum: филология и искусствоведение. – 2014. – №3 (5). URL: http://7universum.com/ru/philology/archive/item/1122

2. Ростовцева, В.М. Профессионально ориентированный характер преподавания иностранного языка в современном неязыковом вузе как лингводидактическая проблема // Язык и культура. – 2010. – №4 (12). – С. 137-141.

3. Табуева, И. Н. Специфика преподавания иностранного языка в техническом вузе // Известия Самарского научного центра РАН. – 2012. – №2-4. – С. 947-950.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Аббасова З.Б. 456
Абдыкеримова С.Б. 81
Абзалова Н.А. 84
Абросимова О.Н. 346
Абышев А.З. 87
Агишева Э.Р. 4
Акамова А.В. 98
Аксентьев С.Б. 59
Алексеева Г.М. 200, 303, 342
Алексеева Л.Н. 101
Ананьева Е.П. 123, 244
Андреева П.В. 104
Антонова И.Б. 459
Ароян М.В. 140, 198
Арсениев Н.А. 11, 15, 63, 68

Б

Бадажкова В.Д. 264
Базанова Е.С. 386
Баймашев А.Ш. 4
Басевич А.В. 255, 420
Батаева Т.А. 107
Бачурина А.В. 110
Белокуров С.С. 115
Бельгова Л.Д. 463
Блануца О.В. 463
Блинова М.П. 466
Бобышева Т.В. 471
Бойкова И.В. 18, 244
Болотина Ю.Д. 112
Болотова В.Ц. 112, 115
Боровикова Н.А. 523
Бородина М.Е. 264
Буланова А.С. 123
Буланов М.Д. 119
Буракова М.А. 175

В

Васильева П.А. 126
Ватанская О.А. 221
Веренцова Л.Г. 434, 531
Волгушева А.О. 476
Володина С.О. 300
Володин В.В. 300
Воробьева С.А. 476, 480
Врубель Е.Т. 47
Вуль В.Ф. 130
Высоцкая А.А. 134

Г

Гаврилова А.В. 115
Гаврилов Л.А. 159
Гаипова Н.Н. 212
Галеева Ж.В. 137
Галочкина А.В. 87
Гасанов Т.Н. 140
Генералова Ю.Э. 200, 303, 342
Глазова Н.В. 119, 204, 240, 318
Глухов А.А. 554
Говди А.И. 412
Голубев А.Н. 143
Гордиенко А.И. 36
Гордова В.С. 484
Григорьев Л.Н. 434
Гундорина А.Д. 147
Гурина Н.С. 272
Гурина С.В. 409, 412
Гусев А.В. 149
Гусев К.А. 153

Д

Давыдов А.Т. 15
Дармина М.А. 155
Даурцева А.В. 314
Денисов М.А. 159

Дент Н.В. 463
Дмитриева И.Б. 409
Доломанжи А. 162
Доломанжи И. 166
Дурманова М.И. 170, 172
Дурнев М.А. 26

Е
Евстигнеева К.С. 175
Екшикеев Т.К. 155, 336, 488
Еникеева Р.А. 221
Ефимов Н.С. 26

Ж
Жалалова Н.К. 252
Жаркова А.И. 178
Жданова А.А. 11
Жидкова Ю.Ю. 221
Жумашова Г.Т. 182

З
Завершинская Н.А. 476, 480
Загвозкина А.С. 185
Загорулько Е.Ю. 188
Захарова Л.В. 314
Золотарева Н.Г. 191

И
Иванова М.С. 321
Ивкин Д.Ю. 29, 87, 307
Извеков Н.В. 194
Изранов В.А. 484
Ильина Т.Ю. 466
Ильинова Ю.Г. 230
Иртегова А.О. 198
Исмаилова М.Г. 84
Исмаилова П.Л. 84

К
Казанова А.Н. 200
Караваева А.В. 87
Караваева А.С. 188
Караваева Л.И. 204
Карева Н.Н. 209
Кариева Ё.С. 212
Каухова И.Е. 140, 198, 293
Кириллова Е.Н. 491
Кириллов А.С. 215, 218
Киселева Ю.В. 6
Киселев В.М. 6
Климкина Е.А. 221
Кожанова Е.А. 47
Кожанова К.К. 81
Колесник Д.А. 224
Колодязная В.А. 18, 215, 368
Колокольцева Е.Н. 42
Колотилова Н.В. 446
Комиссаров В.О. 227
Коников Д.Л. 230
Конончук В.В. 11, 15
Корнеева К.В. 233
Короткова О.И. 18
Косарева Д.Н. 339
Косякова Г.П. 22, 26
Котова Н.В. 149, 240, 261, 361, 364
Котова Н.И. 466
Кот Т.О. 36
Коцур Ю.М. 166, 236
Коцур Ю.М., 162
Краснова М.В. 29
Красовицкая И.А. 240, 361, 364
Криштанова Н.А. 147, 466
Круглова А.С. 244
Крыжановская В.С. 32
Крысько М.В. 248
Крючкова О.Н. 36
Кряклина А.А. 496
Ксенофонтова Г.В. 101
Куваева Е.В. 224
Кудашкина Н.В. 252
Кузнецов А.Г. 255

Кузьминых М.Р. 264
Куликов К.В. 257

Л
Ладэ А.С. 261
Лалаев Б.Ю. 264, 286, 446
Левашова А.Ю. 266
Лёгонькая А.Ю. 39
Легостева А.Б. 415
Лёзина А.В. 269, 387
Леонова Т.А. 98
Лизунов А.В. 22
Лисицкий Д.С. 463
Литвин А.А. 42
Литвина Е.А. 42
Лукашов Р.И. 272, 390
Лушникова Ю.О. 276
Лысенко Е.А. 44
Лютая А.А. 449

М
Майоров Е.И. 98
Максимцева Е.А. 500
Медведева Д.М. 47
Мелешенко Е.А. 279
Михайлова В.А. 22
Михайлова Н.В. 200, 531
Михайлова Н.И. 503
Михайлова Ю.В. 47
Мишкольц Е.П. 284
Молдавский А. 286
Молдавский А.Л. 446

Н
Назарова О.В. 289
Наркевич И.А. 47
Наркевич К.И. 406
Нгуен К.Б. 87
Нгуен Т.Ш. 293
Некрасова Д.А. 297
Некрасова Е.В. 300
Немятых О.Д. 98
Неронов А.В. 507
Неронова М.Ю. 507
Нечепуренко Е.В. 512
Низов А.А. 59
Никитина Т.Г. 200, 303, 342
Николашкин А.Н. 523
Никоноров В.В. 303
Новикова Е.К. 104, 107, 383
Новоселов О.Н. 535, 540
Ногаева У.В. 307
Носикова В.В. 311
Нуридуллаева К.Н. 212

О
Облучинская Е.Д. 314
Обухова И.А. 488
Оковитый С.В. 29
Омельянова А.П. 318
Орава А.М. 248
Орлова А.А. 325
Орлов А.С. 321

П
Павленко Н.И. 329
Павлюк Е.В. 333
Парамонов С.Г. 50
Пачков Л.А. 336
Пащенко М.А. 339
Перелыгин В.В. 50
Перцев В.А. 554, 558
Петроченко А.А. 342
Петручок Т.И. 191
Пивоварова Н.С. 284, 297, 346
Писецкая М.В. 307
Платонова И.А. 11, 15
Повыдыш М.Н. 98, 297, 325
Подушкин В.Ю. 466
Попов А.А. 554
Потапова А.Э. 269
Похвалёный В.Н. 348

Прасолова В.Н. 353
Проскурнина Д.А. 56
Пухакайнен Ю.А. 357
Пучкова И.С. 516
Пятиизбянцев Т.А. 361

Р
Радченко Е.Н. 59
Романова Д.А. 364
Романова М.А. 387
Русак А.В. 126

С
Савельева П.Д. 368
Сакипова З.Б. 81, 182, 491
Салий А.О. 371
Самбурская М.В. 153
Саушкина А.С. 159
Семакова Т.Л. 101
Сидорова И.С. 11
Сидоров К.О. 230
Симакова Е.К. 376, 441
Симонова А.Е. 4
Склярова Н.А. 50
Скоробогатова А.И. 379
Смехова И.Е. 126
Снежко К.М. 456
Снигирева Н.А. 387
Солнцев В.Н. 531
Соломенников А.В. 63, 68
Сопова М.В. 101
Сорокин В.В. 143, 293
Спирина Т.С. 520
Степанова Т.Н. 484
Стрелкова А.В. 383
Стрелова О.Ю. 224, 248
Стрельцова Р.М. 523
Стучаева А.А. 204
Суина И.О. 386

Т
Тананакина Т.П. 44
Тараканова М.Е. 526
Таубэ А.А. 266
Терентьева О.А. 153, 333
Тернинко И.И. 386, 387, 449
Теселкина А.Д. 390
Тихонова В.В. 398
Токарева П.В. 412
Топкова О.В. 218, 300, 353
Топоркова В.И. 386
Третьякова А.Е. 394
Трофимова Е.О. 401
Тугсбилэг У. 357
Тюкавин А.И. 15, 63, 68

У
Угольников В.В. 72
Умаров С.З. 329, 406, 430
Урясьев О.М. 500
Устенова Г.О. 491

Ф
Фатькин Ф.Ю. 531
Федорина Е.В. 321
Фиалко-Вагранов А.О. 535, 540, 543
Филошина И.О. 547, 551
Флисюк Е.В. 115, 162, 166, 236, 307, 379
Фомина Н.Н. 554, 558
Фридман И.А. 286
Фролова В.В. 409, 412

Х
Хасанова С.Р. 252
Химич Н.В. 36
Хренова П.П. 415
Христолюбова Т.П. 561

Ц
Цветков Н.А. 420

Ч
Чан Т.Д. 293
Чепига С.Р. 115
Черенкова Е.В. 424
Чернов Н.М. 227, 409, 427
Чернявская М.А. 74
Чистякова Е.Ю. 463
Чуднов А.А. 430

Ш
Шанова О.А. 434
Швецова В.Д. 209
Шебатин Р.В. 269
Шебитченко Т.С. 346
Шигарова Л.В. 110, 437
Шмелева А.О. 441
Штро А.А. 87
Шутов Р.В. 427

Ю
Юраков А.М. 286, 446
Юрова И.В. 449

Я
Яковлев И.П. 101, 123, 224, 227, 269, 427

B
Baga A.M. 77

K
Kadirov R.Sh. 454
Kromskiy S.V. 77

P
Pulatov M.D. 454

S
Sigareva L.P. 77

T
Tozhiboev M.M. 454

ПОЛНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ 4

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ** 4

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
Баймашев А.Ш., Агишева Э.Р., Симонова А.Е. 4

ИННОВАЦИИ В УПРАВЛЕНИИ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Киселев В.М., Киселева Ю.В. 6

ЗАВИСИМОСТЬ СУИЦИДАЛЬНОГО РИСКА ОТ МЕЖПОЛУШАРНОЙ СИММЕТРИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И УРОВНЕЙ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У ПОДРОСТКОВ
Кононучук В.В., Жданова А.А., Сидорова И.С., Платонова И.А., Арсениев Н.А. 11

ЗАВИСИМОСТЬ ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ ОТ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И УРОВНЕЙ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У ЮНОШЕЙ
Кононучук В.В., Платонова И.А., Арсениев Н.А., Давыдов А.Т., Тюкавин А.И. 15

ПЕСТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ НЕМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ
Короткова О.И., Бойкова И.В., Колодязная В.А. 18

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КРАМИЗОЛА ПРИ ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ ДИЕТЕ НА ТРИГЛИЦЕРИДЫ
Косякова Г.П., Лизунов А.В., Михайлова В.А. 22

РОЛЬ ОРЕКСИНА А SB-408124 И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В МЕХАНИЗМАХ ПОДКРЕПЛЕНИЯ
Косякова Г.П., Ефимов Н.С., Дурнев М.А. 26

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОПРЕВЕНЦИИ ЭМПАГЛИФЛОЗИНОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХСН
Краснова М.В., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. 29

СИСТЕМА ДОКУМЕНТАЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕ ВЕТЕРИНАРНЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Крыжановская В.С. 32

ЕСТЬ ЛИ МЕСТО ВОСПАЛЕНИЮ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ?
Крючкова О.Н., Кот Т.О., Гордиенко А.И., Химич Н.В. 36

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ СРЕДЫ, ОБОГАЩЁННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ, НА ИМПЛАНТАЦИЮ ЭМБРИОНОВ ПРИ ИХ КРИОПЕРЕНОСЕ В ПОЛОСТЬ МАТКИ
Лёгонькая А.Ю. 39

ШКАЛА PIPAS ДЛЯ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА
Литвин А.А., Колокольцева Е.Н., Литвина Е.А. 42

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ РАЗНЫХ СОЦИАЛЬНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ В АСПЕКТЕ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
Лысенко Е.А., Тананакина Т.П. 44

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В СЕГМЕНТЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
Наркевич И.А., Медведева Д.М., Михайлова Ю.В., Врубель Е.Т., Кожанова Е.А. 47

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ С МЕДИЦИНСКИМИ ОТХОДАМИ
Перелыгин В.В., Склярова Н.А., Парамонов С.Г. 50

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОГО НАСОСА
Проскурнина Д.А. 56

ОБЪЕМНАЯ КОМПРЕССИОННАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЯ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ И ДИЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СЕЛЕНОМ
Радченко Е.Н., Аксентьев С.Б., Низов А.А. 59

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ
УВЕЛИЧЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В ПЛАЗМЕ
НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ
Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. 63

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ
РЕАКЦИИ ИММУНИТЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ЭКСПЕРТНО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. 68

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ
И УСТОЙЧИВОЕ РАЗВИТИЕ ТЕРРИТОРИЙ И НАСЕЛЕНИЯ
Угольников В.В. 72

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОФЛАВОНОВ
КРАСНОГО КЛЕВЕРА В КОРРЕКЦИИ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
Чернявская М.А. 74

BIOMEDICAL CELL PRODUCTS
FOR HUMAN GLOMETULONEPHRITIS THERAPY
Sigareva L.P., Baga A.M., Kromskiy S.V. 77

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИИ В ФАРМАЦИИ** 81

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
ЭКСТРАКТОВ BERBERIS
Абдыкеримова С.Б., Сакипова З.Б., Кожанова К.К. 81

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА,
КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ
И НАСТОЙКИ SCUTELLARIA ISCANDERI L.
Абзалова Н.А., Исмаилова П.Л., Исмаилова М.Г. 84

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДА-КУМАРИНА
Абышев А.З., Нгуен К.Б., Ивкин Д.Ю.,
Штро А.А., Караваева А.В., Галочкина А.В. 87

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОГО РЫНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Акамова А.В., Немятых О.Д., Повыдыш М.Н., Леонова Т.А., Майоров Е.И. 98

1,2,4-ТРИАЗОЛЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ
Алексеева Л.Н., Яковлев И.П., Семакова Т.Л., Ксенофонтова Г.В., Сопова М.В. 101

ВЫДЕЛЕНИЕ ТВЕРДЫХ ГЛИЦЕРИДОВ ИЗ ПЛОДОВ ФЕНХЕЛЯ
Андреева П.В., Новикова Е.К. 104

СОРБЕНТ ИЗ СКОРЛУПЫ КОРОЛЕВСКОГО ОРЕХА
Батаева Т.А., Новикова Е.К. 107

ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ В РАМКАХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА
Бачурина А.В., Шигарова Л.В. 110

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА ФУМАРАТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ПРИ КУРСОВОМ ПРИМЕНЕНИИ В ТЕСТЕ ЧЕЛНОЧНОГО ПЛАВАНИЯ
Болотина Ю.Д., Болотова В.Ц. 112

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM L. НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ
Болотова В.Ц., Белокуров С.С., Гаврилова А.В., Чепига С.Р., Флисюк Е.В. 115

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU
Буланов М.Д., Глазова Н.В. 119

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
Буланова А.С., Ананьева Е.П., Яковлев И.П. 123

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИИ ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЕЙ
Васильева П.А., Смехова И.Е., Русак А.В. 126

СИСТЕМА «ФАРМАКОНАДЗОР» КАК ОСНОВНОЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ АНАЛИЗА БЕЗОПАСНОТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Вуль В.Ф. 130

АДАПТАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ К КОНКРЕТНЫМ УСЛОВИЯМ РАЗРАБОТКИ ТВЁРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ РУКОВОДСТВ ICH
Высоцкая А.А. 134

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ
Галеева Ж.В. 137

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ВЫДЕЛЕНИЯ КУМАРИНОВ ИЗ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ
Гасанов Т.Н., Ароян М.В., Каухова И.Е. 140

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ
Голубев А.Н., Сорокин В.В. 143

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПАСТИЛКИ: ПОНЯТИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
Гундорина А.Д., Криштанова Н.А. 147

ВЫДЕЛЕНИЕ МАКРОЛИДНОГО АНТИБИОТИКА ИМБРИЦИНА ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ STREPTOMYCES IMBRICATUS
Гусев А.В., Котова Н.В. 149

ТРЕХМЕРНАЯ ПЕЧАТЬ КАК СПОСОБ СОЗДАНИЯ МНОГОСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК
Гусев К.А., Самбурская М.В., Терентьева О.А. 153

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К БИЗНЕС-ПЛАНИРОВАНИЮ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
Дармина М.А., Екшикеев Т.К. 155

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТАБЛЕТОК «ВИНПОТРОПИЛ»
МЕТОДОМ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
И ПРОИЗВОДНОЙ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ
Денисов М.А., Саушкина А.С., Гаврилов Л.А. 159

ПРИМЕНЕНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ
ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ
И МОДИФИКАЦИИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ТАБЛЕТОК
Доломанжи А., Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. 162

ПОЛИМЕРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
Доломанжи И., Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. 166

ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН:
НОВЫЕ ТРЕБОВАНИЯ В РЕГУЛИРОВАНИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПРОБЛЕМЫ.
ПРЕДЛОЖЕНИЯ АССОЦИАЦИИ ДЛЯ ИХ РЕШЕНИЯ
Дурманова М.И. 170

РОЛЬ АССОЦИАЦИИ ПРИ ВНЕДРЕНИИ НАДЛЕЖАЩИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРАКТИК В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Дурманова М.И. 172

БАЛЬЗАМЫ-ОПОЛАСКИВАТЕЛИ
С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА
Евстигнеева К.С., Буракова М.А. 175

АНАЛИЗ ПРОЦЕДУР ФОРМИРОВАНИЯ ЗАПИСЕЙ
ПО ПРОИЗВОДСТВУ В ДОСЬЕ
НА СЕРИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Жаркова А.И. 178

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК
С ЭКСТРАКТОМ РЕВЕНЯ СЕРДЦЕВИДНОГО
(RHEUM CORDATUM LOSINSK.), ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ
Жумашова Г.Т., Сакипова З.Б. 182

ОБОРУДОВАНИЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ:
ОТ ПРОЕКТИРОВАНИЯ ДО ВАЛИДАЦИИ
Загвозкина А.С. 185

ВЫБОР И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА
ГЕЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО «ЦЕТИДЕНТ»
Загорулько Е.Ю., Караваева А.С. 188

ХРАНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В ОПТОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ:
ВАЛИДАЦИЯ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ
Золотарева Н.Г., Петручок Т.И. 191

АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ
НА РЫНКЕ БАЗИСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДРУГИХ ФОРМ ДЕМЕНЦИИ В РОССИИ
Извеков Н.В. 194

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ТЕХНОЛОГИИ
ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
Иртегова А.О., Ароян М.В., Каухова И.Е. 198

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОСТАДИЙНОГО КОНТРОЛЯ СОСТАВА
ОТХОДОВ В СИНТЕЗЕ ИЗОНИАЗИДА
МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
Казанова А.Н., Никитина Т.Г., Михайлова Н.В.,
Генералова Ю.Э., Алексеева Г.М. 200

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ
И ОЧИСТКИ КОМПЛЕКСА ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ
ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ
Караваева Л.И., Стучаева А.А., Глазова Н.В. 204

СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ АПТЕЧНОГО БИЗНЕСА
КАК КОНКУРЕНТНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО
Карева Н.Н., Швецова В.Д. 209

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ
СУХОГО ЭКСТРАКТА КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА
Кариева Ё.С., Гаипова Н.Н., Нуридуллаева К.Н. 212

ВЛИЯНИЕ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ НА КАЧЕСТВО ГОТОВОГО ПРОДУКТА ДРОЖЖЕВЫХ ПРОИЗВОДСТВ
Кириллов А.С., Колодязная В.А. 215

СПЕЦИФИКАЦИЯ ТРЕБОВАНИЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ КАК ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ВАЛИДАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА
Кириллов А.С., Топкова О.В. 218

ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ОДНА ИЗ ЗАДАЧ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ
Климкина Е.А., Жидкова Ю.Ю., Еникеева Р.А., Ватанская О.А. 221

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 5-ЗАМЕЩЁННЫХ-4-ГИДРОКСИ-1,2-ДИАРИЛПИРИМИДИН-6-ОНОВ
Колесник Д.А., Куваева Е.В., Яковлев И.П., Стрелова О.Ю. 224

СИНТЕЗ НОВЫХ 5-ГИДРОКСИПИРАНО[2,3-D][1,3]ОКСАЗИН-4,7-ДИОНОВ
Комиссаров В.О., Чернов Н.М., Яковлев И.П. 227

ТРАНСФЕР ТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ: ПРОБЛЕМЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ
Коников Д.Л., Сидоров К.О., Ильинова Ю.Г. 230

ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ НА ОРГАНИЗАЦИЮ РИСК-МЕНЕДЖМЕНТА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ
Корнеева К.В. 233

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ТАБЛЕТОК
Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. 236

ПОЛУЧЕНИЕ СТАНДАРТА ЭНДОТОКСИНА МЕТОДОМ ГЛУБИННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ PSEUDOMONAS PUTIDA И СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ ОЧИСТКИ НАТИВНОГО РАСТВОРА
Красовицкая И.А., Глазова Н.В., Котова Н.В. 240

ВЫДЕЛЕНИЕ ЭКСТРАКТА БИОМАССЫ С АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ШТАММА STREPTOMYCES CREMEUS 0729
Круглова А.С., Бойкова И.В., Ананьева Е.П. 244

ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ВОЛОСАХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
Крысько М.В., Орава А.М., Стрелова О.Ю. 248

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ В ПОБЕГАХ БОЯРЫШНИКА АЛМА-АТИНСКОГО
Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р., Жалалова Н.К. 252

ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ФИТОСУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ
Кузнецов А.Г., Басевич А.В. 255

ИНВЕСТИЦИОННАЯ ПРИВЛЕКАТЕЛЬНОСТЬ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
Куликов К.В. 257

ИСТОЧНИКИ ГИАЛУРОНИДАЗЫ И ПРЕПАРАТЫ НА ЕЁ ОСНОВЕ
Ладэ А.С., Котова Н.В. 261

СИНТЕЗ НОВЫХ 3-АРИЛ-1,4,2-ДИОКСАЗИН-5,6-ДИОНОВ
Лалаев Б.Ю., Кузьминых М.Р., Бадажкова В.Д., Бородина М.Е. 264

ПЕРЕХОД РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОТ НАЦИОНАЛЬНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К НАДНАЦИОНАЛЬНЫМ ТРЕБОВАНИЯМ ЕАЭС
Левашова А.Ю., Таубэ А.А. 266

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА 6-ОКСО-1-ФЕНИЛ-2-(ФЕНИЛАМИНО)-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-4-ОЛЯТА НАТРИЯ КАК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ
Лёзина А.В., Шебатин Р.В., Потапова А.Э., Яковлев И.П. 269

ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ НА ОСНОВЕ НАТИВНОЙ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ОБРАБОТАННОЙ ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО
Лукашов Р.И., Гурина Н.С. 272

ВКЛАД СТАРТАПОВ В ИННОВАЦИОННОЕ РАЗВИТИЕ МИРОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Лушникова Ю.О. 276

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Мелешенко Е.А. 279

ГИДРОЛАТЫ: ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ
Мишкольц Е.П., Пивоварова Н.С. 284

ИЗУЧЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ХЛОРИРОВАНИЯ В СИНТЕЗЕ БЕНДАМУСТИНА ГИДРОХЛОРИДА В ПРОТОЧНОМ МИКРОРЕАКТОРЕ
Молдавский А., Юраков А.М., Лалаев Б.Ю., Фридман И.А. 286

ОЦЕНКА ВНЕДРЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ «БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА» НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ
Назарова О.В. 289

КЛЕВЕР ЛУГОВОЙ (TRIFOLIUM PRATENSE L.) – ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ НА ЕГО ОСНОВЕ СРЕДСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ
Нгуен Т.Ш., Каухова И.Е., Сорокин В.В., Чан Т.Д. 293

ПОЛУЧЕНИЕ ПОСАДОЧНОГО МАТЕРИАЛА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ МЕТОДАМИ МИКРОКЛОНАЛЬНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ
Некрасова Д.А., Пивоварова Н.С., Повыдыш М.Н. 297

ПОЛУЧЕНИЕ КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ VITEX AGNUS-CASTUS – ПРОДУЦЕНТА ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ
Некрасова Е.В., Володина С.О., Топкова О.В., Володин В.В. 300

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИДРОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В ЛРС МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
Никитина Т.Г., Никоноров В.В., Генералова Ю.Э., Алексеева Г.М. 303

ВЫБОР И АПРОБАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АЛОПЕЦИИ
Ногаева У.В., Ивкин Д.Ю., Флисюк Е.В., Писецкая М.В. 307

АНАЛИЗ РИСКОВ, ОЦЕНИВАЕМЫХ РОССИЙСКИМИ
И ЗАРУБЕЖНЫМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ КОМПАНИЯМИ
Носикова В.В. 311

ТЕХНОЛОГИЯ, ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ
И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ ВОДОРОСЛЕЙ
НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ГЛУБОКИХ
ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ
Облучинская Е.Д., Даурцева А.В., Захарова Л.В. 314

АНАЛИЗ РЫНКА ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ФЕРМЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Омельянова А.П., Глазова Н.В. 318

ФАКТОРЫ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
Орлов А.С., Иванова М.С., Федорина Е.В. 321

АНАЛИЗ СОСТАВА ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
ТРАВЫ ГРАВИЛАТА РЕЧНОГО (GEUM RIVALE L.)
Орлова А.А., Повыдыш М.Н. 325

АПТЕЧКИ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ НА РОССИЙСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
Павленко Н.И., Умаров С.З. 329

ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ КАК СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ
БИОДОСТУПНОСТИ ТРУДНО РАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
Павлюк Е.В., Терентьева О.А. 333

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО АДАПТАЦИИ
СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ПЕРЕВОЗОК
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АВТОМОБИЛЬНЫМ ТРАНСПОРТОМ
К КОНКРЕТНЫМ УСЛОВИЯМ ПРОИЗВОДСТВА НА ОСНОВЕ
МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ
Пачков Л.А., Екшикеев Т.К. 336

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТКА О-ФЕНИЛЕНДИАМИНА НА РЕАКЦИЮ
С КАРБОКСИМЕТИЛДЕКСТРАНОМ
Пащенко М.А., Косарева Д.Н. 339

АНАЛИЗ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ РИБОФЛАВИНА МЕТОДОМ МИЦЕЛЯРНОЙ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
Петроченко А.А., Алексеева Г.М., Никитина Т.Г., Генералова Ю.Э. 342

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ ЖЕНЬШЕНЯ НАСТОЯЩЕГО
Пивоварова Н.С., Шебитченко Т.С., Абросимова О.Н. 346

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СУБЪЕКТОВ НАЦИОНАЛЬНОГО ФАРМРЫНКА В СФЕРЕ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Похвалёный В.Н. 348

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА БИОСИНТЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МИКРОМИЦЕТА ASPERGILLUS ORYZAE
Прасолова В.Н., Топкова О.В. 353

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОШИБКИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ И ОТПУСКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Пухакайнен Ю.А., Тугсбилэг У. 357

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА СОРБЦИИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ
Пятиизбянцев Т.А., Красовицкая И.А., Котова Н.В. 361

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ
Романова Д.А., Красовицкая И.А., Котова Н.В. 364

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НОВОГО ПРОДУЦЕНТА ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ
Савельева П.Д., Колодязная В.А. 368

ПОДГОТОВКА ПРОВЕДЕНИЯ САМОИНСПЕКЦИИ В РАМКАХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ
Салий А.О. 371

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ РЕКЛАМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Симакова Е.К. 376

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОНОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ
Скоробогатова А.И., Флисюк Е.В. 379

ОБЗОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, В СОСТАВ КОТОРЫХ ВХОДИТ ИНУЛИН
Стрелкова А.В., Новикова Е.К. 383

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО
Тернинко И.И., Суина И.О.,, Топоркова В.И., Базанова Е.С. 386

О СОСТОЯНИИ ИЗУЧЕНИЯ ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ И РОДИОЛЫ ЧЕТЫРЕХЛЕПЕСТНОЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Тернинко И.И., Лёзина А.В., Снигирева Н.А., Романова М.А. 387

ВЛИЯНИЕ ОБЕЗЖИРИВАНИЯ КОРНЕЙ РЕПЕЙНИКА ВОЙЛОЧНОГО НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЕНОЛЬНЫХ КИСЛОТ
Теселкина А.Д., Лукашов Р.И. 390

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ ЗА СЧЕТ ВНЕДРЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОГО РИСК-МЕНЕДЖМЕНТА
Третьякова А.Е. 394

ОБЗОР ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА СПЕКТРЫ, ПОЛУЧАЕМЫЕ ПРИ ПОМОЩИ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
Тихонова В.В. 398

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ЗАКЛЮЧЕННЫХ ОФСЕТНЫХ КОНТРАКТОВ НА КОНКУРЕНТНУЮ СИТУАЦИЮ В СЕГМЕНТЕ ГОСЗАКУПОК
Трофимова Е.О. 401

КОЭФФИЦИЕНТ ВЫХОДНОГО ДНЯ И ЕГО ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОСЕТИТЕЛЬСКОГО ТРАФИКА
Умаров С.З., Наркевич К.И. 406

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ
5-БРОМ-7-ХЛОР-4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА,
ИНКАПСУЛИРОВАННОГО В ЛИПОСОМЫ
Фролова В.В., Дмитриева И.Б., Гурина С.В., Чернов Н.М. 409

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ И ГРИБОВ
К НОВЫМ ПРОИЗВОДНЫМ 1,2,3-ТРИАЗОЛА
Фролова В.В., Гурина С.В., Токарева П.В., Говди А.И. 412

СУХОЙ ЭКСТРАКТ ЧАГИ, ГИНКГО БИЛОБА
И ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ – НОВАЯ ФИТОСУБСТАНЦИЯ
В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЕЗНЕЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ
Хренова П.П., Легостева А.Б. 415

РАЗРАБОТКА ПРОЦЕДУР АТТЕСТАЦИИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ
В ОСНАЩЕННОМ СОСТОЯНИИ ДЛЯ КЛАССОВ ЧИСТОТЫ D И C,
С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ НАССР
Цветков Н.А., Басевич А.В. 420

АНАЛИЗ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ
ВНУТРЕННИХ АУДИТОВ АО «ВЕРТЕКС»
Черенкова Е.В. 424

СИНТЕЗ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА
ПРОИЗВОДНЫХ 2-(5H-ХРОМЕНО[5,3-D]ПИРИМИДИН-5-ИЛ)
УКСУСНЫХ КИСЛОТ
Чернов Н.М., Шутов Р.В., Яковлев И.П. 427

ИНТЕРНЕТ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЕТЕЙЛА
Чуднов А.А., Умаров С.З. 430

ВЫБОР УРАВНЕНИЯ ДЛЯ РАСЧЁТА РАВНОВЕСНОЙ АДСОРБЦИИ
АНТИБИОТИКОВ ИЗ РАЗБАВЛЕННЫХ
ВОДНЫХ РАСТВОРОВ НА АКТИВНЫХ УГЛЯХ
Шанова О.А., Веренцова Л.Г., Григорьев Л.Н. 434

ВНУТРЕННИЕ АУДИТЫ СИСТЕМ КАЧЕСТВА КАК ИНСТРУМЕНТ
ПРОВЕРКИ СООТВЕТСТВИЯ ТРЕБОВАНИЯМ
НАДЛЕЖАЩИХ ПРАКТИК
Шигарова Л.В. 437

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ АТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ
Шмелева А.О., Симакова Е.К. 441

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ СТАДИИ СИНТЕЗА БЕНДАМУСТИНА ГИДРОХЛОРИДА В ПРОТОЧНОМ МИКРОРЕАКТОРЕ
Юраков А.М., Молдавский А.Л., Лалаев Б.Ю., Колотилова Н.В. 446

ОЦЕНКА СПРОСА НА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ И ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГУЛИРОВАНИЯ ИХ ОБОРОТА
Юрова И.В., Лютая А.А., Тернинко И.И. 449

FLAVONOIDS FAMILY «FABACEA»
Tozhiboev M.M., Kadirov R.Sh., Pulatov M.D. 454

СЕКЦИЯ: **ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ** 456

РАЗВИТИЕ УСТНОЙ РЕЧИ НА МАТЕРИАЛЕ ТЕКСТОВ КУЛЬТУРОВЕДЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА У ИНОСТРАННЫХ УЧАЩИХСЯ
Аббасова З.Б., Снежко К.М. 456

КАДРОВАЯ ПОЛИТИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
Антонова И.Б. 459

ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ТЕХНИКУМЕ ФГБОУ ВО СПХФУ МИНЗДРАВА РОССИИ
Бельгова Л.Д., Блануца О.В., Дент Н.В., Лисицкий Д.С., Чистякова Е.Ю. 463

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ КАК ОСНОВА В ПОДГОТОВКЕ ПРОВИЗОРА-АНАЛИТИКА
Блинова М.П., Ильина Т.Ю., Котова Н.И., Криштанова Н.А., Подушкин В.Ю. 466

АКТУАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АУДИОВИЗУАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ
Бобышева Т.В. 471

ДЕБАТЫ, КАК ОДИН ИЗ МЕТОДОВ ИНТЕРАКТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
Волгушева А.О., Воробьева С.А., Завершинская Н.А. 476

ПРОБЛЕМА ФОРМИРОВАНИЯ УНИВЕРСАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ В ХОДЕ ИЗУЧЕНИЯ ФИЛОСОФИИ
Воробьева С.А., Завершинская Н.А. 480

СИСТЕМНЫЕ ИННОВАЦИИ В ПРЕПОДАВАНИИ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ДИСЦИПЛИН В МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ БАЛТИЙСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ ИММАНУИЛА КАНТА
Гордова В.С., Степанова Т.Н., Изранов В.А. 484

СЕТЕВАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НАУЧНОЙ РАБОТЫ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ-ИССЛЕДОВАТЕЛЯ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ ВУЗА
Екшикеев Т.К., Обухова И.А. 488

ДВОЙНЫЕ ДИПЛОМЫ КАК МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО ВУЗОВ-ПАРТНЕРОВ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ
Кириллова Е.Н., Сакипова З.Б., Устенова Г.О. 491

ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ПРИКЛАДНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА КАК МЕТОД ФОРМИРОВАНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ СТУДЕНТОВ
Кряклина А.А. 496

ИННОВАЦИИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ РЯЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА
Максимцева Е.А., Урясьев О.М. 500

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ШТАТНОЙ ЧИСЛЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ КАК ЭЛЕМЕНТ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ АПТЕКИ
Михайлова Н.И. 503

ЦИФРОВЫЕ КОММУНИКАЦИИ, СОЦИАЛЬНЫЙ СЕРФИНГ И СОВРЕМЕННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ
Неронов А.В., Неронова М.Ю. 507

ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ
Нечепуренко Е.В. 512

ПРЕПОДАВАНИЕ СОЦИАЛЬНО-ГУМАНИТАРНЫХ ДИСЦИПЛИН КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ У СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВУЗОВ
Пучкова И.С. 516

ПРИМЕНЕНИЕ 3D-ПЕЧАТИ КАК СРЕДСТВА ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ УЧЕБНЫХ ДИСЦИПЛИН (НА ПРИМЕРЕ ДИСЦИПЛИНЫ «АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА»)
Спирина Т.С. 520

ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ПОДГОТОВКЕ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ РЯЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
Стрельцова Р.М., Николашкин А.Н., Боровикова Н.А. 523

ДВИГАТЕЛЬНЫЙ РЕЖИМ СТУДЕНТОВ
Тараканова М.Е. 526

САМООЦЕНКА ЗНАНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА
Фатькин Ф.Ю., Солнцев В.Н., Веренцова Л.Г., Михайлова Н.В. 531

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА КАК ОДНА ИЗ ФОРМ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ
Фиалко-Вагранов А.О., Новоселов О.Н. 535

СПОРТИВНЫЕ ТРЕНАЖЕРЫ – ОДНА ИЗ ФОРМ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ
Фиалко-Вагранов А.О., Новоселов О.Н. 540

ИННОВАЦИИ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВИДАХ СПОРТА
Фиалко-Вагранов А.О. 543

ВИДЕОЗАПИСИ КОНКУРСА PATIENT COUNSELLING COMPETITION КАК ИСТОЧНИК МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОММУНИКАТИВНЫХ НАВЫКОВ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
Филошина И.О. 547

СОДЕРЖАНИЕ ПОНЯТИЯ COMMUNICATION
В ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ДИСКУРСЕ
Филошина И.О. 551

СТУДЕНЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАК ИНСТРУМЕНТ
АКТИВИЗАЦИИ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА
Фомина Н.Н., Перцев В.А., Попов А.А., Глухов А.А. 554

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ КАК ОСНОВА
ФОРМИРОВАНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ
Фомина Н.Н., Перцев В.А. 558

АКТУАЛЬНОСТЬ ПОДХОДОВ К ИЗУЧЕНИЮ
ИНОСТРАННОГО ЯЗЫКА В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ВУЗЕ
Христолюбова Т.П. 561

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 566



e-mail: conference@pharminnotech.com