ISSN 0367-3014

Издается с 1952 года

ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

www.rusvrach.ru

FARMATSIYA

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

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

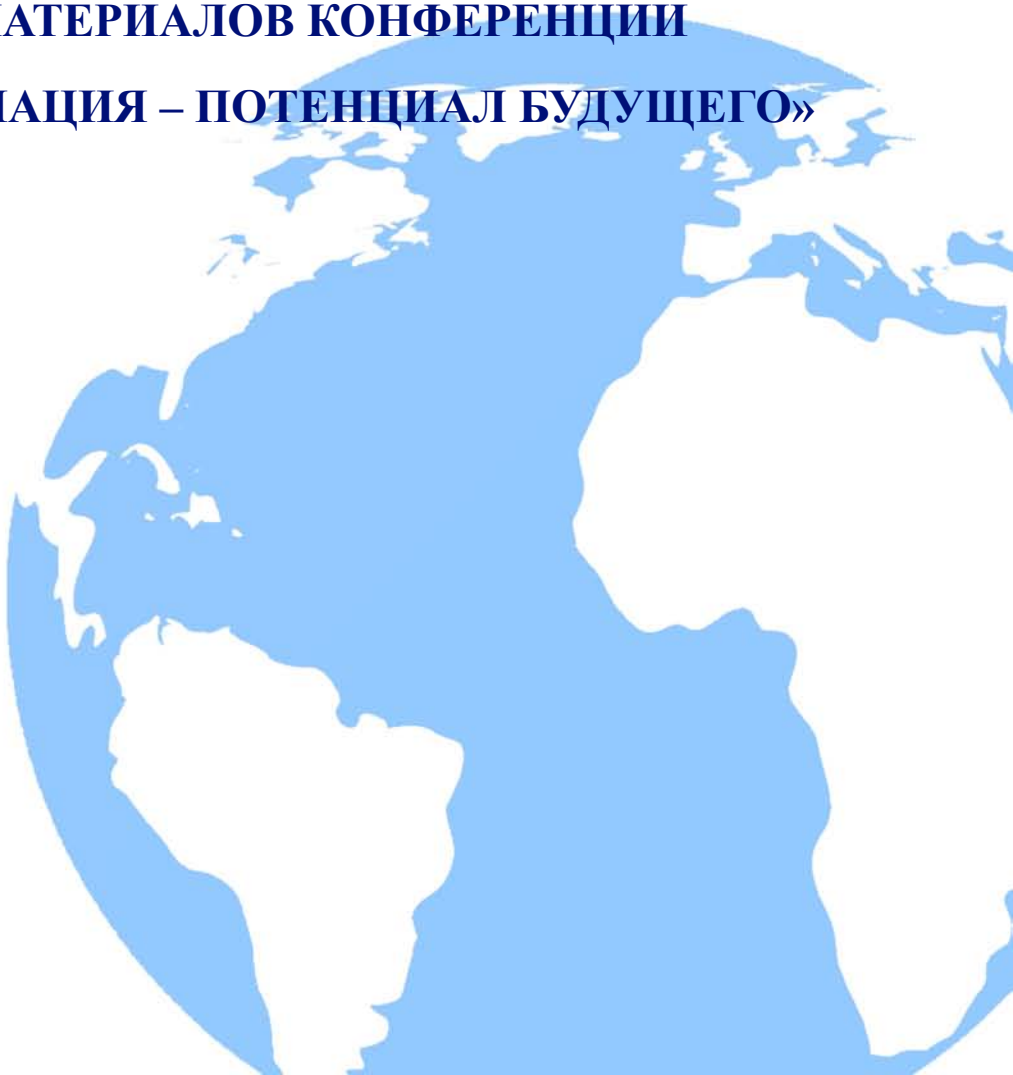
СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

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

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

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ

«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»



УДК 615.15+661.12
С11

С11 **Сборник материалов** X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2020 г. – Санкт-Петербург : Изд-во СПХФУ, 2020. – 860 с.

Сборник содержит статьи студентов, аспирантов, соискателей, стажеров-исследователей, молодых ученых ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России и других фармацевтических, медицинских технических вузов Российской Федерации и ряда других государств, представленные на X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», 2020 г.

УДК 615.15+661.12

© Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ПРИВЕТСТВИЯ 4
СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ 19
ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 831
ОГЛАВЛЕНИЕ 836

CONTENTS

OFFICIAL GREETINGS 4
CONFERENCE ARTICLE 19
NOMINAL INDEX 831
CONTENTS 836

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ

CONFERENCE ARTICLE

СЕКЦИЯ 1. ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИНТЕЗА 3-ЗАМЕЩЕННЫХ-1,4,2-ДИОКСАЗИН-5,6-ДИОНОВ

Бадажкова В.Д., магистрант 2 года обучения
Руководители: **Лалаев Б.Ю.,** к.х.н., заведующий кафедрой ХТЛВ, доцент, СПХФУ;
J. E. Lönnqvist, Ph.D., Laboratory of Organic Chemistry, Abo Academy University (Turku, Finland)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: badazhkova96@mail.ru

Разработана методика получения 3-замещенных-1,4,2-диоксазин-5,6-дионов из соответствующих гидроксамовых кислот и оксалилхлорида, при помощи различных методов подтверждена структура полученных соединений, установлены оптимальные условия для проведения синтеза.

Ключевые слова: *1,4,2-диоксазины, гидроксамовые кислоты, циклоприсоединение.*

Введение

Диоксазины являются обширной группой соединений, включающих в себя 1,4,2-диоксазольный цикл, и обладающих оптимальной с точки зрения проявления биологической активности химической структурой.

В ходе исследований у замещенных диоксазинов была обнаружена активность по отношению к вирусу иммунитета человека (ВИЧ). Целый ряд соединений, полученных на основе карбамоилтетрагидро-1,4,2-диоксазина, был заложен в основу антиретровирусных препаратов [1].

Также исследования, проведенные фармацевтической компанией Hoffmann-La-Roche, показали, что внедрение оксадиазольного фрагмента в первоначально исследуемую молекулу циклотиалидина приводит к появлению у исследуемого вещества антимикробной активности по отношению к грамположительным бактериям [2].

Одним из способов получения 3-фенил-1,4,2-диоксазин-5,6-дионов, отличающимся простой и мягкостью условий, является циклизация бензгидроксамовой кислоты с оксалилхлоридом – дихлорангидридом щавелевой кислоты, однако практический выход конечного продукта составляет не более 30%. Более того, в ходе реакции образуются побочные продукты, что существенно затрудняет выделение и очистку конечного продукта [3].

Таким образом, в связи с отсутствием актуальных литературных данных, реакции циклизации гидроксамовых кислот с оксалилхлоридом представляют интерес для изучения.

Экспериментальная часть

Синтез 3-фенил-1,4,2-диоксазин-5,6-диона

В круглодонную колбу поместили бензгидроксамовую кислоту (0,9 ммоль), 6,5 мл этилового эфира и оксалилхлорид (7,4 ммоль), и кипятили реакционную в течение 40 минут в атмосфере аргона. После этого реакционную массу отфильтровали, растворитель отогнали под вакуумом. Полученные кристаллы сушили под вакуумом в течение 3х часов при остаточном давлении 1,5 мбар. Конечный продукт представлял собой белые игольчатые кристаллы. Выход продукта составил 34%. Схема синтеза приведена на схеме 1.

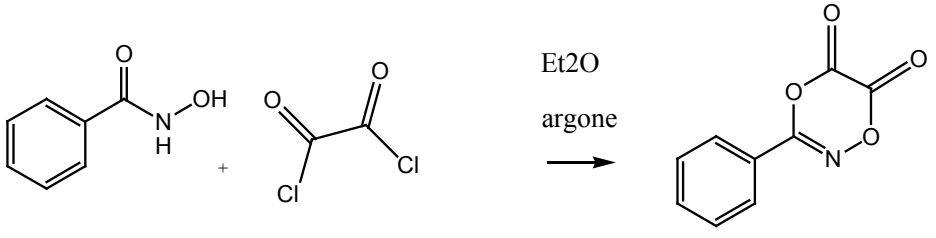


Схема 1. Синтез 3-фенил-1,4,2-диоксазин-5,6-диона

Оптимизация методики синтеза 3-фенил-1,4,2-диоксазин-5,6-диона

Для изучения влияния различных факторов на выход конечного продукта, были проведены синтезы с изменением исходных параметров реакции, приведенных в таблице 1.

Конечный продукт реакции малорастворим в неполярных органических растворителях (50 мл этилацетата на 1 г вещества) и гидролизуется в полярных растворителях и в присутствии воды, что существенно затрудняет процесс очистки продукта от примесей.

Таблица 1

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАКЦИЙ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА

Растворитель	Время реакции	Кратность избытка оксалилхлорида	Выход	Примеси в продукте
Этиловый эфир	40 мин	5	34%	++
Толуол	40 мин	5	20%	++
1,4-диоксан	-	5	-	-
Нет	5 мин	20	28%	+
Нет	60 мин	10	50%	-
Этилацетат	60 мин	6	50%	-

Оксалилхлорид при добавлении к 1,4-диоксану вступал с растворителем в реакцию.

Таким образом, наиболее оптимальными условиями для реакции являются отсутствие дополнительного растворителя, десятикратный избыток оксалилхлорида и кипячение в течение 60 минут. При охлаждении реакционной массы 3-фенил-1,4,2-диоксазин-5,6-дион кристаллизовался и был отфильтрован. Строение продукта, полученного в ходе данной реакции, было доказано при помощи современных физико-химических методов: ^{1}H (рис. 1) и ^{13}C (рис. 2) ЯМР спектроскопии и элементного анализа (таблица 2).

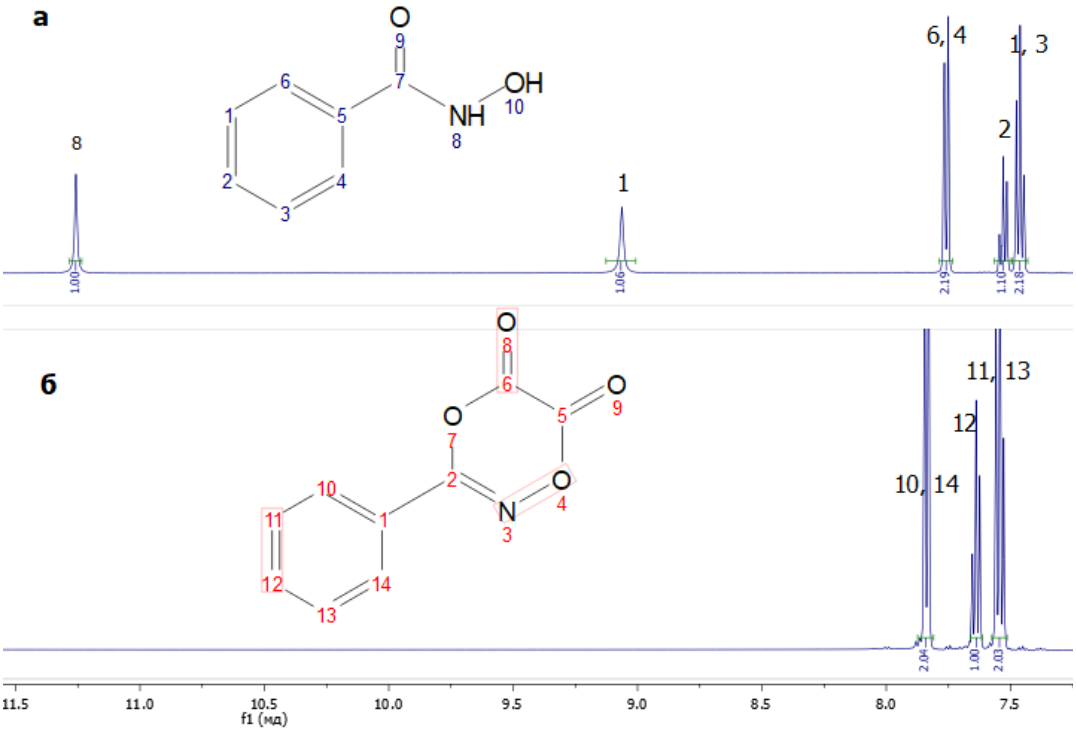


Рис. 1. ^{1}H ЯМР спектры исходной бензгидроксамовой кислоты (а) и конечного 1,4,2-диоксазина (б)

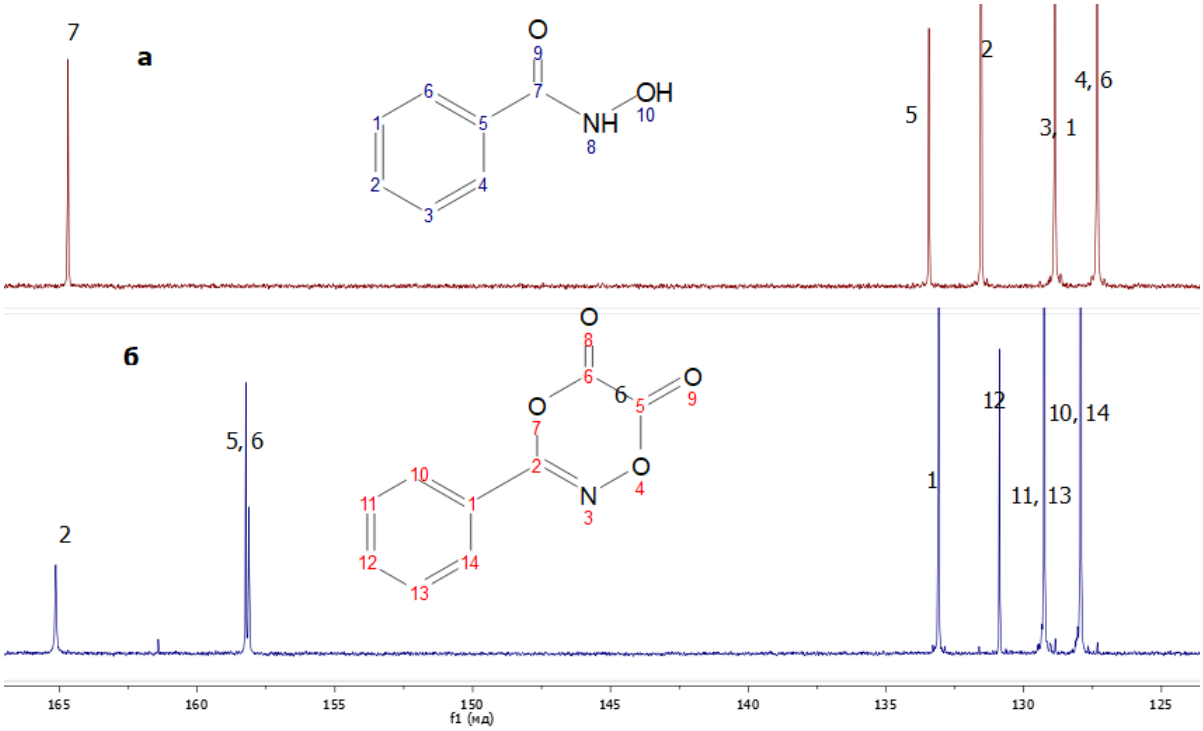


Рис. 2. ^{13}C ЯМР спектры исходной бензгидроксамовой кислоты (а) и конечного 1,4,2-диоксазина (б)

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА 3-ФЕНИЛ-1,4,2-ДИОКСАЗИН-5,6-ДИОНА

	C, %	H, %	N, %
Расчетные	56,55	2,64	7,33
Фактические	55,87	2,70	7,11

Полученные фактические результаты элементного анализа соответствуют расчетным данным.

Выводы

В данной работе была усовершенствована методика получения 3-фенил-1,4,2-диоксазин-5,6-диона путем циклизации бензгидроксамовой кислоты с оксалилхлоридом. Структура продукта реакции – 3-фенил-1,4,2-диоксазин-5,6-диона, была подтверждена с помощью ЯМР спектроскопии и элементного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. El H. M. et al. Synthesis of carbamoyl tetrahydro 1, 4, 2-dioxazines and evaluation of their activity against human immunodeficiency virus //Annales pharmaceutiques francaises. – 2000. – Т. 58. – №. 3. – С. 180-186.
2. Urgen Geiwiz J. et al. Mono-and bicyclic DNA gyrase inhibitors : пат. 5589473 США. – 1996.
3. Burk Jr E. H., Carlos D. D. Cyclic nitrile oxalate compounds : пат. 3658805 США. – 1972.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF SYNTHESIS OF 3-SUBSTITUTED-1,4,2-DIOXASIN-5,6-DIONES

Badazhkova V.D., 2nd year MS student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A procedure was developed for the preparation of 3-substituted-1,4,2-dioxazin-5,6-dions from the corresponding hydroxamic acids and oxalyl chloride, the structure of the obtained compounds was confirmed using various methods, and optimal conditions for the synthesis were established.

Keywords: *1,4,2-dioxazines, hydroxamic acids, cycloaddition.*

REFERENCES

1. El, H. Meslouhi, et al. “Synthesis of carbamoyl tetrahydro 1, 4, 2-dioxazines and evaluation of their activity against human immunodeficiency virus.” *Annales pharmaceutiques francaises*. Vol. 58. No. 3. 2000.

2. Urgen Geiwiz, J., Paul Hebeisen, and Helmut Link. “Mono-and bicyclic DNA gyrase inhibitors.” U.S. Patent No. 5,589,473. 31 Dec. 1996.

3. Burk Jr, Emmett H., and Donald D. Carlos. “Cyclic nitrile oxalate compounds.” U.S. Patent No. 3,658,805. 25 Apr. 1972.

СИСТЕМЫ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТАВКИ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ОСНОВЕ КОНЪЮГАТОВ ХОЛЕСТЕРИНА С ХИТОЗАНОМ

Бокатый А.Н., студ. 4 курса

Руководители: **Скорик Ю.А.,** канд. хим. наук, рук. лаб. ИВС РАН

Дубашинская Н.В., канд. фарм. наук, мл. науч. сотр. ИВС РАН

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** bokatyj.anton@pharminnotech.com

Получены загруженные дексаметазоном самоорганизующиеся частицы на основе конъюгата сукцинилхолестерина с хитозаном для потенциального использования в офтальмологии. Изучено влияние мольного соотношения реагентов на степень замещения конъюгата и основные физико-химические параметры образующихся частиц (размер и ζ-потенциал). Определен профиль высвобождения дексаметазона в зависимости от степени замещения конъюгата.

Ключевые слова: *дексаметазон, хитозан, самособирающиеся частицы.*

Гидрофильные и гидрофобные сегменты амфифильных полимеров обладают тенденцией к образованию мицелл и мицеллоподобных самоорганизующихся нано- или субмикронных структур с гидрофобным ядром и гидрофильной оболочкой. Данный тип самособирающихся частиц может быть использован для создания систем доставки гидрофобных лекарственных средств. Мы предположили, что включение гидрофобного дексаметазона (Dex) в самоорганизующиеся частицы хитозана с сукцинил-холестерином (SC-CSP) обеспечит пролонгированное и контролируемое высвобождение Dex из гидрофобного ядра, тогда как гидрофильная оболочка обеспечит водорастворимость, а мукоадгезивные свойства хитозана увеличат биодоступность Dex при местном офтальмологическом применении [1].

Задачами работы были: (*i*) разработка метода получения SC-CSP, (*ii*) характеризация основных физико-химических параметров SC-CSP (размер и ζ-потенциал), (*iii*) загрузка Dex в SC-CSP и изучение кинетики высвобождения.

Экспериментальная часть

Реактивы и материалы. В работе использовали хитозан из панцирей крабов (ЗАО Биопрогресс) со средневязкостной молекулярной массой 3.7×10^4 и степенью ацетилирования 0.26 (из данных спектроскопии ^{1}H ЯМР). Синтез сукцинилхолестерина (SC) проводили по методике [2].

Синтез конъюгата сукцинилхолестерина с хитозаном (SC-CS). Хитозан (0.1 г, 0.53 ммоль) растворяли в 5 мл 0,1 М HCl и добавляли SC, растворенный в 1 мл тетрагидрофурана. Затем добавляли N-(3-диметиламинопропил)-N’-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDC) и N-гидроксисукцинимид (NHS), реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при 20°C (таблица 1). Полученный продукт осаждали ацетоном, дважды промывали хлороформом и ацетоном, фильтровали, растворяли в дистиллированной воде, диализовали в течение 5 дней и сушили лиофильно (Freeze Dryer 10N, Fanbolun Ltd.).

Таблица 1

УСЛОВИЯ СИНТЕЗА КОНЪЮГАТА СУКЦИНИЛХОЛЕСТЕРИНА С ХИТОЗАНОМ (SC-CS)

Образец	Мольное соотношение реагентов			
	Хитозан	EDC	NHS	SC
SC-CS-3	1	0.03	0.03	0.03
SC-CS-5	1	0.05	0.05	0.05
SC-CS-10	1	0.1	0.1	0.1

Получение самоорганизующихся частиц (SC-CSP). Суспензию SC-CSP готовили диспергированием SC-CS в воде (0.5 мг/мл) на магнитной мешалке в течение 24 ч с последующей обработкой ультразвуком 20 Вт в течение 5 мин (Bandelin Sonopuls mini 20).

Получение Dex-загруженных частиц (SC-CSP-Dex). SC-CSP-Dex готовили смешением 1 мл раствора Dex в этаноле (1 мг/мл) и 9 мл суспензии SC-CSP (0.5 мг/мл) с последующей обработкой ультразвуком 20 Вт в течение 30–40 с. Полученную суспензию SC-CSP-Dex концентрировали ультрафильтрацией (4500 об/мин, 20°C) через полиэфирсульфоновую мембрану (5000 MWCO, Vivaspin® Turbo 4) с использованием ультрацентрифуги MPW-308R (MPW Med. Instruments) и сушили лиофильно.

Высвобождение in vitro. Dex-загруженные частицы (1 мг) диспергировали в 5 мл солевого фосфатного буфера (pH 7,4) и инкубировали при 32°C. Через равные промежутки времени 2 мл среды ультрацентрифугировали при 4500 об/мин в концентраторе Vivaspin® Turbo 4 (5000 MWCO). Высвобожденное количество Dex определяли в супернатанте спектрофотометрически по калибровочной кривой.

Методы. Гидродинамический радиус и ζ-потенциал измеряли на приборе Photocor Compact-Z. Концентрацию Dex в растворах определяли спектрофотометрически (Shimadzu UV-1700) при 242 нм.

Результаты и их обсуждение

Хитозан модифицировали SC с использованием карбодиимидного метода (рис. 1). SC синтезировали с использованием тройного молярного избытка янтарного ангидрида к холестерину при 60°C в течение 5 ч. Затем карбоксильную группу SC активировали EDC в присутствии NHS. Взаимодействие SC с хитозаном при различных молярных отношениях (0.03, 0.05 и 0.1) приводит к образованию нерастворимого в воде SC-CS с различной степенью замещения (1.1, 2.0 и 3.2%).

Образцы SC-CS-3, SC-CS-5 и SC-CS-10 были использованы для получения самоорганизующихся частиц при обработке ультразвуком. Dex загружали в SC-CSP добавлением 1 мг Dex растворенного в этаноле к 4.5 мг суспендированного SC-CSP. Долю загруженного Dex (EE, %) определяли спектрофотометрически по концентрации Dex в супернатанте. Эффективность загрузки (LE, мкг/мг) определяли как количество Dex в SC-CSP (таблица 2). В изученном диапазоне степеней замещения гидродинамический диаметр (2Rh) и ζ-потенциал SC-CSP отличались незначительно (таблица 2): оба типа частиц (SC-CSP и SC-CSP-Dex) имели положительный ζ-потенциал и 2Rh 600–900 нм.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКИ SC-CSP И SC-CSP-DEX (СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ± СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ, N = 3)

Образец	SC-CSP		SC-CSP-Dex		EE (%)	LE (мкг/мг)
	2Rh (нм)	ζ-пот. (мВ)	2Rh (нм)	ζ-пот. (мВ)		
SC-CS-3	707±122	30.1±0.9	822±144	31.7±0.9	76±5	145±8
SC-CS-5	861±90	37.1±0.5	821±146	33.7±1.3	71±8	137±13
SC-CS-10	778±76	20.9±0.2	781±160	24.8±0.7	76±8	145±12

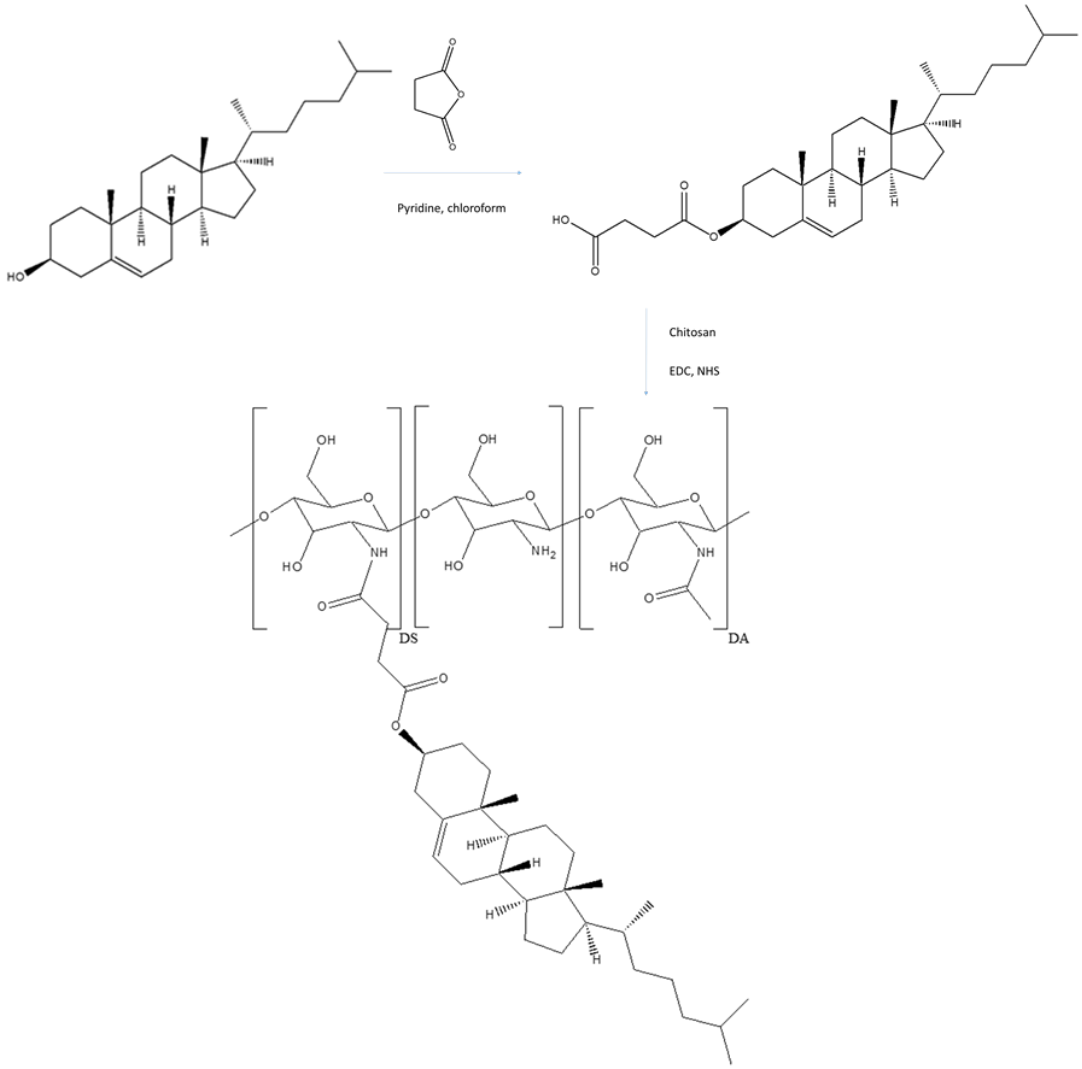


Рис. 1. Схема синтеза конъюгата сукцинилхолестерина с хитозаном (SC-CS)

Как видно из профилей высвобождения (рис. 2), наибольшее количество Dex (около 50%) высвобождается в первые 2 ч. За 10 ч происходит практически полное высвобождение Dex. Увеличение степени замещения от 1 до 3% несколько замедляет скорость высвобождения Dex.

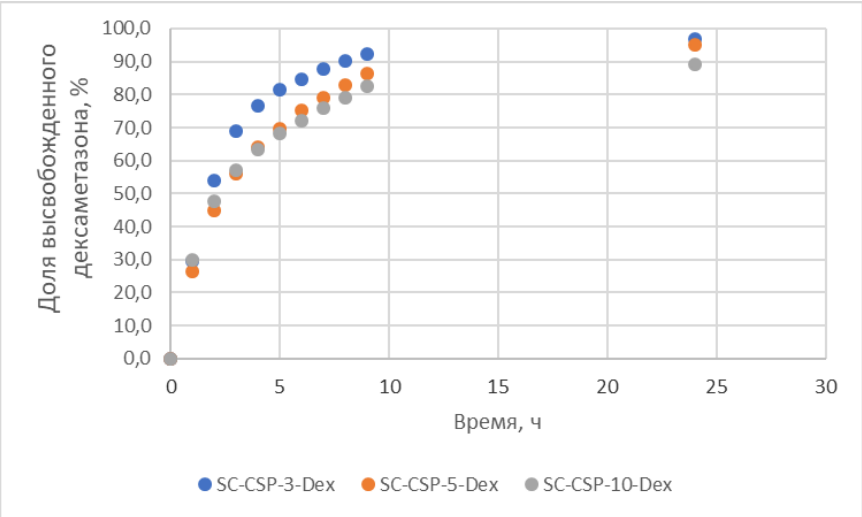


Рис. 2. Профили высвобождения Dex из частиц SC-CSP-Dex

Выводы

В данной работе показано, что конъюгаты хитозана в диапазоне степеней замещения 1-3% способны самоорганизовываться в растворе с образованием положительно заряженных частиц субмикронного размера. Полученные частицы способны инкапсулировать 137–145 мкг/мг Dex и пролонгированно его высвобождать. Разработанные амфифильные конъюгаты перспективны для обеспечения пролонгированной доставки Dex в форме глазных капель.

Работа выполнена при финансовой поддержке мегагранта Правительства Российской Федерации (проект 14.W03.31.0025).

ЛИТЕРАТУРА

1. Dubashynskaya N.V., Poshina D.N., Raik S.V., Urtti A., Skorik Y.A. Polysaccharides in ocular drug delivery. Pharmaceutics, 2020; 12 (1): 22. DOI: 10.3390/pharmaceutics12010022.

2. Yuan X., Li H., Yuan Y. Preparation of cholesterol-modified chitosan self-aggregated nanoparticles for delivery of drugs to ocular surface. Carbohydrate Polymers, 2006; 65 (3): 337-345. DOI: 10.1016/j.carbpol.2006.01.020.

SUMMARY

DEXAMETHASONE OCULAR DELIVERY SYSTEMS BASED ON CHOLESTEROL-CHITOSAN CONJUGATES

Bokatyi A.N., 4th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Dexamethasone-loaded amphiphilic self-assembled particles based on a conjugate of succinyl cholesterol with chitosan for potential use in ophthalmology were obtained. The effect of the molar ratio of reagents on the degree of substitution of the conjugate and the main physicochemical parameters of the resulting particles (size and ζ-potential) were studied. The dexamethasone release profile was determined depending on on the degree of substitution of the conjugate.

Keywords: *dexamethasone, chitosan, self-assembled particles*.

REFERENCES

1 Dubashynskaya N.V., Poshina D.N., Raik S.V., Urtti A., Skorik Y.A. Polysaccharides in ocular drug delivery. Pharmaceutics, 2020; 12 (1): 22. DOI: 10.3390/pharmaceutics12010022.

2. Yuan X., Li H., Yuan Y. Preparation of cholesterol-modified chitosan self-aggregated nanoparticles for delivery of drugs to ocular surface. Carbohydrate Polymers, 2006; 65 (3): 337-345. DOI: 10.1016/j.carbpol.2006.01.020.

ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ НОВЫХ 2,3,5-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4(*3H*)-ОНОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Кирпикова К.Е., студ. 5 курса, Колесник Д.А., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Куваева Е.В.**, к. фарм. наук, доцент каф. органической химии,
Буракова М.А., к. фарм. наук, доцент каф. промышленной технологии лекарственных препаратов
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 1
97376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ksenija.kirpikova@pharminnotech.com

Разработаны методы синтеза новых 2,3,5-тризамещенных 6-гидроксипиримидин-4(*3H*)-ов и осуществлен скрининг их биологической активности с помощью пакета программ PASS.

Ключевые слова: *2,3,5-тризамещенные 6-гидроксипиримидин-4(3H)-оны, N-фенилбензолкарбоксимидамиды, 2-замещенные малоновые кислоты, биологическая активность, PASS Online.*

Введение

Как известно, структурный фрагмент 1,3-диазина (пиримидина) входит в большое число биогенных молекул, выполняющих важную роль в функционировании организма. Так пиримидиновый цикл входит в состав нуклеотидов цепей ДНК и РНК (цитозин, тимин, урацил), витаминов группы В (тиамин, рибофлавин), коферментов, мочевой кислоты, ксантинов.

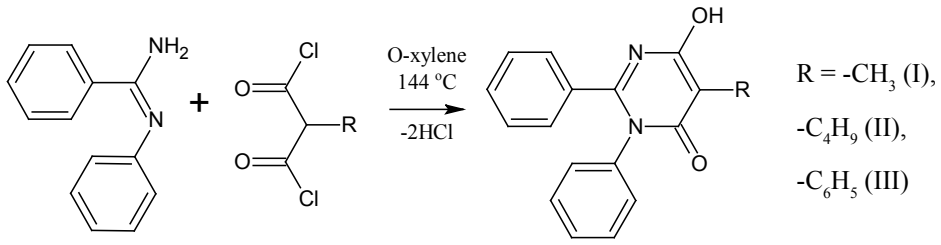
За несколько последних десятилетий были получены субстанции, включающие в себя пиримидиновый фрагмент и обладающие различными фармакологическими эффектами: противоопухолевым (метотрексат, фторафур, иматиниб), иммуномодулирующим (изофон), противовирусным (зидовудин, ставудин, ацикловир), антипсихотическим (рисперидон), противомикробным (триметоприм, сульфодиметоксин гексэтидин), антимикотическим (флуцитозин), седативным (фенобарбитал, этаминал натрий), регенерирующим (метилурацил) и др. [1]. Исходя из этого, поиск новых биологически активных соединений, производных пиримидина, является достаточно перспективным направлением исследований.

В свою очередь, в научно-технической литературе отсутствуют систематические сведения о способах получения 2,3,5-тризамещенных 6-гидроксипиримидин-4(*3H*)-онов, которые могли бы стать основой для создания новых лекарственных средств. Поэтому разработка новых методов получения данных соединений является актуальной задачей.

Экспериментальная часть

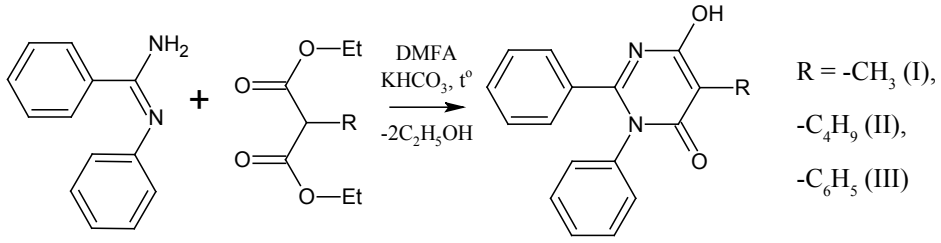
Одним из разработанных методов синтеза 2,3,5,-тризамещенных 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов является реакция N-фенилбензолкарбоксимидамида с 2-замещенными малонилдихлоридами (схема 1).

Схема 1



Принимая во внимание необходимость получения свежеперегнанных хлорангидридов 2-замещенных малоновых кислот, был разработан еще один способ получения данных соединений. Он заключается во взаимодействии N-фенилбензолкарбоксимидамида с 2-замещенными малоновыми эфирами в среде N,N-диметилформамида и при катализе гидрокарбонатом калия (схема 2).

Схема 2

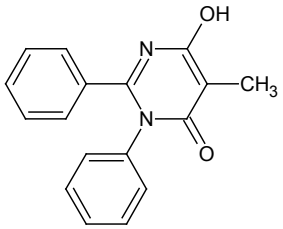
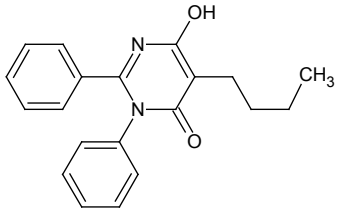
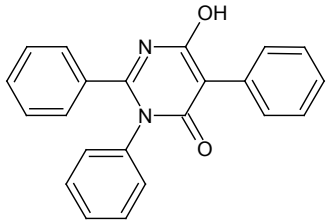


Выходы целевых продуктов в обоих способах получения составили от 65% до 87% из расчета на N-фенилбензолкарбоксимидамид.

Для синтезированных соединений был проведен скрининг возможной биологической активности in silico при помощи свободного веб-ресурса PASS Online (Prediction of Activity Spectra for Substances). Данный ресурс позволяет предсказать спектр биологической активности химических соединений на основе анализа взаимосвязей «структура – активность» в обучающей выборке [2]. Результаты скрининга представлены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГНОЗА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В КОМПЬЮТЕРНОЙ СИСТЕМЕ PASS

Соединение	Шифр	Вероятность	Активность
	I	0,701	Агонист целостности мембраны
		0,655	Стимулятор функции почек
		0,546	Стимулятор лейкопоэза
		0,544	Стимулятор эритропоэза
	II	0,600	Ингибитор гастрина
		0,575	Стимулятор функции почек
		0,573	Антагонист тромбоксана В2
		0,507	Противоэкземное действие
		0,507	Стимулятор лейкопоэза
	III	0,642	Стимулятор функции почек
		0,534	Антагонист тромбоксана В2
		0,517	Стимулятор лейкопоэза
		0,503	Лечение алопеции

Скрининг биологической активности in silico показал, что синтезированные соединения с определенной вероятностью могут использоваться для лечения заболеваний почек, нарушений кроветворной системы.

Выводы

Таким образом, были разработаны подходы к синтезу 2,3,5-тризамещенных 6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов на основе реакций N-фенилбензолкарбоксимидамида с 2-замещенными производными малоновой кислоты. Скрининг биологической активности показал, что полученные соединения потенциально могут проявлять большое число фармакологических эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самотруева М.А. Фармакологическая активность производных пиримидинов / М.А. Самотруева, А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская, А.А. Озеров, И.Н. Тюренков // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 7-24.

2. PASS. URL: http://www.way2drug.com/PASSOnline/info.php [Дата обращения – 16.02.2020].

SUMMARY

APPROACHES TO THE SYNTHESIS OF NEW 2,3,5-TRISUBSTITUTED 6-HYDROXYPYRIMIDINE-4(3H)-ONES AND PREDICTION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

Kirpikova K. E., 5th year student
Kolesnik D.A., 2th year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Methods of synthesis of new 2,3,5-trisubstituted 6-hydroxypyrimidine-4(*3H*)-ones and their biological activity was screened by the PASS software package.

Keywords: *2,3,5-trisubstituted 6-hydroxypyrimidine-4(3H)-ones, N-phenylbenzenecarboxymidamides, 2-substituted malonic acids, biological activity, PASS Online.*

REFERENCES

1. Samotrueva M.A. Pharmacological Activity of Pyrimidine Derivatives/M.A. Samotrueva, A.A. Tsibizova, A.L. Yasenyavskaya, A.A. Ozerov, I.N. Turenkov//Astrakhan Medical Journal. – 2015. – № 1. – S. 7-24.

2. PASS. URL: http://www.way2drug.com/PASSOnline/info.php [Accessed 16 February, 2020].

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНОКСАЗИНА

Комиссаров В.О., аспирант 4 года обучения

Руководитель: **Яковлев И.П.**, доктор химических наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: vladimir.olegovich51@gmail.com

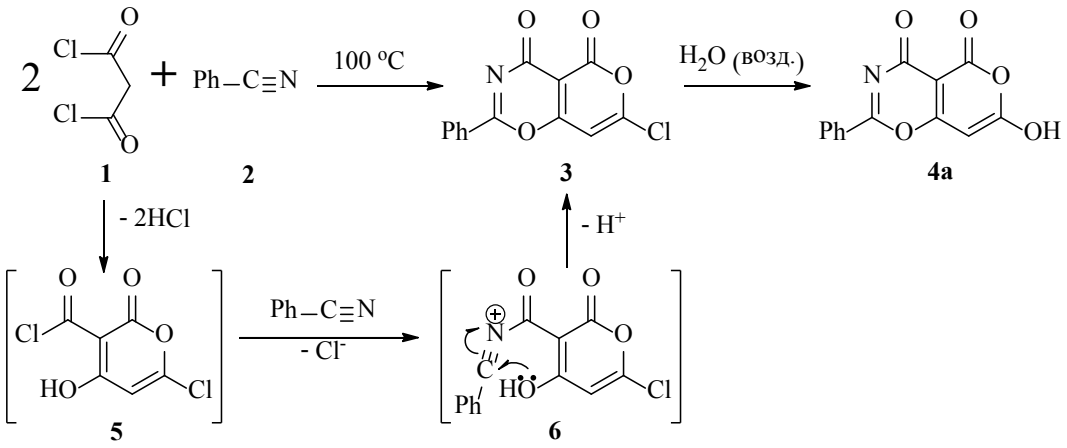
Использование амидов карбоновых кислот в качестве исходных соединений в реакции с малонилдихлоридом приводит к ранее неизвестным производным пирано[2,3-d][1,3]оксазина. Описаны механизмы образования производных пираноксазина в зависимости от природы исходных реагентов.

Ключевые слова: *нитрилы и амиды карбоновых кислот, пирано[3,4-e][1,3]оксазины, пирано[2,3-d][1,3]оксазины, малонилдихлорид.*

1,3-Оксазин-4-оны при взаимодействии с нуклеофильными реагентами приводят к разнообразным ациклическим и гетероциклическим соединениям, таким как, например, малонамовые кислоты, обладающие гипотензивным действием [1] и 1,2,4-триазолы, обладающие противовирусным действием [2]. Малоизученной группой являются родственные структуры – ненасыщенные оксопроизводные пираноксазинов.

Ранее, Дэвис с соавторами показали, что при взаимодействии бензонитрила **1** с малонилдихлоридом **2** образуется 2-фенил-4-гидроксипирано[3,4-*e*][1,3]оксазин-5,7-дион **4a**. Синтез проходит без растворителя при 100 °C (схема 1). По предположению авторов, реакция между малонилдихлоридом и бензонитрилом проходит в две основные стадии. Вначале происходит димеризация малонилдихлорида **1** в 6-хлоро-3-хлорокарбонил-4-гидрокси-2-оксо-2*H*-пиран **5**. Далее этот продукт реагирует с бензонитрилом **2** через интермедиат **6**, образуя 2-фенил-4-гидроксипирано[3,4-e][1,3]оксазин-5,7-дион **4a**.

Схема 1

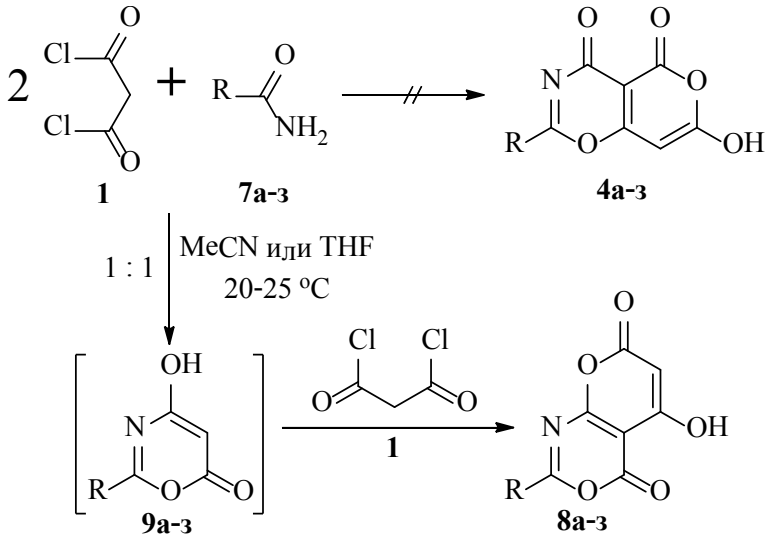


С практической точки зрения амиды карбоновых кислот, в отличие от нитрилов, представляют больший интерес для получения различных производных 1,3-оксазинов. Известно, что взаимодействие амидов с монозамещенными малонилхлоридами протекает заметно быстрее и при более низкой температуре, чем аналогичные реакции с нитрилами.

Экспериментальная часть

В настоящем исследовании, мы изучили реакцию амидов карбоновых кислот **7а-з** с незамещенным малонилхлоридом **1** в мольном соотношении 1:2 в среде ацетонитрила или тетрагидрофурана при 20-25 °С (схема 2).

Схема 2



R = Ph (а); 4-MePh (б); 4-BrPh (в); 4-NO_2Ph (г); 4-MeOPh (д); 3-MeOPh (е); PhCH=CH (ж); фуран-2-ил (з)

В качестве продуктов реакции были выделены соединения **8а-з**. Рентгеноструктурный анализ соединения **8в** [3] показал, что мы имеем дело с новым типом структур, принципиально отличающихся от пирано[3,4-*e*][1,3]оксазинов, полученных Дэвисом с соавторами. 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 **8а-з** (схема 2).

На наш взгляд это может быть связано с разной, реакционной способностью нитрилов и амидов по отношению к малонилдихлориду. Если в случае с нитрилами, по данным Дэвиса, определяющей стадией являлась димеризация малонилдихлорида, то в нашем случае бóльшая нуклеофильность амидов **7а-з** приводит к быстрому образованию оксазинов **9а-з**, ацилирование которых второй молекулой малонилхлорида приводит к пираноксазинам **8а-з**.

Вывод

Таким образом, нами было установлено, что нитрилы и амиды карбоновых кислот в реакции с малонилхлоридом дают разные производные – пирано[3,4-e][1,3]оксазины и пирано[2,3-d][1,3]оксазины соответственно. Практические результаты нашей дальнейшей работы будут включать в себя технологию синтеза биологически активных ациклических и циклических соединений путем реакции изучаемых соединений с моно-и бинуклеофильными реагентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П., Кузьмич Н.Н., Ксенофонтова Г.В., Захс В.Э. // ЖОХ. 2010. Т. 80. Вып. 10. С. 1734; Lalaev B.Yu., Yakovlev I.P., Kuz'mich N.N., Ksenofontova G.V., Zakhs V.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2010. Vol. 80. N 10. P. 2043.

2. Zaharia V., Silvestru A., Palibroda N., Mogosan C. // Farmacia. – 2011. – Vol. 59. N 5. P. 624.

3. Пат. России № 2705183/ В.О. Комиссаров, Н.М. Чернов, Г.В. Ксенофонтова, Т.Л. Семакова, И.П. Яковлев // Опубл. 05.11.2019. бюл. № 31.

SUMMARY

MECHANISMS OF FORMATION OF PYRANOXASINE DERIVATIVES

Komissarov V.O., 4th year graduate student
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The using of carboxylic acid amides as starting compounds in the reaction with malonyl dichloride leads to previously unknown derivatives of pyrano[2,3-d][1,3]oxazine. The mechanisms of formation of pyranoxazine derivatives are described depending on the nature of the starting reagents.

Keywords**:** *nitriles and amides of carboxylic acids, pyrano[3,4-e][1,3]oxazines, pyrano[2,3-d][1,3]oxazines, malonyl dichloride.*

REFERENCES

1. Lalaev B.Yu., Yakovlev I.P., Kuzmich N.N., Ksenofontova G.V., Zakhs V.E. // JOK. 2010.V. 80. Issue. 10. S. 1734; Lalaev B.Yu., Yakovlev I.P., Kuz'mich N.N., Ksenofontova G.V., Zakhs V.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2010. Vol. 80. N 10. P. 2043.

2. Zaharia V., Silvestru A., Palibroda N., Mogosan C. // Farmacia. 2011. – Vol. 59. N 5. P. 624.

3. Pat. Russia No. 2705183 / V.O. Komissarov, N.M. Chernov, G.V. Ksenofontova, T.L. Semakova, I.P. Yakovlev // Publ. 11/05/2019. Bulletin No. 31.

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ 5-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ АДАМАНТИЛ-1-АЦЕТАТА С АНТИМИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

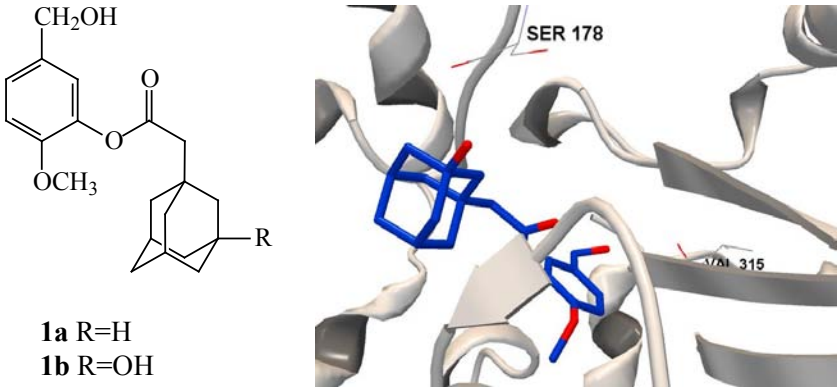
Красноперова А.И., студ. 4 курса, Евтеева Ю.А., дипл. спец.
Руководители: **Зефиров Н.А.**, к. хим. наук, мл. науч. сотр., **Зефирова О.Н.**, докт. хим. наук, проф.
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3, Российская Федерация

E-mail: 57anna75@mail.ru

Аналог тубулин-направленного агента 5-(гидроксиметил)-2-метоксифенил адамантил-1-ацетата, содержащий гидроксильную группу в адамантановом каркасе, получен с помощью реакции этерификации по Стеглиху в виде эквимолярной смеси со структурным изомером, которая не разделяется методом колоночной хроматографии на силикагеле. Строение веществ подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C. Полученные соединения не оказывают действия на сеть микротрубочек клеток карциномы A549, но сильно изменяют морфологию этих клеток и останавливают их рост.

Ключевые слова: *производные адамантана, этерификация по Стеглиху, компьютерное молекулярное моделирование, карцинома легких A549.*

Среди представленных в литературе 2000–2020-х гг. исследований в области создания противоопухолевых лекарств есть примеры удачной модификации исходного соединения (в плане увеличения активности, селективности или улучшения фармакокинетических свойств) путем введения в его структуру адамантановой группировки. К ним относятся разработки ДНК-алкилирующих агентов, лигандов ретиноидных рецепторов, ингибиторов рецепторных тирозинкиназ и др. [1]. Недавно нами был описан адамантан-содержащий противоопухолевый агент 5-(гидроксиметил)-2-метоксифенил адамантил-1-ацетат (**1a**, см. рисунок), действующий на клеточный белок тубулин и обладающий способностью стимулировать деполимеризацию микротрубочек опухолевых клеток до свободного тубулина [2].



1a R=H
1b R=OH

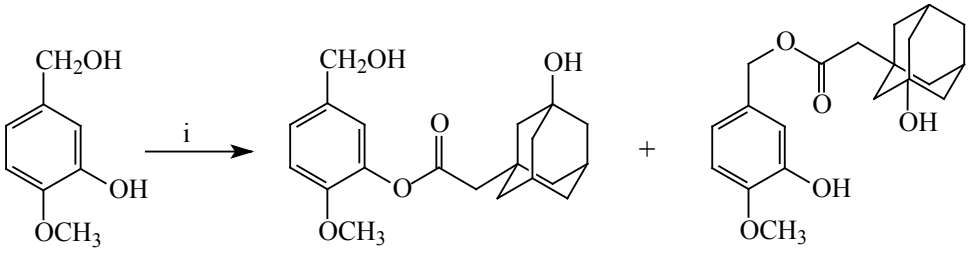
Рис. Структура 5-(гидроксиметил)-2-метоксифенил адамантил-1-ацетата (**1a**) и его аналога **1b**. Справа показано расположение структуры **1b** в модели колхицинового сайта тубулина по данным молекулярного докинга (атомы водорода не показаны для ясности)

Однако цитотоксичность соединения **1a** оказалась умеренной – в низком микромолярном интервале концентраций. Поэтому целью данной работы стал синтез его аналога с дополнительной гидроксильной группой в адамантановом ядре, теоретически способной обеспечивать дополнительные взаимодействия с белком-мишенью. Задачи работы включали в себя первичное биотестирование полученного вещества на клетках эпителиальной карциномы легких человека A549.

Экспериментальная часть

Компьютерный докинг лиганда **1b** в трехмерную модель колхицинового домена тубулина (PDB ID: 4O2B) выполнен с помощью программы AutoDock Vina 1.1.2 (визуализация в программе CLC Drug Discovery Workbench, Version 4). По данным докинга при наиболее выгодном расположении структуры **1b** в белке гидроксильная группа в адамантане находится в области, близкой к аминокислотному остатку Ser178(α), и, в принципе, может образовывать водородную связь с гидроксилом его боковой цепи (см. рисунок).

Целевое соединение **1b** получали реакцией этерификации 3-гидрокси-4-метоксибензилового спирта (синтезированного восстановлением изованилина боргидридом натрия) 3-гидрокси-адамантануксусной кислотой (Sigma–Aldrich) по Стеглиху в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 4-N,N-диметиламинопиридина (4-DMAP) по методике, аналогичной таковой для получения соединения **1a** [2] (см. схему).



1b (15 %) 1 : 1 **1c** (15 %)

Схема. Реагенты и условия: i) 3-гидрокси-адамантануксусная кислота, DCC, 4-DMAP, CH_2Cl_2; комнатная температура, 12 ч

Однако в ходе реакции (независимо от вариаций порядка добавления реагентов и времени ее проведения) образовалась трудноразделимая смесь продуктов. Ее хроматографирование позволило выделить соединение **1b** в виде эквимолярной смеси со структурным изомером **1c**, которая не разделяется методом тонкослойной или препаративной колоночной хроматографии на силикагеле. Строение смеси **1b** + **1c** подтверждено данными спектроскопии ^{1}H и ^{13}C ЯМР. В спектре ^{1}H ЯМР полученных соединений отсутствуют сигналы протона карбоксильной группы исходной кислоты (в области 11–12 м.д.), присутствуют характеристические сигналы протонов Ar$C\underline{H}_2$OC(O) (5.01 м.д., 2 H, **1c**), Ar$C\underline{H}_2$OH (4.57 м.д., 2 H, **1b**), OCH_3 (3.90 м.д., 3H, **1c**), OCH_3 (3.81 м.д., 3H, **1b**). Интегральная интенсивность адамантановых протонов и уширен-

ных синглетов Ad-OH (3.00 м.д., 2 H) соответствует двум гидрокси-адамантановым фрагментам. Сигналы карбонильных атомов углерода сложноэфирных групп веществ **1b**, **1c** проявляются в спектре ^{13}C ЯМР при 171.17 и 172.90 м.д.

Первичное биотестирование полученной эквимолярной смеси веществ **1b** и **1c** было проведено методом иммунофлуоресцентной микроскопии (по методике, описанной в [2]) на клетках карциномы A549. Показано, что даже при очень высокой концентрации 100 мкМ соединения не оказывают ни деполимеризующего, ни какого-либо другого действия на сеть микротрубочек, но уже при 10 мкМ сильно изменяют морфологию клеток и полностью останавливают их рост. Таким образом, по крайней мере, одно из соединений **1b**, **1c** оказывает заметное антимитотическое действие на клетки карциномы A549, не связанное с воздействием на сеть микротрубочек.

Выводы

Выявленное цитостатическое действие эквимолярной смеси двух сложных эфиров, полученных реакцией этерификации 3-гидрокси-4-метоксибензилового спирта и 3-гидрокси-адамантануксусной кислоты, связано с воздействием не на клеточный белок тубулин, а на другую молекулярную мишень. Это делает интересным реализацию многостадийных схем синтеза с использованием защитных групп для раздельного получения целевых веществ и дальнейшего изучения их антимитотической активности.

Синтез и молекулярное моделирование выполнены при финансовой поддержке РФФИ (проект 18-33-01121_мол_а). Биотестирование выполнено в рамках гос. задания АААА-А16-116032250004-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives. Chemical Reviews, 2013, 113, N 5, 3516–3604.

2. Зефиров Н.А., Нуриева Е.В., Пикулина Ю.А., Огоньков А.В., Вобит Б., Кузнецов С.А., Зефирова О.Н.. Сложные эфиры адамантановых кислот с алкоксиарильными спиртами: синтез, антипролиферативная активность и влияние на сеть микротрубочек опухолевых клеток. Известия Академии наук Серия химическая, 2017, N 8, 1503–1509.

SUMMARY

SYNTHESIS OF ANALOGS OF 5-(HYDROXYMETHYL)-2-METHOXYPHENYLADAMANTYL-1-ACETATE WITH ANTIMITOTIC ACTIVITY

Krasnoperova A.I., 4th year student, Evteeva Yu.A., researcher
(Supervisors: Zefirov N.A., Zefirova O.N.)
M.V. Lomonosov Moscow State University;
1/3, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

Analog of the tubulin-targeted agent 5-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyladamantyl-1-acetate with hydroxyl group in adamantane moiety was obtained by the Steglich esterification as an equimolar mixture with its structural isomer, which could not be separated by column chromatography on silica gel. The structures of the compounds were proved by ^{1}H and ^{13}C NMR spectral data. The compounds were found to have no effect on microtubules of carcinoma cells A549, but were able to change dramatically the cell morphology and to stop their growth.

Keywords: *adamantane derivatives, the Steglich esterification, computer molecular modeling, carcinoma A549*.

REFERENCES

1. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives. Chemical Reviews, 2013, 113, N 5, 3516–3604.

2. Zefirov N.A., Nurieva E.V., Pikulina Yu.A., Ogon'kov A.V., Wobith B. , Kuznetsov S.A., Zefirova O.N. Alkoxy aryl esters of adamantane acids: synthesis, antiproliferative activity and effect on microtubule network of cancer cells. Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2017, 66, N 8, 1503–1509.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛ-3-(4-ОКСО-4*H*-ХРОМЕН-3-ИЛ)-АКРИЛАТОВ С 1,2-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Кустин Р.П.
Руководитель: **Чернов Н.М.**, канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: romankustin@gmail.com

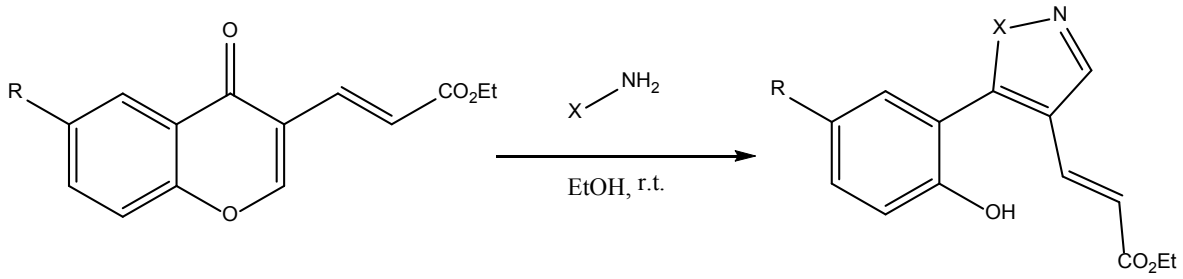
Разработана методика проведения реакции этил-3-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-акрилатов с 1,2-бинуклеофильными реагентами на примере некоторых их представителей, синтезированы соответствующие хроменопиразолы и хроменоизоксазолы с количественными выходами.

Ключевые слова: *хромон, пиразолы, изоксазолы.*

Известно, что производные бензопиран-4-она, известные как хромоны, зарекомендовали себя в качестве перспективных как с позиции широкого спектра проявляемых ими видов биологической активности, так и с позиции стартового реагента при получении более сложных биоактивных веществ [1].

На данный момент достаточно подробно изучены химические свойства лишь некоторых представителей ряда производных бензопиран-4-она, однако анализ литературы показал фрагментарные данные по химии одного из оригинальных представителей данного класса веществ – хроменилакрилатов [2].

Нами было изучено поведение этил-3-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-акрилата и его 6-галогенпроизводных в реакциях с *N,N*-и *N,O*-бинуклеофилов. Было установлено, что взаимодействие с 1,2-бинуклеофильными реагентами ведёт к рециклизации с образованием гетероциклических структур пиразольного и изоксазольного рядов с выходами 62-99%.



R = H (**1a**); F (**1b**); Cl (**1c**); Br (**1d**)

X = -NH_2; Ph-NH-; -OH

2(**a-d**) (X=NH)
3(**a-d**) (X=N-Ph)
4(**a-d**) (X=O)

Реакция протекает в этаноле при комнатной температуре при введении в реакцию бинуклеофила в количестве 1.2 эквивалента, завершаясь образованием кристаллических веществ.

Реакция идёт, по-видимому, путём первой атаки нуклеофилом второго положения в хромоновом фрагменте с последующим размыканием цикла, после чего второй атаке подвергается карбонильный углерод в четвёртом положении хромона, таким образом замыкаясь в новую гетероциклическую структуру.

Строение полученных соединений подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C растворов веществ записывали на спектрометре BrukerAM-400 (рабочая частота 400 МГц). Контроль хода реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol-UV-254, детектирование в УФ-свете.

Получение этил 3-(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)-акрилатов.

Общая методика: к суспензии 0.002 моль **1** в этаноле приливали 1.2 эквивалента гидразин гидрата и перемешивали при комнатной температуре. Контроль хода реакции осуществлялся методом ТСХ. После окончания реакции подкисляли реакционную массу 4М HCl, разбавляли водой и перемешивали до выпадения осадка. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 62-99%.

Получение этил 3-(5-(2-гидроксифенил)-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-акрилатов.

Общая методика: к суспензии 0.002 моль **I** в этаноле приливали 1.2 эквивалента фенилгидразина и перемешивали при комнатной температуре.Контроль хода реакции осуществлялся методом ТСХ. После окончания реакции подкисляли реакционную массу 4М HCl, разбавляли водой и перемешивали до выпадения осадка. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 86-99%.

Получение этил 3-(5-(2-гидроксифенил)изоксазол-4-ил)-акрилатов.

Общая методика: к раствору 0.1 г NaOH в этаноле прибавляли сначала гидроксиламин солянокислый, потом **I**. Перемешивали при комнатной температуре. Контроль хода реакции осуществляли методом ТСХ. Подкисляли реакционную массу 4М HCl, разбавляли водой и перемешивали до выпадения осадка. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 64-90%.

Выводы

1. Разработана аппаратно простая методика для введения хроменилакрилатов в реакцию с 1,2-бинулеофильными реагентами.
2. Доказана эффективность разработанной методики на примере реакций с гидразином, фенилгидразином и гидроксиламином.
3. Строение полученных соединений доказано с помощью спектроскопии ЯМР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Y.K. Zhang, Z.L. Lv, C.J. Niu, K. Li, Synthesis and Anti-HBV Activity of Novel 5-Substituted Pyridin-2(1H)-oneDerivatives, Chin. Chem. Lett. 21 (2010) 90-292.
2. Y.K. Zhang, Z.L. Lv, M. Zhang, K. Li, Re-cyclizetion of 3-(E)-methyl 3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylate with amines and their potential mechanism, Tetragedron, 69 (2013), 8839-8846.

SUMMARY

REACTIONS OF ETHYL-3-(4-OXO-4H-CHROMEN-3-YL)-ACRYLATES WITH 1,2-BINUCLEOPHYLIC COMPOUNDS

Kustin R.P.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. PopovSt., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A new synthesis method of ethyl-3-(4-oxo-4h-chromen-3-yl)-acrylate derivatives was proposed and describe, some corresponding pyrazoles and izoxazoles was synthetized with high yields.

Keywords: *chromone, pyrazole, izoxazole.*

REFERENCES

1. Y.K. Zhang, Z.L. Lv, C.J. Niu, K. Li, Synthesis and Anti-HBV Activity of Novel 5-Substituted Pyridin-2(1H)-oneDerivatives, Chin. Chem. Lett. 21 (2010) 90-292.
2. Y.K. Zhang, Z.L. Lv, M. Zhang, K. Li, Re-cyclizetion of 3-(E)-methyl 3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acrylate with amines and their potential mechanism, Tetragedron, 69 (2013), 8839-8846.

ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 4,4a-ДИГИДРОКСАНТОНОВ

Лукьяненко В.И., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Чернов Н.М.**, канд. хим. наук, доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vladislav.lukyanenko@pharminnotech.com

Рассмотрены основные подходы к синтезу дигидроксантонов, которые являются потенциально новым классом биологически активных веществ. Систематизированы экспериментальные данные и изучены перспективные пути для получения новых представителей данного класса.

Ключевые слова: *Дигидроксантоны, циклоприсоединение.*

В настоящее время особое внимание в синтетической химии уделено дигидроксантонам, как потенциально новому и малоизученному классу веществ. Молекула ксантона представляет собой трициклическую кислородсодержащую систему (рис 1.).

Дигидроксантоны же могут быть представлены девятью основными изомерами, в зависимости от наличия атомов водорода в соответствующем положении. Наибольший интерес с фармакологической точки зрения имеют 4,4а-дигидроксантоны (рис 1.), так как они обладают наиболее выраженной цитотоксичностью, антибактериальной и иммуносупрессорной активностью.

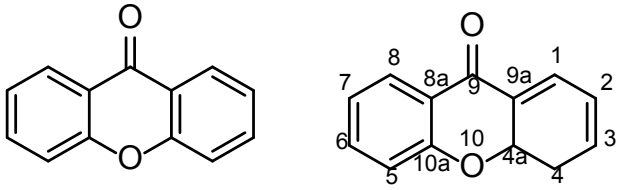


Рис. 1. Структура ксантона (слева) и 4,4а-дигидроксантона (справа)

Первые попытки синтеза 4,4а-дигидроксантонов были предприняты в 1965 году американскими учеными [1]. Дальнейшие эксперименты в этой области оказались не очень перспективными ввиду того, что почти все предложенные методики сопровождались большим количеством побочных процессов и приводили к низким выходам целевых веществ [2].

В 2003 году Bodwell с соавторами применили совершенно иной подход к синтезу 4,4а-дигидроксантонов – [4+2]–циклоприсоединение [3]. Основной проблемой в данном случае был [1,5]-сигматропный сдвиг, который приводил к получению в конечном итоге 3,4-дигидроксантонов (схема 1). В качестве диенов в данной реакции использовался хромоновый фрагмент, в качестве диенофилов – енаминовое производное пирролидина. При этом лишь в одном случае, когда у енамина $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = CH_3$, возможно образование дигидроксантона. При использовании других енаминов реакция вела к ароматизации кольца и получению бензофенонов.

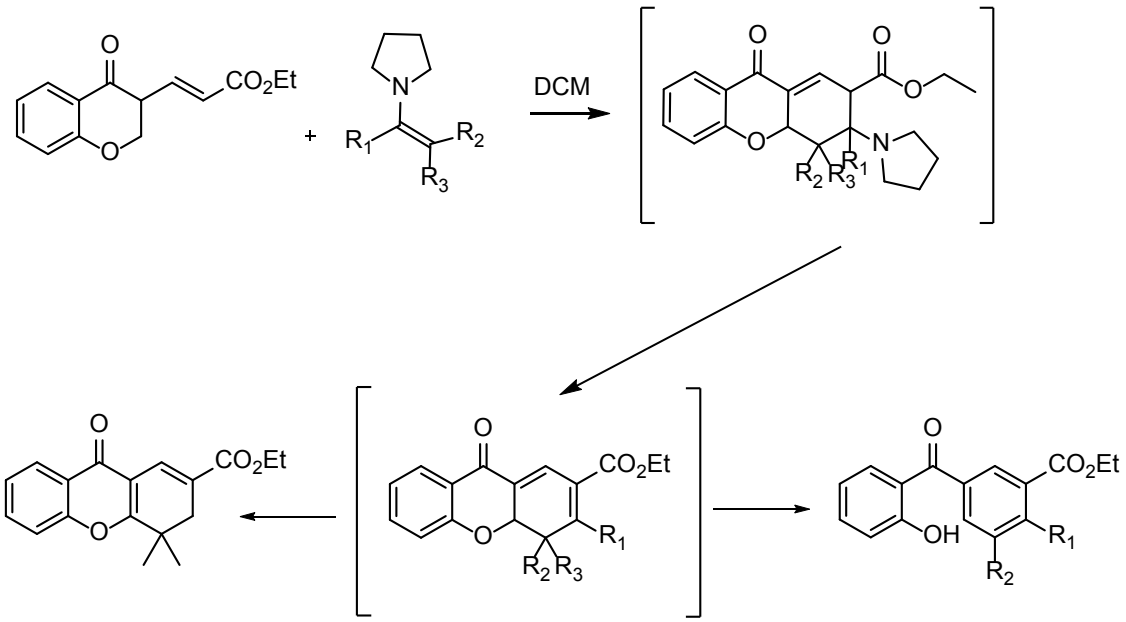


Схема 1. Синтез, предложенный Bodwell с соавт. в 2003 году

В 2017 году на кафедре органической химии СПХФУ данный подход был модифицирован [4] (схема 2). В качестве исходных веществ использовались не сложные эфиры, а соответствующие им хромонилакриловые кислоты, что позволило избежать [1,5]-сигматропной перегруппировки и получить 4,4а-дигидроксантоны с хорошими выходами. Изомеризации в 3,4-дигидроксантоны отмечено не было.

Также было установлено, что причиной [1,5]-сигматропной перегруппировки является амин, который выделяется в ходе реакции. В эксперименте с хромонакриловыми кислотами он взаимодействует с карбоксильной группой, образует соль и переходит в неактивную форму. В случае эфиров появляется необходимость связывания амина или использование менее активных аналогов для направленного протекания реакции в сторону получения 4,4a-дигидроксантонов.

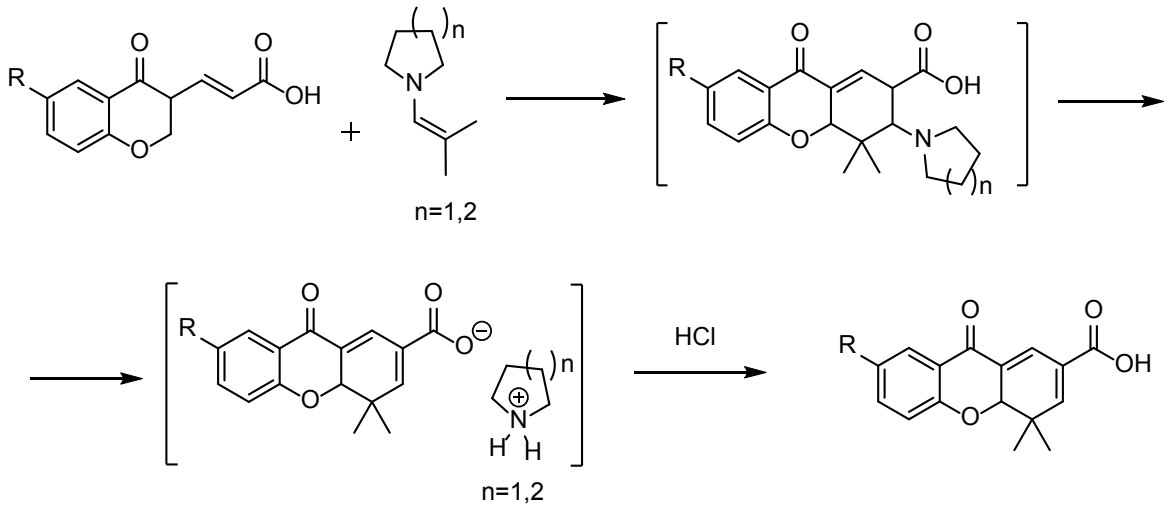


Схема 2. Синтез, проведенный в 2017 году на кафедре органической химии СПХФУ

Анализируя вышеперечисленные факты, мы выбрали целью своего исследования разработку методики синтеза 4,4a-дигидроксантонов, не содержащих карбоксильную группу. На данный момент было апробировано несколько подходов:

1. Использование менее нуклеофильных енаминов.

Была изучена реакция хромонакриловых эфиров с морфолиновым аналогом енамина. Оказалось, что она проходит в разы медленнее, чем с енамином, предложенным Bodwell, а с соответствующими кислотами данный подход приводит к образованию аллиламинов [5]. Для ускорения реакции в качестве катализатора был опробован ион лантана. La^{3+} координируется с карбоксильной группой в хромоне и активирует ее [4], но не способен взаимодействовать со сложноэфирной группой. Следовательно, такой подход оказался неприменим для синтеза эфиров 4,4a-дигидроксантонов.

2. Добавление в реакционную среду уксусной кислоты

В 2020 году было положено начало эксперимента по добавлению нескольких эквивалентов ледяной уксусной кислоты в реакционную среду. Этот шаг позволил связывать образующийся *in situ* амин и получить некоторые 4,4a-дигидроксантоны из соответствующих эфиров за короткое время (4-5 часов) с выходами 60-70%, предотвращая тем самым перегруппировку. Данный подход оказался неплохой перспективой получения эфиров 4,4a-дигидроксантонов без побочных перегруппировок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Henderson, W. Ullman E. Photochemistry of 2-benzyl- and 2-benzhydryl-3-benzoylchromones. Journal of the American Chemical Society. 1965; (87): 5424.

2. Sosnovskih V. Ya., KorotaevV.Yu., Barkov A.Yu. One-pot domino synthesis of polyfunctionalized benzophenones, dihydroxanthones, and m-terphenyls from 2-(polyfluoroalkyl)chromones. European Journal of Organic Chemistry. 2015. (2015): 1932.DOI: 10.1002/ejoc.201403585.

3. Bodwell G.J. Hawco K.M. da Silva R.P., Electron deficient dienes 3: rapid access to 2-hydroxybenzophenones via inverse electron demand Diels-Alder-driven domino reactions of a chromone-fused electron deficient diene with enamines.Synlett. 2003(2): 0179-0182. DOI: 10.1055/s-2003-36800.

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 sigmatropicrearrangement. European Journal of Organic Chemistry. 2017(2017): 2836. DOI:10.1002/ejoc.201700310.

5. Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I., et al. Synthesis of Chromone-containing allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman-type reaction. European Journal of Organic Chemistry. 2018 (2018): 6304. DOI:10.1002/ejoc.201801159.

SUMMARY

APPROACHES TO THE SYNTHESIS OF 4,4a-DIHYDROXANTHONES

Lukyanenko V. I., 1st year PhD student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The main approaches to the synthesis of dihydro xanthones, which are a potentially new class of biologically active substances, are considered. Experimental data are systematized and promising ways to obtain new representatives of this class are studied.

Keywords: *Dihydroxantones, cyclopentadiene.*

REFERENCES

1. Henderson, W. Ullman E. Photochemistry of 2-benzyl- and 2-benzhydryl-3-benzoylchromones. Journal of the American Chemical Society. 1965; (87): 5424.

2. Sosnovskih V. Ya., KorotaevV.Yu., Barkov A.Yu. One-pot domino synthesis of polyfunctionalized benzophenones, dihydroxanthones, and m-terphenyls from 2-(polyfluoroalkyl)chromones. European Journal of Organic Chemistry. 2015. (2015): 1932.DOI: 10.1002/ejoc.201403585.

3. Bodwell G.J. Hawco K.M. da Silva R.P., Electron deficient dienes 3: rapid access to 2-hydroxybenzophenones via inverse electron demand Diels-Alder-driven domino reactions of a chromone-fused electron deficient diene with enamines.Synlett. 2003(2): 0179-0182. DOI: 10.1055/s-2003-36800.

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(2017): 2836. DOI:10.1002/ejoc.201700310.

5. Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I., et al. Synthesis of Chromone-containing allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman-type reaction. European Journal of Organic Chemistry. 2018 (2018): 6304.DOI:10.1002/ejoc.201801159.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЛКОГОЛЯТОВ МЕТАЛЛОВ В РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ КНЁВЕНАГЕЛЯ С УЧАСТИЕМ ОКСИНДОЛОВ

Львова М.Ю., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Трибулович В.Г.**, к.х.н., заведующий НИЛ «Молекулярная фармакология»
Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 26, Российская Федерация

***E-mail*:** milenalwowa@yandex.ru

Исследование каталитической активности изопропилата алюминия в реакциях конденсации Кнёвенагеля является интересной задачей как в рамках направленного синтеза биологически активных соединений, так и для исследования новых направлений в органическом синтезе.

Ключевые слова: *конденсация Кнёвенагеля, изопропилат алюминия, 3-бензилиденоксиндол, 3-изопропилидениндолинон.*

Конденсация Кнёвенагеля находит широкое применение в органической химии, в частности при синтезе биологически-активных веществ. В НИЛ «Молекулярная фармакология» была разработана эффективная конвергентная стратегия синтеза производных 3-бензилиденоксиндолов, первой стадией которой выступает конденсация Кнёвенагеля оксиндолов и бензофенонов [1]. Соединения данной серии являются активаторами АМФ-активируемой протеинкиназы и представляют большой интерес для медицинской химии. Однако ре-

ализация данной схемы затруднена ввиду того, что бензофенон обладает малой реакционной способностью в конденсации Кнёвенагеля. Для повышения эффективности взаимодействия оксиндола с бензофеноном, в нашей лаборатории было предложено проводить реакцию в присутствии такого катализатора, как изопропилат алюминия. Различные металлорганические соединения применяются в качестве катализаторов. Изопропилат алюминия был выбран ввиду простоты синтеза, а также благодаря сходству с изопропилатом титана, который ранее применялся в реакциях конденсации оксиндолов и бензофенонов как катализатор [2]. Согласно литературным данным изопропилат алюминия может существовать в двух модификациях: тример (жидкий) и тетрамер (кристаллический). Тример более активен, чем тетрамер в реакциях органического синтеза, что может поспособствовать увеличению выхода целевого продукта [3]. Эксперименты в апротонных растворителях с различными карбонильными субстратами при использовании изопропилата алюминия позволили выявить альтернативное направление реакции Кнёвенагеля (рис. 1.).

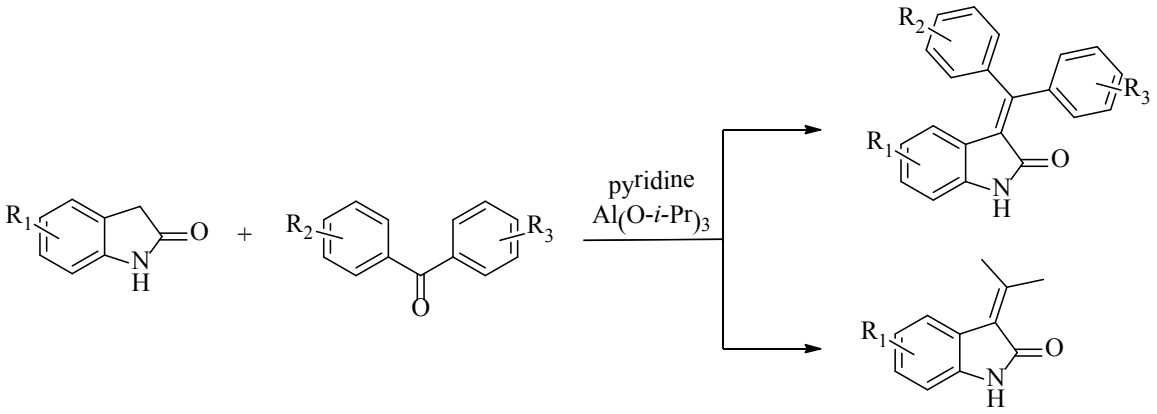


Рис. 1. Направления конденсации Кнёвенагеля

Образование такого продукта, как 3-изопропилидениндолинон, позволило предположить, что изопропилат алюминия выступает не только как катализатор, но и является непосредственным участником реакции.

Таким образом, исследование каталитической активности изопропилата алюминия в реакциях конденсации Кнёвенагеля является интересной задачей как в рамках направленного синтеза биологически активных соединений, так и для исследования новых направлений в органическом синтезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Novikova, D., Grigoreva T., Tribulovich V.G. et al. Advanced palladium free approach to the synthesis of substituted alkene oxindoles via aluminum-promoted Knoevenagel reaction. J. RSC Adv., 2018; 60 (8): 34543–34551. DOI: 10.1039/C8RA07576J.

2. Robichaud B., Liu K. Titanium isopropoxide/ pyridine mediated Knoevenagel reactions J. Tetrahedron Lett., 2011; 52 (51): 6935– 6938. DOI 10.1016/j.tetlet.2011.10.069.

3. Wengroviu J. Aluminum Alkoxide Chemistry Revisited: Synthesis, Structures, and Characterization of Several Aluminum Alkoxide and Siloxide Complexes . J. ACS., 1986; 108 (21): 982-989. DOI: 10.1107/S0108767309093994.

SUMMARY

STUDY OF THE CATALYTIC ACTIVITY OF METAL ALCOHOLATES IN THE REACTION CONDENSATION OF KNOVENAGEL OXYNDOLES

Lvova M., 1st year undergraduate student
Saint-Petersburg State Institute of Technology;
26, Moscow av., St. Petersburg, 190013, Russian Federation

The study of the catalytic activity of aluminum isopropoxide in Knoevenagel condensation reactions is an interesting task both in the framework of directed synthesis of biologically active compounds, and for the study of new directions in organic synthesis.

Keywords: *Knoevenagel condensation, aluminum isopropoxide, 3-benzylideneoxindole, 3-isopropylideneindolinone.*

REFERENCES

1. Novikova, D., Grigoreva T., Tribulovich V.G. et al. Advanced palladium free approach to the synthesis of substituted alkene oxindoles via aluminum-promoted Knoevenagel reaction. J. RSC Adv., 2018; 60 (8): 34543–34551. DOI: 10.1039/C8RA07576J.

2. Robichaud B., Liu K. Titanium isopropoxide/ pyridine mediated Knoevenagel reactions J. Tetrahedron Lett., 2011; 52 (51): 6935– 6938. DOI 10.1016/j.tetlet.2011.10.069.

3. Wengroviu J. Aluminum Alkoxide Chemistry Revisited: Synthesis, Structures, and Characterization of Several Aluminum Alkoxide and Siloxide Complexes . J. ACS., 1986; 108 (21): 982-989. DOI: 10.1107/S0108767309093994.

СИНТЕЗ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ В ПРОТОЧНОЙ МИКРОРЕАКТОРНОЙ СИСТЕМЕ

Наумова А.А., студ. 4 курса, Агаев М.М., студ. 1 курса, Гаврилов Г.А., студ. 1 года курса
Руководители: **Москвин А.В.,** д.х.н.,
заведующий кафедрой неорганической химии, профессор, СПХФУ;
Лалаев Б.Ю., к.х.н., заведующий кафедрой ХТЛВ, доцент, СПХФУ;
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: naumova.alena@pharminnotech.com

Осуществлен синтез бензгидроксамовой кислоты в проточном микрореакторе. Установлено, что с увеличением температуры в диапазоне температур: 70-90°С, а также с увеличением мольного соотношения-гидроксиламин:гидроксид калия:этилбензоат повышается выход бензгидроксамовой кислоты.

Ключевые слова: *синтез, бензгидроксамовая кислота, проточный микрореактор.*

Введение

Из литературы известно, что вещества, содержащие гидроксамовые группировки, проявляют широкий спектр биологической активности. Они обладают антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным, антиастматическим и противораковым действиями [1].

Среди биомолекул гидроксамовая группа присутствует в сильнодействующих ингибиторах матриксной металлопротеиназы и деацетилазы гистогов. Гидроксамовые кислоты являются сильными бидентатными ионными хелатирующими агентами, которые взаимодействуют с цинксодержащими белками. Учитывая важность этой функциональности, разработка новых методологий для общего и эффективного синтеза по-прежнему имеет большое значение [1].

На данный момент описано много методик синтеза гидроксамовых кислот [2], [3], [4]. Однако, современный подход к синтезу бензгидроксамовых кислот в проточном микрореакторе описан только в одной статье [1]. В ней реакция получения бензгидроксамовой кислоты проводится в присутствии метилата натрия, но процесс получения метилата натрия является взрывоопасным. Менее опасно использование спиртовых растворов щелочей. В данной работе мы основывались на препаративной методике, но попытались ее реализовать в микрореакторной системе [5].

Экспериментальная часть

Для проведения исследования была использована проточная микрореакторная система The Dolomite (Германия), состоящая из шприцевого насоса Mitos syringe pump xs с двумя шприцами вместимостью по 2,5 мл и микрореатора Microreactor Chip 250 мкл, 3 порта. Для нагревания микрореакторного термоблока использовали Meros TCU-125. На выходе из микрореактора устанавливали регулятор обратного давления на 6 бар. Измерение оптической плотности проводилось на электрофотоколориметре КФК-3-01 (Россия) в стеклянных кюветах с толщиной поглощения слоя 1 см.

Исходные вещества. Метанол, производитель – ЗАО «Вектон», марка-ХЧ; гидроксиламина гидрохлорид, производитель – ООО АО «Реахим», марка-Ч; гидроксид калия, производитель – ЗАО «Вектон», марка-ХЧ; этилбензоат получен при взаимодействии бензойной кислоты, этанола и концентрированной серной кислоты [6].

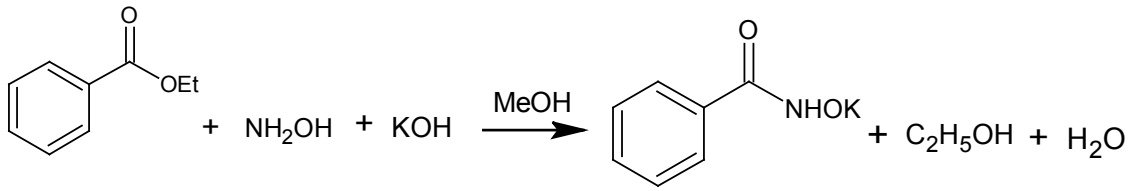


Рис 1. Схема получения бензгидроксамовой кислоты

Общая методика получения бензгидроксамовой кислоты. Изначально было подготовлено два раствора. Раствор №1: приготовлен из 24,25 г (0,38 моль) гидроксиламина гидрохлорида в 250 мл метанола. Раствор №2: приготовлен из 56,02 г (0,998 моль) гидроксида калия в 150 мл метанола, для ускорения завершения реакции раствор был подогрет до 40 °С. Также приготовили 250 мл раствора этилбензоата в метаноле С=0,05 моль/л (в метаноле растворили 1,88 г этилбензоата).

Далее раствор этилбензоата в метаноле непосредственно использовался в микрореакторном синтезе. Данный раствор помещался в один из дозирующих шприцев микрореакторной системы. Во второй шприц набирали раствор гидроксиламина и гидроксида калия в метаноле. Его готовили смешиванием рассчитанных объемов гидроксиламина гидрохлорида в метаноле и гидроксида калия в метаноле и доводили объем смеси до 15 мл метанолом. Образовавшийся раствор декантировали с образующегося осадка хлорида калия в другую пробирку, из которой и проводили дозировку раствора в микрореактор. Расход при этом составлял 50 мкл/мин. Реакцию проводили при 70 и 90 °С.

Отбор для анализа реакционной смеси начинали, когда через микрореактор было прокачано 1 мл реакционной смеси. Таким образом отбирали по 1 мл последовательно в три пробирки, в которые были помещены: 1 мл 15 % $FeCl_3$, 0,1 мл 36 % HCl и 1 мл H_2O дистиллированной. Признаком образования бензгидроксамовой кислоты являлось появление в приемных пробирках характерного темно-фиолетового окрашивания, вследствие образования ее комплекса с иона Fe^{3+}. После отбора к пробе добавили H_2O дистиллированной, доводя объем до 10 мл. Затем измеряли оптическую плотность на фотоколориметре.

Предварительно был записан электронный спектр поглощения раствора комплекса бензгидроксамовой кислоты с ионами Fe^{3+}. Для этого было приготовлено 50 мл раствора бензгидроксамовой кислоты в метаноле растворением навески бензгидроксамовой кислоты. Из данного раствора отобрали аликвоту объемом 0,2 мл, добавили 13 мл 15 % $FeCl_3$,6 мл 36 % HCl и доводили объем раствора до 25 мл. В качестве раствора сравнения использовали раствор 15 % $FeCl_3$, 36 % HCl в H_2O дистиллированной с концентрацией, соответствующей концентрации этих компонентов в анализируемых пробах. Максимум поглощения раствора бензгидроксамовой кислоты оказался в области 500-520 нм. Поэтому при анализе реакционной массы в качестве аналитической использовали длину волну равную 510 нм. Молярный показатель поглощения составил $\varepsilon_{теор.}$=1900 $\frac{л}{моль \cdot см}$.

В случае полного превращения концентрация этилбензоата должна составлять $C = 2{,}5 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Если использовать найденный показатель поглощения, то оптическая плотность $A_{100\%} = 4{,}75$ (на основании закона Бугера-Ламберта-Бера: $A = \varepsilon \cdot l \cdot C$). Это значение принимаем в качестве оптической плотности комплекса в случае 100% выхода бензгидроксамовой кислоты. Таким образом, выход реакции: $\omega = \frac{A}{A_{100\%}} \cdot 100\%$, где А – оптическая плотность анализируемого раствора.

Обсуждение результатов

Характеристики выбранных условий представлены в таблице.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫБРАННЫХ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА БЕНЗГИДРОКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ

№ опыта	Температура, °С	Мольное соотношение NH_2OH:KOH:$C_6H_5COOC_2H_5$	Оптическая плотность, λ = 510 нм	Выход, %
1	70	6,5:26:1	0,430	9,05
2	70	11,2:53,4:1	1,100	23,2
3	90	11,2:53,4:1	1,664	35,0

Согласно этой таблице, с увеличением мольного соотношения NH_2OH:KOH:$C_6H_5COOC_2H_5$ выход бензгидроксамовой кислоты увеличился в 2,6 раза, также существенное влияние оказывает увеличение температуры, что позволило увеличить выход до 35 %. Очевидны возможности для дальнейшего увеличения выхода бензгидроксамовой кислоты. Например, если использовать последовательно 2 микрореактора, тем самым время нахождения смеси в выбранных условиях увеличится вдвое.

Выводы

Использование проточной микрореакторной системы является эффективным методом синтеза бензгидроксамовых кислот. Наиболее важными факторами являются мольное соотношение и увеличение температуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Riva E., Gagliardi S., Mazzoni C., D., Rencurosi A., Vigo D., Martinelli M. Efficient Continuous Flow Synthesis of Hydroxamic Acids and Suberoylanilide Hydroxamic Acid Preparation. The Journal of Organic Chemistry. 2009; 74: 3540-3543. DOI:10.1021/jo900144h.

2. Van't Riet B., Wampler G. L., Elford H. L. Synthesis of hydroxy- and amino-substituted benzohydroxamic acids: inhibition of ribonucleotide reductase and antitumor activity. Journal of Medicinal Chemistry. 1979; 22(5), 589–592. DOI:10.1021/jm00191a027.

3. Nikam S.S., Komberg B.E., Johnson D.R., Doherty A.M. Synthesis of hydroxamic acids: as a new catalyst for the deprotection of O-benzyl hydroxamates. Tetrahedron Letters. 1995; 36(2), 197–200. DOI:10.1016/0040-4039(94)02246-8.

4. Dankwardt S. M. Solid Phase Synthesis of Hydroxamic Acids. Synlett. 1998; 7, 761–761. DOI:10.1055/s-1998-1774.

5. Hauser C. R., Renfrow W. B., Noller C. R., Synerholm M. A Publication of Reliable Methods for the Preparation of Organic Compounds. Organic Syntheses.1943; 2: 67.

6. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. Москва: Химия; 1968; 345 с.

SUMMARY

SYNTHESIS OF HYDROXAMIC ACIDS IN FLOW MICROREACTOR SYSTEM

Naumova A.A., 4th year student
Agaev M.M., 1th year student
Gavrilov G.A., 1th year student
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14 Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Benzhydroxamic acid was synthesized in a flow microreactor. It has been found that with an increase in temperature in the range of 70-90 ° C, as well as with an increase in the molar ratio hydroxylamine: potassium hydroxide: ethylbenzoate, the yield of benzhydroxamic acid increases.

Keywords*: synthesis, benzhydroxamic acid, flow microreactor.*

REFERENCES

1. Riva E., Gagliardi S., Mazzoni C., D., Rencurosi A., Vigo D., Martinelli M. Efficient Continuous Flow Synthesis of Hydroxamic Acids and Suberoylanilide Hydroxamic Acid Preparation. The Journal of Organic Chemistry. 2009; 74: 3540-3543. DOI:10.1021/jo900144h.

2. Van't Riet B., Wampler G. L., Elford H. L. Synthesis of hydroxy- and amino-substituted benzohydroxamic acids: inhibition of ribonucleotide reductase and antitumor activity. Journal of Medicinal Chemistry. 1979; 22(5), 589–592. DOI:10.1021/jm00191a027.

3. Nikam S.S., Komberg B.E., Johnson D.R., Doherty A.M. Synthesis of hydroxamic acids: as a new catalyst for the deprotection of O-benzyl hydroxamates. Tetrahedron Letters. 1995; 36(2), 197–200. DOI:10.1016/0040-4039(94)02246-8.

4. Dankwardt S. M. Solid Phase Synthesis of Hydroxamic Acids. Synlett. 1998; 7, 761–761. DOI:10.1055/s-1998-1774.

5. Hauser C. R., Renfrow W. B., Noller C. R., Synerholm M. A Publication of Reliable Methods for the Preparation of Organic Compounds. Organic Syntheses.1943; 2: 67.

6. Veygand-Hilgetag. Methods of experiment in organic chemistry. Moscow: Chemistry; 1968; 345 p. (in Russian).

САМОСОБИРАЮЩИЕСЯ НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ КОНЪЮГАТА ХИТОЗАНА С ДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ

Новицкая В.В., студ. 4 курса

Руководители: **Скорик Ю.А.**, канд. хим. наук, рук. лаб. ИВС РАН;

Пошина Д.Н., канд. тех. наук, науч. сотр. лаб. ИВС РАН

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: missBelyakova@yandex.ru

Получены самособирающиеся наночастицы на основе модифицированного дезоксихолевой кислотой хитозана. Изучены основные физико-химические параметры образующихся частиц (гидродинамический диаметр и ζ-потенциал).

Ключевые слова: *хитозан, дезоксихолевая кислота, наночастицы.*

Амфифильные производные биополимера хитозана за счёт наличия в их структуре гидрофильных и гидрофобных групп способны к образованию самособирающихся частиц при концентрации полимера, превышающей критическую концентрацию мицеллообразования. Такие частицы, характеризующиеся гидрофобным ядром и гидрофильной оболочкой, представляют интерес в качестве системы доставки гидрофобных лекарственных средств не только оральным и парентеральным путями, но также через слизистые оболочки благодаря мукоадгезивным свойствам хитозана [1]. Для гидрофобной модификации хитозана могут быть использованы холестерин, α-токоферол, холевая, дезоксихолевая, линолевая кислоты, обеспечивающие гидрофобные взаимодействия в том числе и с нуклеиновыми кислотами, при доставке которых с помощью невирусного вектора на основе производных хитозана именно гидрофобные взаимодействия являются основными силами в нейтральной и щелочной средах [2].

Целью данной работы являлось получение самособирающихся частиц на основе дезоксихолевого производного хитозана, для достижения которой решены следующие задачи: 1) синтез конъюгата дезоксихолевой кислоты и хитозана (CS-DA); 2) измерение основных физико-химических параметров образующихся частиц (диаметр и ζ-потенциал).

Экспериментальная часть

Материалы и реагенты. Хитозан из панцирей крабов (ЗАО «Биопрогресс»), имеющий средневязкостную молекулярную массу 3.7×10^4 и степень дезацетилирования DD=0.74; дезоксихолевая кислота (DA); N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (EDAC); N-гидроксисукцинимид (NHS).

Методика и методы

Синтез CS-DA. Хитозан (0,1 г, 0,53 ммоль) растворили в 5 мл 0,1 М HCl. DA (0,0208 г, 0,053 ммоль), растворённую в 1 мл ТГФ, добавили к раствору хитозана. Затем добавили EDAC (0,0071 г, 0,053 ммоль) и NHS (0,0061 г,0,053 ммоль). Реакционную смесь оставили при перемешивании на 72 ч при 20°C. Полученный полимер осадили ацетоном, добавили насыщенный раствор NaCl до укрупнения образовавшегося

белого аморфного осадка, который отфильтровали, диспергировали в очищенной воде, диализовали в течение 4 суток и высушили лиофильно (Freeze Dryer 10N, Fanbolun Ltd.). Структуру полимера изучили при помощи ЯМР ^{1}H спектроскопии в растворе D_2O/CF_3COOH при 70°C (Bruker Avance 400 MHz).

Получение самособирающихся наночастиц CS-DA. 2 мг CS-DA диспергировали в 4 мл воды очищенной и сонировали ультразвуком 20 Вт в течение 5 мин (Bandelin Sonopuls mini 20). Гидродинамический диаметр и ζ-потенциал образовавшихся частиц измерили при помощи Photocor Compact-Z.

Результаты и их обсуждение

Синтез конъюгата CS-DA осуществлён карбодиимидным методом, заключающимся в активации карбоксильной группы DA с помощью EDAC и последующем её присоединении к первичной аминогруппе хитозана с образованием амидной связи между хитозаном и DA при участии NHS (рис. 1). Полученный полимер охарактеризован ЯМР ^{1}H спектром (рис. 2), в котором присутствуют характерные для CS-DA сигналы (м.д.): 0.4-1.77 (сигналы DA), 2.44 (CH3 Ac), 3.59 (H-2 GlcNH2), 3.8-4.5 (H-2 GlcNHAc(DA), H-3, H-4, H-5, H-6), 4.99 (H-1 GlcNHAc(DA)), 5.28 (H-1 GlcNH2). Степень замещения хитозана дезоксихолевой кислотой составила 1,6% при молярном отношении DA к хитозану 0,1.

Спустя 5 минут воздействия ультразвуком на суспензию CS-DA образовавшиеся частицы имели гидродинамический диаметр (518,6 ± 169,2) и ζ-потенциал (26,7 ± 0,5) мВ.

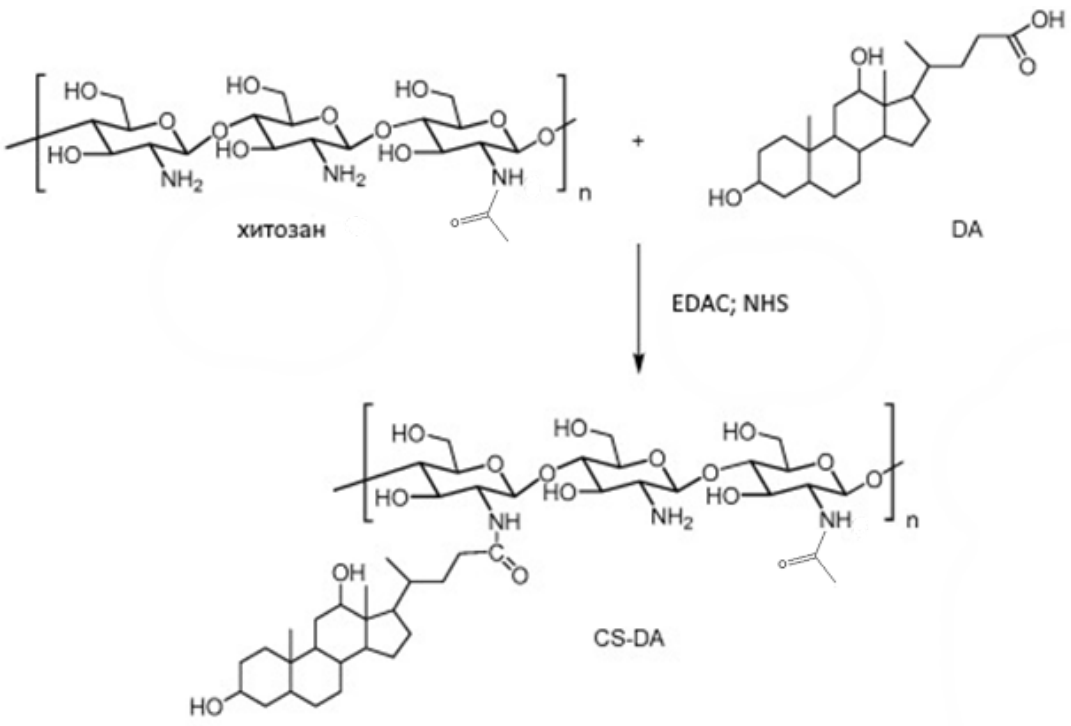


Рис. 1. Схема синтеза конъюгата CS-DA

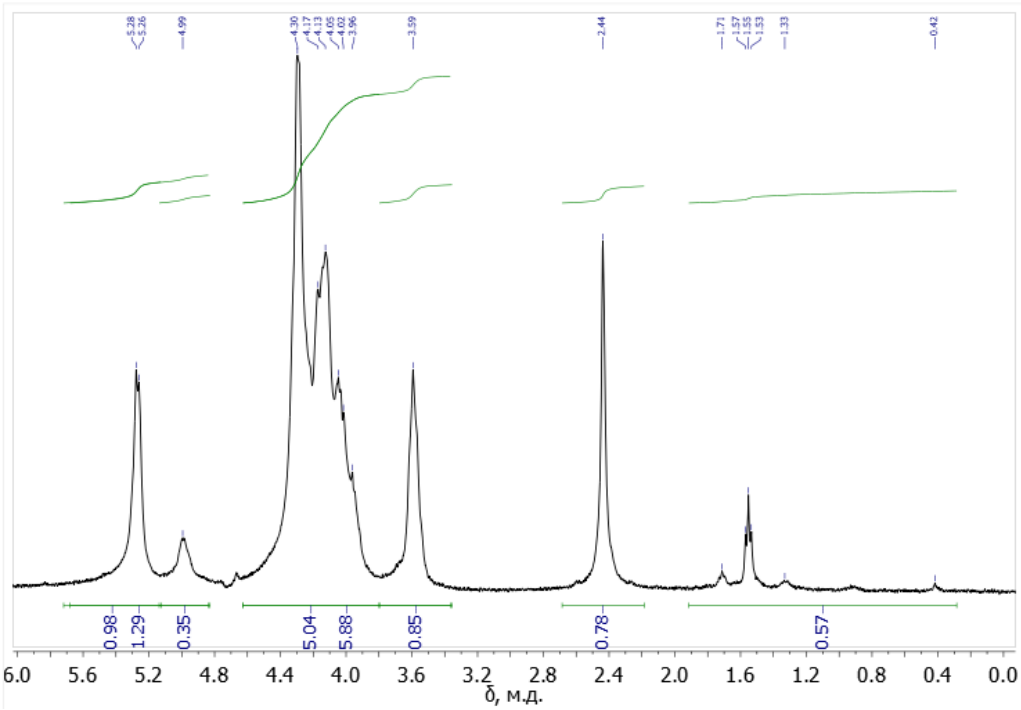


Рис. 2. ЯМР ^{1}H спектр CS-DA

Выводы

Разработана методика получения положительно заряженных самособирающихся наночастиц на основе дезоксихолевого производного хитозана со степенью замещения 1,6%. В дальнейшем для оптимизации синтеза данного амфифильного производного хитозана будет изучено влияние мольного соотношения хитозана и дезоксихолевой кислоты на основные параметры самособирающихся частиц, представляющих интерес в качестве системы доставки лекарственных средств и нуклеиновых кислот.

Работа выполнена при финансовой поддержке мегагранта Правительства Российской Федерации (проект 14.W03.31.0025).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar A.; Vimal A.; Kumar A. Why Chitosan? From Properties to Perspective of Mucosal Drug Delivery. Int. J. Biol. Macromol., 2016; 91: 615–622. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.05.054

2. Yang Y., Wang S.,Wang Y. et al. Advances in self-assembled chitosan nanomaterials for drug delivery. Biotechnology Advances, 2014; 32(7): 1301-1316. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.07.007

SUMMARY

SELF-ASSEMBLED AMPHIPHILIC NANOPARTICLES BASED ON CHITOSAN AND DEOXYCHOLIC ACID CONJUGATE

Novitskaya V.V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Self-assembled nanoparticles based on chitosan modified with deoxycholic acid were obtained. The main physical and chemical parameters of the resulting particles (hydrodynamic diameter and ζ-potential) were studied.

Keywords: *chitosan, deoxycholic acid, nanoparticles*.

REFERENCES

1. Kumar A.; Vimal A.; Kumar A. Why Chitosan? From Properties to Perspective of Mucosal Drug Delivery. Int. J. Biol. Macromol., 2016; 91: 615–622. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.05.054

2. Yang Y., Wang S.,Wang Y. et al. Advances in self-assembled chitosan nanomaterials for drug delivery. Biotechnology Advances, 2014; 32(7): 1301-1316. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.07.007

МОДИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ КОНЪЮГАТОВ С АПКОНВЕРТИРУЮЩИМИ НАНОЧАСТИЦАМИ

Попов А.А., студент 2 курса магистратуры
Руководитель: **Нечаев А.В.**, к.х.н., доц.
МИРЭА – Российский технологический университет.
Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
119571 Москва, просп. Вернадского, д. 86, Российская Федерация

***E-mail*:** alexander.p.tmb@gmail.com

Была проведена модификация молекулы триметилового эфира хлорина p_6 производным глицеролипида, которая позволит создать объекты для проведения фотодинамической терапии с использованием апконвертирующих наночастиц.

Ключевые слова: *природные хлорины, фотосенсибилизаторы, фотодинамическая терапия, апконвертирующие наночастицы.*

Фотодинамическая терапия представляет собой способ лечения различных заболеваний, который состоит в использовании фоточувствительных химических веществ – фотосенсибилизаторов. Они поглощают свет с определенной длиной волны и образуют активные формы кислорода, которые могут напрямую повреждать клетки организма. Для усиления эффективности и уменьшения побочных эффектов в здоровых тканях используют различные люминесцентные наноматериалы, которые также позволяют сочетать фотодинамическую терапию с оптической визуализацией [1].

Поглощение света фотосенсибилизаторами при проведении фотодинамической терапии обычно наиболее интенсивно происходит в области синего или ультрафиолетового диапазона, что не входит в область «окна прозрачности» тканей живых организмов (700-1100 нм), что затрудняет использование метода при воздействии на глубокозалегающие ткани и органы. Использование апконвертирующих наночастиц в составе фотосенсибилизаторов позволяет преодолеть этот недостаток, так как системы на их основе способны поглощать свет инфракрасной области, который проникает сквозь биологические ткани сильнее, чем свет ультрафиолетовой области спектра.

Природные хлорины могут использоваться в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии. Путем их модификации возможно создать производные, способные присоединяться к поверхности апконвертирующих наночастиц с образованием фоточувствительных систем, которые образуют активные формы кислорода при поглощении света инфракрасной области спектра.

Экспериментальная часть

В этой работе на примере триметилового эфира хлорина p_6 была проведена модификация молекулы по 17^3-положению макроцикла производным глицеролипида.

Вначале триметиловый эфир хлорина р6 переводили в диметиловый эфир, после чего через сукцинимидный эфир присоединяли глицеролипид (рис. 1).

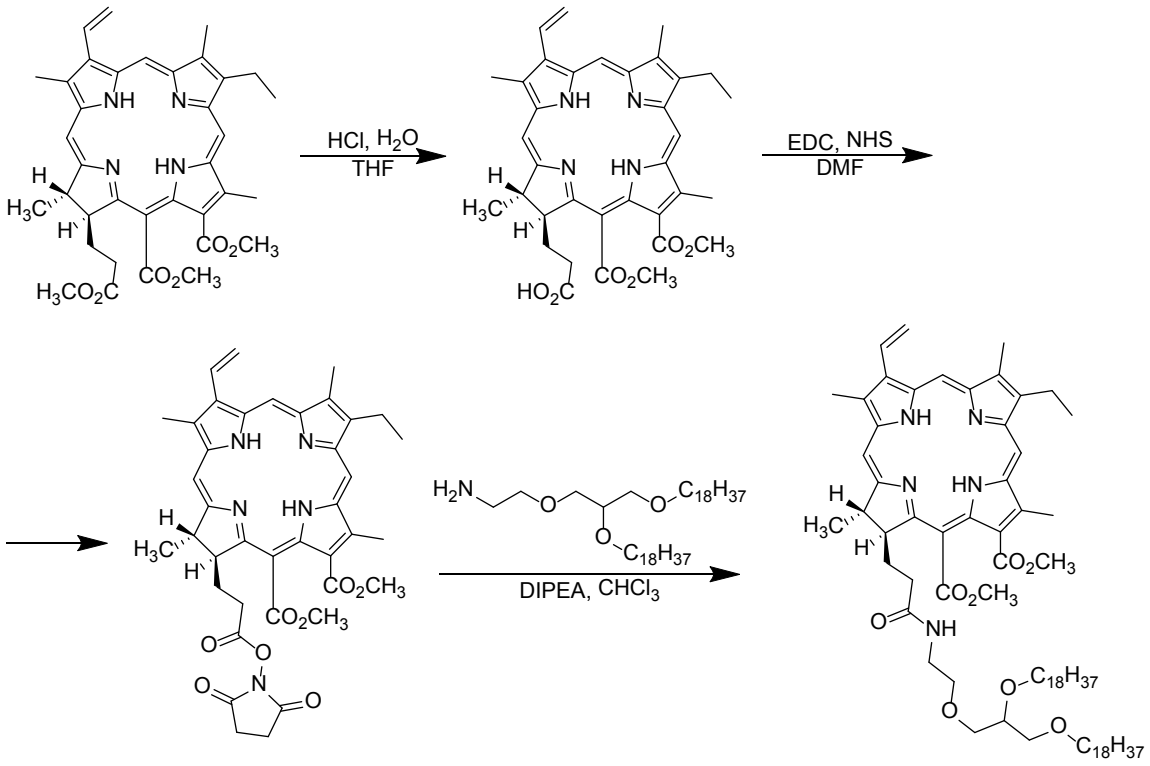


Рис. 1. Модификация молекулы триметилового эфира хлорина *р6*

Для получения необходимого глицеролипида использовали 2,3-бис(октадецилокси)пропан-1-ол, который вначале бромировали, а затем присоединяли N-Boc-этаноламин с последующим удалением Boc-защиты (рис. 2).

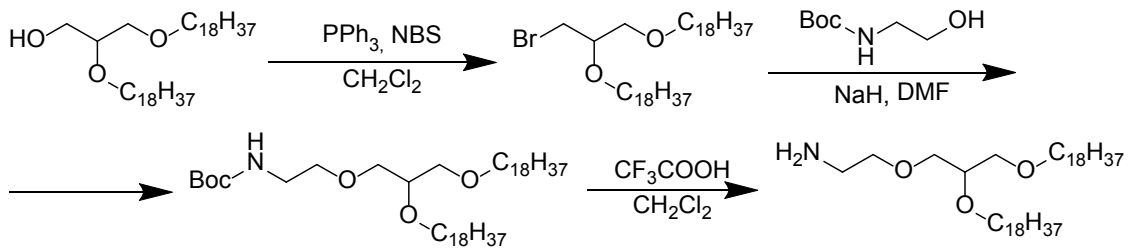


Рис. 2. Получение глицеролипида

ЛИТЕРАТУРА

1. Hailong Q., Meiling T., Tymish Y.O., et al. Recent Progress in Upconversion Photodynamic Therapy. Nanomaterials; 2018, 8(5), №344; DOI:10.3390/nano8050344.

SUMMARY

NATURAL CHLORINS MODIFICATION FOR CONJUGATES WITH UP-CONVERTING NANOPARTICLES

Popov A.A., 2nd year student of magistracy
MIREA – Russian Technological University;
86, Vernadsky Avenue, Moscow, 119571, Russian Federation

A modification of the molecule of chlorin p_6 trimethyl ester with a glycerolipid derivative was carried out, which allows to create a system for photodynamic therapy using up-converting nanoparticles.

Keywords: *natural chlorins, photosensitizers, photodynamic therapy, up-converting nanoparticles*.

REFERENCES

1. Hailong Q., Meiling T., Tymish Y.O., et al. Recent Progress in Upconversion Photodynamic Therapy. Nanomaterials; 2018, 8(5), №344; DOI:10.3390/nano8050344.

СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ДИПЕПТИДОВ НА ОСНОВЕ L-ТРИПТОФАНА, СОДЕРЖАЩИХ N-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ 4-(1-АДАМАНТИЛ)БЕНЗОИЛИРОВАНЫЙ ФРАГМЕНТ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Спиридонова А.В., магистрант 1 года обучения
Руководители: **Красникова Н.В.**, канд. хим. наук, ст. преподаватель,
Красников С.В., доктор хим. наук, научный сотрудник межфакультетской лаборатории
Ярославский Государственный Технический Университет,
150023, Ярославль, Московский проспект, д. 88, Российская Федерация

E-mail: spiridonova_sashulya@mail.ru

Синтезирована серия модифицированных дипептидов на основе L-триптофана, содержащих N-терминальный 4-(1-адамантил)бензоилированый фрагмент. Полученные соединения переданы на испытания *in vitro* для подтверждения антибактериальной активности.

Ключевые слова*: модифицированные дипептиды, N-терминальный 4-(1-адамантил)бензоилированый фрагмент, антибактериальная активность, испытания in vitro.*

В настоящее время в литературе встречаются данные о низших модифицированных пептидах, в том числе содержащих фрагмент адамантана, обладающих такими видами активности, как притивовирусная [1], иммуностимулирующая [2], анксиолитическая [3] и др. Также имеются данные и о проявлении высокой антибактериальной активности соединений с подобной структурой [4].

Ранее нашей научной подгруппой была синтезирована серия N-[4-(1-адамантил)бензоил]–аминокислот [5]. В результате фармакологического скрининга данных соединений *in vitro* было установлено, что N-[4-(1-адамантил)бензоил]-L-триптофан (Рис.) обладает антибактериальной активностью в отношении золотистого стафилококка *S.aureus* и кишечной палочки *E.coli*. Испытания острой токсичности *in vivo* данного соединения показали, что при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении оно относится к 3 классу опасности, а значит, имеет низкую токсичность [6].

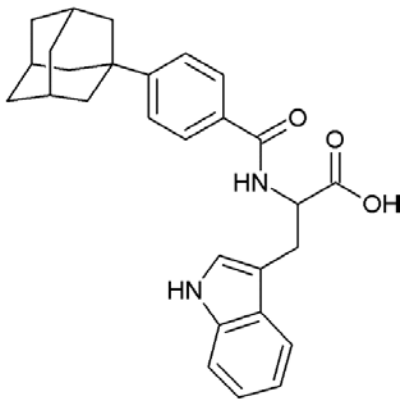


Рис. N-[4-(1-адамантил)бензоил]-L-триптофан

Синтез модифицированных дипептидов на основе N-[4-(1-адамантил)бензоил]-L-триптофана потенциально приведет к увеличению антибактериальной активности и снижению токсичности по сравнению с применяемыми в настоящее время антибиотиками. Также стоит отметить, что новые хемотипы потенциальных антибактериальных средств не имеют структурных аналогов, что может решить проблему резистентности патогенных микроорганизмов к известным антибиотикам.

В связи с этим, нами была поставлена задача получить ряд модифицированных дипептидов на основе L-триптофана, содержащих фрагмент 4-(1-адамантил)бензойной кислоты.

Экспериментальная часть

Синтез модифицированных дипептидов состоял из нескольких стадий. Первый этап осуществлялся проведением реакции ацилирования по Шоттену-Бауману L-триптофана хлорангидридом 4-(1-адамантил)бензойной кислоты в тетрагидрофуране при pH 9-10 в течение трех часов при комнатной температуре с выходом 85 %. Строение и чистота продукта подтверждены данными методов ИК и ^{1}H ЯМР-спектроскопии.

На втором этапе N-[4-(1-адамантил)бензоил]-L-триптофан взаимодействовал с 15%-ным избытком *N,N*-карбонилдиимидазола в тетрагидрофуране при перемешивании и нагревании в течение 1 часа. В результате *in situ* образовывались соответствующие имидазолиды, которые также при перемешивании и нагревании реагировали с 10%-ным избытком гидрохлоридов метиловых эфиров α-аминокислот (L-фенилаланин, L-метионин, L-саркозин, L-глицин, L-лейцин) в присутствии триэтиламина в течение трех часов. Время реакции определяли с помощью ТСХ контроля (толуол / ацетон = 1:1, УФ – проявка). Выходы продуктов составили порядка 70-80 %. Была разработана методика выделения полученных эфиров. В ИК спектре продуктов обнаружены полосы валентных колебаний NH-групп 3280-3290 см$^{-1}$, наличие карбонильных сложноэфирных групп C=O 1740-1750 см$^{-1}$, I и II амидных полос связей C=O соответственно 1630-1640 и 1535-1545 см$^{-1}$. В ^{1}H ЯМР спектре целевых эфиров в области 8,6-8,5 м.д. присутствуют сигналы дублетов, относящихся к NH-группе триптофанового фрагмента и сигналы с разным расщеплением в области 8,2-8,0 м.д., относящихся к NH-группам концевых α-аминокислот.

Следующим этапом синтеза являлся щелочной гидролиз полученных эфиров N-[4-(1-адамантил) бензоил]-L-триптофанил-α-аминокислот 1 н раствором NaOH в ацетоне в течение двадцати четырех часов при комнатной температуре с выходом 80-85 %. Полученные продукты в виде натриевых солей в настоящее время проходят испытания *in vitro* на подтверждение антибактериальной активности.

Вывод

Таким образом, была синтезирована серия модифицированных дипептидов на основе L-триптофана, содержащих фрагмент 4-(1-адамантил)бензойной кислоты с выходом 60-65 % на 4-(1-адамантил)бензойную кислоту. Строение продуктов подтверждали методами ТСХ, ИК и ^{1}H ЯМР – спектроскопии. Синтезированные модифицированные дипептиды в виде натриевых солей переданы на испытания *in vitro* для подтверждения антибактериальной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шибнев В. А., Дерябин П. Г., Гараев Т. М. и др. Пептидные производные карбоциклов как ингибиторы функции виропоринов РНК-содержащих вирусов. Биоорганическая химия. 2017; 43 (5): 491 – 500. DOI: 10.7868/S0132342317050153.

2. Nova M.V., Ratti B.A., Herculano L.S. et al. Design of composite microparticle systems based on pectin and waste material of propolis for modified l-alanyl-l-glutamine release and with immunostimulant activity. Pharmaceutical Development and Technology. 2019; 24: 12 – 23. DOI: 10.1080/10837450.2017.1410556.

3. Кирьянова Е.П., Кузнецова Е.А., Никитин С.В. и др. Синтез замещенного дипептида ГБ-115, потенциального селективного анксиолитика. Химико-фармацевтический журнал. 2011; 45 (2): 41 – 45. DOI: 10.30906/0023-1134-2011-45-2-41-45.

4. Gill J.P.K., Singh S., Sethi N. Synthesis, Characterization and Antimicrobial activity of Protected Dipeptides and their Deprotected Analogs. Orient. J. Chem. 2015; 31 (1): DOI: 417-421. 10.13005/ojc/310149.

5. Krasnikov S.V., Obuchova T.A., Yasinskii O.A., Balakin K.V. Synthesis of amino acid derivatives of 4-(l-adamantyl)benzoic acid obtained by transition metal ion catalyzed oxidation of 4-(l-adamantyl)toluene. Tetrahedron letters. 2004; 4: 711-714. DOI: 10.1016/j.tetlet.

6. Никитченко Е.А., Федоров В.Н., Красников, С.В., Обухова Т.А. Изучение фармакологических свойств производных адамантилбензоиламинокислоты. Фармация. 2007; 8: 37-38.

SUMMARY

SYNTHESIS OF MODIFIED DIPEPTIDES BASED ON L-TRIPTOPHANE, CONTAINING N-TERMINAL 4- (1-ADAMANTHYL) BENZOILYTED FRAGMENT AS POTENTIAL ANTIBACTERIAL DRUGS

Spiridonova A.V. Master of the 1st year of education
Yaroslavl State Technical University;
88, Moskovsky avenue, Yaroslavl, 150023, Russian Federation

A series of modified L-tryptophan-based dipeptides containing the N-terminal 4-(1-adamantyl)benzoylated fragment was synthesized. The resulting compounds were submitted for in vitro testing to confirm antibacterial activity.

Keywords*: modified dipeptides, N-terminal 4- (1-adamantyl) benzoylated fragment, antibacterial activity, in vitro tests.*

REFERENCES

1. Shibnev V. A., Derjabin P. G., Garaev T. M. i dr. Peptidnye proizvodnye karbociklov kak ingibitory funkcii viroporinov RNK-soderzhashhih virusov. Bioorganicheskaja himija. 2017; 43 (5): 491 – 500. DOI: 10.7868/S0132342317050153. (in Russian).

2. Nova M.V., Ratti B.A., Herculano L.S. et al. Design of composite microparticle systems based on pectin and waste material of propolis for modified l-alanyl-l-glutamine release and with immunostimulant activity. Pharmaceutical Development and Technology. 2019; 24: 12 – 23. DOI: 10.1080/10837450.2017.1410556.

3. Kir'janova E.P., Kuznecova E.A., Nikitin S.V. i dr. Sintez zameshhennogo dipeptida GB-115, potencial'nogo selektivnogo anksiolitika. Himiko-farmacevticheskij zhurnal. 2011; 45 (2): 41 – 45. DOI: 10.30906/0023-1134-2011-45-2-41-45. (in Russian).

4. Gill J.P.K., Singh S., Sethi N. Synthesis, Characterization and Antimicrobial activity of Protected Dipeptides and their Deprotected Analogs. Orient. J. Chem. 2015; 31 (1): DOI: 417-421. 10.13005/ojc/310149.

5. Krasnikov S.V., Obuchova T.A., Yasinskii O.A., Balakin K.V. Synthesis of amino acid derivatives of 4-(l-adamantyl)benzoic acid obtained by transition metal ion catalyzed oxidation of 4-(l-adamantyl)toluene. Tetrahedron letters. 2004; 4: 711-714. DOI: 10.1016/j.tetlet.

6. Nikitchenko E.A., Fedorov V.N., Krasnikov, S.V., Obuhova T.A. Izuchenie farmakologicheskih svojstv proizvodnyh adamantilbenzoilaminokisloty. Farmacija. 2007; 8: 37-38. (in Russian).

СИНТЕЗ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА 9-АМИНОХРОМЕНО[4,3-D]ПИРИМИДИНОВ

Труханова Ю.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Чернов Н.М,** канд. хим. наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** jjulenka98@mail.ru

Изучены подходы к синтезу 9-аминохромено[4,3-d]пиримидинов путем взаимодействия этил-3-(6-нитро-4-оксо-4H-хромон-3-ил)акрилата с 1,3-N,N-бинуклеофилами. Исследовано влияние заместителей в положении 2 полученных 9-аминохромено[4,3-d]пиримидинов на флуоресцирующую активность и величину стоксова сдвига.

Ключевые слова: *бинуклеофил, пиримидин, флуоресценция, стоксов сдвиг.*

Синтез полициклических ароматических углеводородов привлекает особое внимание в силу разнообразия биологической активности, а также своими фотофизическими свойствами. В частности, бензопирано[4,3-d] пиримидины показывают противовоспалительную [1], антиагрегантную [2], и анальгетическую [3] активность. Данная работа основывается на результатах исследований, полученных на кафедре органической химии СПХФУ, в ходе которых была выявлена флуоресценция данной группы

веществ в фиолетово-синем диапазоне (390-460 нм) [4]. Стоит отметить, что в состав исследуемых полициклических соединений входит пиримидиновая компонента, которая является основной структурной единицей пиримидиновых оснований, отвечающих за строение нуклеиновых кислот. Описанное сродство предполагает, что данный класс соединений может стать удобным инструментом для исследования биологических мембран и мембранных ферментов с помощью так называемых флуоресцентных меток.

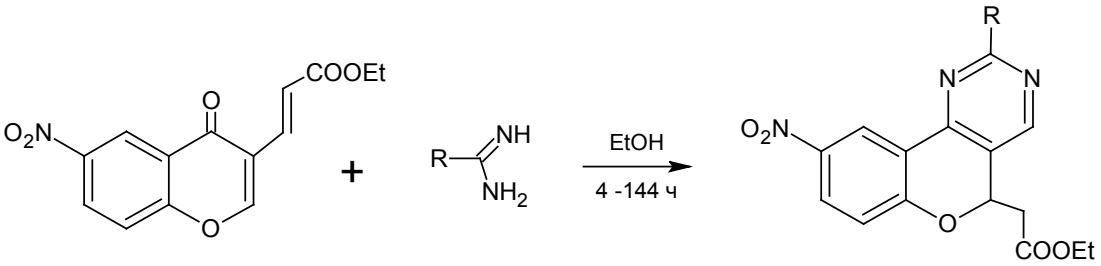
Несмотря на потенциал ранее синтезированных молекул, есть основания полагать, что возможно получить более активные флуоресцирующие агенты той же структуры. С этой целью в качестве заместителя была выбрана аминогруппа, так как она является распространенным ауксохромом, усиливающим флуоресценцию.

Результаты и их обсуждение

За исходное соединение был взят этил-3-(6-нитро-4-оксо-4Н-хромон-3-ил)акрилат (**1**) (схема 1). Более оптимальным путем синтеза могла бы стать циклизация 6-аминозамещенного акрилата, взятого в качестве исходной структуры, но вследствие необратимых процессов окисления аминогруппы по ходу синтеза, реакционная масса осмоляется и выделение целевого продукта не представляется возможным. Выбор нитрогруппы в качестве заместителя фенильного кольца был основан на возможности восстановления нитрогруппы до аминогруппы, проявляющей свойства ауксохрома в образующейся полициклической хромофорной группировке. Реакция с 1,3-N,N-бинуклеофилами **2a-d** (схема 1) проходит в мягких условиях в среде этилового спирта при комнатной температуре с умеренными выходами (40-50%), в отличие от аналогичных реакций с другими заместителями [4].

Варьирование заместителей бинуклеофила значительно влияет на время протекания процесса, объемные заместители (**b, c**) (таблица 1) снижают скорость реакции в десятки раз.

Схема 1

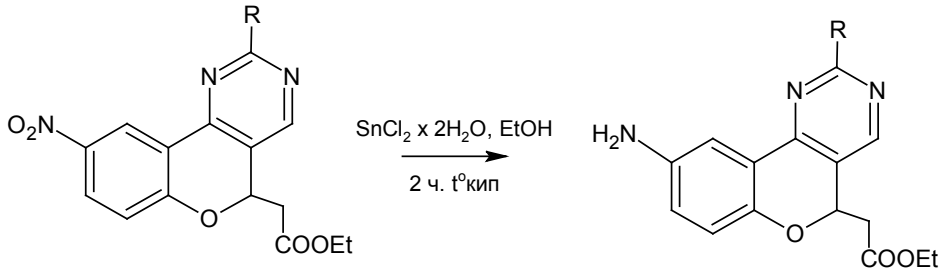


1 **2a-d** **3a-d**

Выделенные продукты реакции (схема 1) подвергались селективному восстановлению нитрогруппы до аминогруппы. Восстановление проводилось по типовой схеме (схема 2) кипячением полученных 9-нитрохромено[4,3-d]пиримидинов **3a-d** (схема 1) с дигидратом хлорида олова в среде спирта. Продукты восстановления были выделены из смеси хлороформ-гексан.

Строение соединений **3** и **4** было доказано методами спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C.

Схема 2



3a-d **4a-d**

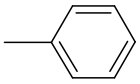
Следующим этапом исследования синтезированных молекул был анализ спектров флуоресценции. Было выявлено, что аминогруппа смещает длины волн возбуждения ароматической системы в длинно-

волновую область (380нм) в сравнении с нитрохроменопиримидинами (250 нм) [4]. Максимумы эмиссии наблюдаются от 530 до 580 нм.

Среди 9-аминохромено[4,3-d]пиримидинов **3a-d** наибольшую флуоресцирующую активность показал 2-метилтио-9-аминохромено[4,3-d]пиримидин (**4b**) с аномально большим стоксовым сдвигом близким к 200 нм. Наименьшее значение данного параметра наблюдается у 2,9-диаминохромено[4,3-d]пиримидина.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ НА ЭМИССИЮ И ПОГЛОЩЕНИЕ

№	R	Максимум эмиссии, нм	Максимумы поглощения, нм	Стоксов сдвиг, нм
4a	—CH_3	550	303, 383	167
4b	—S—CH_3	580	299, 320, 384	196
4c		550	308, 386	164
4d	—NH_2	530	329, 378	152

Выводы

В ходе выполненного исследования было изучено влияние заместителей бинуклеофила на ход циклизации с этил-3-(6-нитро-4-оксо-4Н-хромон-3-ил) акрилатом (**1**). Расширен ряд замещенных хромено[4,3-d]пиримидинов. По результатам спектрального анализа, выявлено, что полученные 9-аминохромено[4,3-d]пиримидины **4a-d** проявляют флуоресценцию в зелено-желтом диапазоне (530-580нм) и обладают аномально большим сдвигом Стокса, поэтому могут быть использованы в качестве органических люминофоров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruno, O.; Schenone, S.; Ranise, A.; Barocelli, E.; Chiavarini,M.; Ballabeni, V.; Bertoni, S. Arzneim. – Forsch. 2000, 50, 140.

2. Bruno, O.; Brullo, C.; Schenone, S.; Bondavalli,F.; Ranise, A.; Tognolini, M.; Impicciatore, M.; Ballabeni, V.; Barocelli, E. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 121.3.

3. Bonacorso, H. G.; Rosa, W. C.; Oliveira, S. M.; Brusco, I.; Brum, E.S.; Rodrigues, M. B.; Frizzo, C. P.; Zanatta, N. Bioorg. Med. Chem.Lett. 2017, 27, 1551.

4. Чернов Н.М., Шутов Р.В., Потапова А.Э., Яковлев И.П. Эффективный синтез флуоресцирующих хромено [4,3-d] пиримидинов из электронодефицитных 3-винилхромонов // Синтезы. 2019, 51, A–K.

SUMMARY

SYNTHESIS AND FLUORESCENT PROPERTIES OF 9-AMINOCHROMENO[4,3-D] PYRIMIDINES

Truhanova J. A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The approaches to the synthesis of 9-aminochromeno [4,3-d] pyrimidines by the interaction of ethyl 3- (6-nitro-4-oxo-4H-chromon-3-yl) acrylate with 1,3 – N,N-binucleophiles. The effect of substituents at position 2 of 9-aminochromeno [4,3-d] pyrimidines on fluorescence activity and Stokes shift was studied.

Keywords: *binucleophile, pyrimidine, Stokes shift, fluorescence.*

REFERENCES

1. Bruno, O.; Schenone, S.; Ranise, A.; Barocelli, E.; Chiavarini,M.; Ballabeni, V.; Bertoni, S. Arzneim. – Forsch. 2000, 50, 140.

2. Bruno, O.; Brullo, C.; Schenone, S.; Bondavalli, F.; Ranise, A.; Tognolini, M.; Impicciatore, M.; Ballabeni, V.; Barocelli, E. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 121.

3. Bonacorso, H. G.; Rosa, W. C.; Oliveira, S. M.; Brusco, I.; Brum, E. S.; Rodrigues, M. B.; Frizzo, C. P.; Zanatta, N. Bioorg. Med. Chem.Lett. 2017, 27, 1551.

4. ChernovN.M., Shutov R.V., PotapovaA.E., Yakovlev И.P. Convenient Synthesis of Fluorescent Chromeno[4,3-d]pyrimidinesfrom Electron-Deficient 3-Vinylchromones// Synthesis. 2019, 51, A–K.

СИНТЕЗ ПОЛИМЕР НОСИТЕЛЯ ИЗ ДЕКСТРАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СИСТЕМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Уразбоев Ш.Р., студ. 2 курса

Руководитель: **Каримов А.**, докт. хим. наук, проф.

Ташкентский Фармацевтический Институт,

100015, Ташкент, ул. Айбека 45, Узбекистан

E-mail: info@pharmi.uz

Приведена реакция периодатного окисления декстрана и получены диальдегид производные декстрана содержащие 10-90 моль% альдегидных групп. Показана, что путем изменения условия реакции можно варьировать содержание альдегидных групп и молекулярные параметры диальдегид декстрана. Проведена реакция диальдегид декстрана с гидроксиламином и получены макромолекулярные системы, содержащие оксимные группы.

Ключевые слова: *декстран, полимер-носитель, периодатное окисление, диальдегид декстран, гидроксиламин.*

Одной из быстро развивающихся отраслей фармацевтической промышленности является создание новых лекарственных форм пролонгированного действия на основе полимерных носителей, обеспечивающих направленный транспорт в орган-мишень [1, 2]. При создании таких макромолекулярных лекарственных систем особое внимание уделяется к выбору полимер-носителя [3], так как активность, токсичность и время действие препарата зависит от природы, физико-химических свойств полимер-носителя.

В последние годы в качестве полимер-носителя часто используют полисахариды. Это связано с их биосовместимостью, нетоксичностью, доступностью и наличием в их макромолекулах реакционно-активных функциональных групп.

В настоящей работе в качестве полимер-носителя использовали декстран. Декстран – полисахарид, получаемый методом микробиологического синтеза, основная молекулярная цепь которого состоит из ангидро-D-глюкопиранозных звеньев, соединенных преимущественно α-1,6- гликозидными связями.

Для введения реакционно-активных альдегидных групп в молекулу декстрана проводили реакцию периодатного окисления. Реакцию проводили гомогенно с растворами $NaJO_4$.

Как известно при периодатном окислении, возможно, могут присутствовать следующие комбинации окисленных моносахаридных остатков [4, 5]:

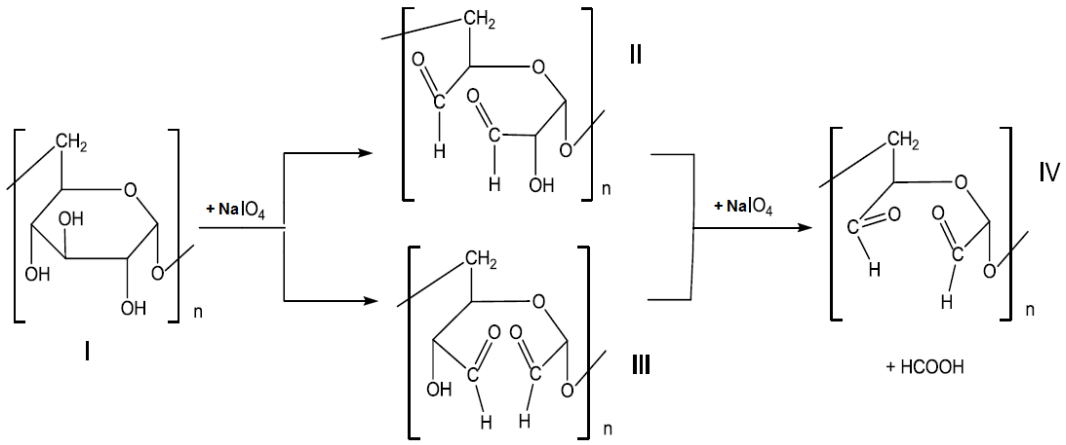


Рис. 1. Периодатное окисление декстрана

Как видно из схемы (рис. 1) реакция протекает с разрывом связей C(2)-C(3) и C(3)-C(4) с равной вероятностью, поэтому на первой стадии при малых соотношениях ангидроглюкозное звено: IO_4^- происходит образование равномольной смеси продуктов, содержащих окисленные звенья **II** и **III**. При избытке в реакции периодата происходит доокисление звеньев **II** и **III** до продукта **IV** с выделением муравьиной кислоты.

Для определения оптимального условия периодатного окисления декстрана изучено влияние параметров реакции на степень окисления декстрана. В таблице 1 приведены результаты исследования зависимости степени окисления декстрана от продолжительности реакции и соотношения реагентов.

Таблица 1

ЗАВИСИМОСТЬ СТЕПЕНИ ОКИСЛЕНИЯ ДЕКСТРАНА ОТ СООТНОШЕНИЯ РЕАГЕНТОВ

Мольное соотношение декстран : JO_4	Число окисленных звеньев, вмоль % (II + III + IV)	Расчет		Эксп. значение IV по выдел. HCOOH
		II + III*	IV**	
1 : 0,5	5	5	-	-
1 : 0,15	14	13	-	1
1 : 0,25	18	16	2	2
1 : 0,5	27	16	11	11
1 : 1,0	52	7	45	45
1 : 1,5	64	2	62	62
1 : 2,0	84	-	84	84

где: степень окисления определена

** – йодометрическим методом;*

*** – по концентрации муравьиной кислоты*

Как видно из таблицы 1, при малых соотношениях (до 12%) образуются только звенья II и III, и количество израсходованного периодата соответствует количеству образовавшихся альдегидных звеньев, при соотношениях от 20 до 100% становится заметной реакция окисления с выделением муравьиной кислоты, при этом образуется полимер, содержащий все три типа звеньев. При соотношениях выше 100 мол. % периодата практически все звенья типа II и III доокисляются с выделением муравьиной кислоты.

Таким образом, ДАД со степенью окисления выше 50% содержат только звенья типа IV. Результаты титрования выделяющейся в реакции муравьиной кислоты полностью согласуются с результатами определения степени окисления полученных ДАД.

Далее выяснения реакционной способности альдегидных групп ДАД проводили реакцию присоединения гидроксиламина (ГА) к макромолекуле ДАД. Реакцию проводили в водных средах в стехиометрических соотношениях ДАД : ГА. Результат исследования показали, что взаимодействие ДАД с ГА идет быстро, уже через 30 мин после начала реакции все альдегидные группы ДАД полностью замещается с ГА. При этом одному окисленному элементарному звену ДАД соответствует 2 моль ГА. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

ЗАВИСИМОСТЬ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ДАД С ГА ОТ СООТНОШЕНИЯ РЕАГЕНТОВ

Соотношение ДАД (γ =) : ГА, в молях	Содержание N, %	Связанный ГА, моль %
1:0,25	1,67	22,5
1:0,5	3,15	42,4
1:1,0	4,93	66,2
1:1,5	6,01	80,7
1:2,5	6,06	81,4
1:5,0	6,17	82,8

Как видно из таблицы 2 увеличение количества ГА в реакционной среде до 2,5 моль приводит к значительному увеличению содержания связанного ГА в макромолекуле. Однако дальнейшее увеличение его количества мало изменяет его содержание в продукте реакции, что свидетельствует об исчерпании незамещенных альдегидных групп полимерной матрицы при определенных соотношениях компонентов.

Таким образом ДАД обладает высоко реакционной способностью и легко выступает реакцию присоединения с препаратами, содержащими первичные аминогруппы, что позволяет получать на их основе макромолекулярные лекарственные системы.

Экспериментальная часть

Декстран. Стандартный кровезаменитель Полиглюкин – прозрачный раствор. Раствор для инфузий, 200 мл 10 % раствор декстрана с Mw=40 кДа в изотоническом 0,9 % растворе NaCl. Использовали без дополнительной очистки.

Натрий йоднокислый мета. Белый кристаллический порошок. Массовая доля основного вещества – не менее 98%. Химическая формула: $NaIO_4$. Использовали без дополнительной очистки.

Анализ содержания азота проводили на элемент анализаторе EuroEA Elemental Analuser, Италия. УФ-спектры снимали на спектрофотометре «UV 1280» производства фирмы «Shimadzu» (Япония). ИК-спектры снимали на приборе IR Tracer -100 (Shimadzu), в диапазоне длин волн 500-4000 $см^{-1}$.

Периодатное окисление. К раствору декстрана добавляли соответствующее количество $NaJO_4$ и перемешивали в течении 2 часа при 25 ^oC температуре. Продукты реакции осаждали ацетоном. Осадок промывали 75 %-ным водно-спиртовым раствором до отрицательной реакции на ионы JO_4^- и JO_3^-.

Вывод(ы)

Таким образом, в результате проведенных исследований получены макромолекулярные системы на основе декстрана, содержащие от 20 до 80 моль % РРР посредством азометиновой связи. В настоящее время проводятся исследования по изучению биологической активности полученных макромолекулярных систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хананов Э.А., Мизина П.Г., Симакина А.А. Пролонгированные лекарственные формы как способ снижения негативных воздействий на человеческий организм. Известия научного центра РАН. Т.11. №1 (6) 2009, -С. 1321-1323.

2. Шомуротов Ш.А., Муродов Э.А., Тураев А.С. Синтез и исследование пролонгированного препарата на основе карбоксиметилцеллюлозы. Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2005. – №4. – С. 61-64.

3. Shomurotov Sh.A., Turaev A.S., Murodov E.A. «Medical and biologic polymers on the basis of polysaccharides» 6 th international symposium on the chemistry of natural compounds. – Ankara, 2005. – p. 190.

4. Валуев И.Л. Химическая модификация макромолекул для создания полимерных систем направленного транспорта биологически активных соединений. диссертация ... доктора химических наук: 02.00.06. – Москва, 2007. – 211 с. : ил. РГБ ОД, 71:07-2/67.

5. Кривоногов А.В. Получение полисахаридных пленок из декстранов // Международный школьный научный вестник. – 2016. – № 3. – С. 71-72.

SUMMARY

SYNTHESIS OF A CARRIER POLYMER FROM DEXTRAN FOR PRODUCING MACROMOLECULAR MEDICINAL SYSTEMS OF LONG-TERM ACTION

Urazboev Sh.R. , 2th year student
Tashkent Pharmaceutical Institute,
100015, Tashkent, st. Aybek 45, Uzbekistan

The reaction of periodic oxidation of dextran was carried out and dialdehyde derivatives of dextran containing 10-90 mol% of oxidized units were obtained. It was shown that by changing the reaction conditions it is possible to vary the content of aldehyde groups and the molecular parameters of dialdehyde dextran. The obtained dialdehyde derivatives easily interacts with primary amines to form easily hydrolyzable compounds having an azomethine

bond, which allows them to be used as a carrier polymer for the production of prolonged action macromolecular drug systems.

Keywords: *capillary electrophoresis, capillary zone electrophoresis, inorganic cations.*

REFERENCES

1. Hananov E.A., Mizina P.G., Simakina A.A. Prolonged dosage forms as a way to reduce the negative effects on the human body. Bulletin of the Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. T.11. No. 1 (6) 2009, p. 1321-1323.

2. Shomurotov Sh.A., Murodov E.A., Turaev A.S. Synthesis and study of a prolonged carboxymethyl cellulose-based preparation. Pharmaceutical Journal. Tashkent, 2005. – №4. – FROM. 61-64.

3. Shomurotov Sh.A., Turaev A.S., Murodov E.A. "Medical and biologic polymers on the basis of polysaccharides" 6 th international symposium on the chemistry of natural compounds. – Ankara, 2005. – p 190.

4. Valuev I.L. Chemical modification of macromolecules to create polymer systems for the targeted transport of biologically active compounds. the dissertation ... Doctors of chemical sciences: 02.00.06. – Moscow, 2007. – 211 p. : ill. RSL OD, 71: 07-2 / 67.

5. Krivonogov A.V. Obtaining polysaccharide films from dextrans // International School Scientific Bulletin. – 2016. – No. 3. – S. 71-72.

ПОДХОД К СИНТЕЗУ НОВЫХ 2,4,6-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ-1,3,5-ТРИАЗИНОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Чернышов М.Ф., студ. 4 курса, Колесник Д.А., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Куваева Е.В.**, к. фарм. наук, доц. кафедры органической химии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*: chernyshov.maksim@pharminnotech.com**

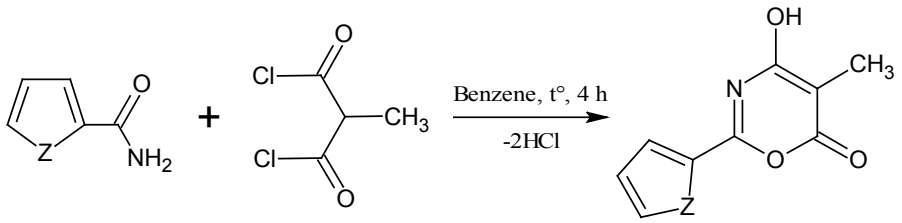
Разработан подход к синтезу 2,4,6-тризамещенных-1,3,5-триазинов с помощью реакции рециклизации. Проведён скрининг биологической активности полученных соединений с помощью пакета программ PASS.

Ключевые слова: *1,3,5-триазины, биологическая активность, PASS, GUSAR.*

На сегодняшний день среди 2,4,6-тризамещенных-1,3,5-триазинов известны соединения, обладающие различной биологической активностью: антимикробной, противоопухолевой и др. Некоторые из них достаточно широко применяются при лечении малярии (циклогуанил – активный метаболит прогуанила) и хронического миелолейкоза (азацитидин, децитабин), а также в сельском хозяйстве в качестве пестицидов (прометрин, атразин, пропазин). Таким образом, данный класс соединений является весьма перспективным для исследований с точки зрения синтеза и изучения биологической активности. Поэтому целью нашей работы стало изучение взаимодействия 2,5-дизамещённых-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов и S-метилизотиомочевины как способа получения, во-первых, 1,3,5-триазинового цикла, во-вторых, трех различных заместителей в положениях 2, 4 и 6 цикла. В ходе работы дополнительно был провёден скрининг биологической активности полученных соединений «in silico».

Экспериментальная часть

2,5-дизамещённые-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-оны (III а, б) для последующей стадии синтеза были предварительно получены в ходе реакции между свежеперегнанным 2-метилпропандиоилдихлоридом (II) и амидами соответствующих гетероциклических карбоновых кислот (I а, б). Реакция протекала в абсолютном бензоле в качестве среды при температуре кипения последнего в течение 4 часов (рис.1).

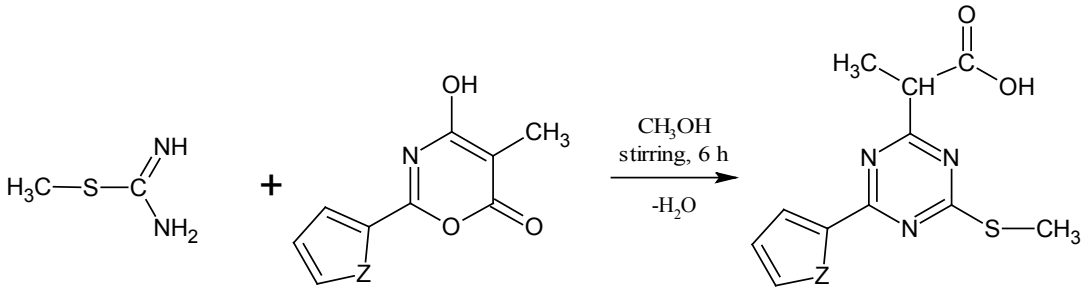


I (а, б) **II** **III (а, б)**

где Z = -O-, -S-

Рис. 1. Схема синтеза 2,5-дизамещённых-4-гидрокси-6H-1,3-оксазин-6-онов

2,4,6-тризамещенные-1,3,5-триазины (V а, б) были получены путём взаимодействия 2,5-дизамещённых-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов (III а, б) с S-метилизотиомочевиной (IV) в абсолютном метаноле в течение 6 часов при температуре 25±2°C и постоянном перемешивании (рис. 2).



IV **III (а, б)** **V (а, б)**

где Z = -O-, -S-

Рис. 2. Схема синтеза 2,4,6-тризамещённых-1,3,5-триазинов

Прогнозирование возможной биологической активности полученных соединений (V а, б) осуществлялось с помощью программного обеспечения Prediction of Activity Spectra for Substances – PASS. Данное программное обеспечение оценивает вероятные профили биологической активности для исследуемых соединений на основе их структурных формул. Общий список предсказываемых биологических активностей состоит из более чем 4000 терминов, включая фармакотерапевтические эффекты, биохимические механизмы, токсичность, метаболизм, регуляцию экспрессии генов. Прогноз PASS основан на базе о взаимосвязях «структура-активность» для более чем 260000 соединений с известной биологической активностью, средняя точность которого составляет около 95%. Для каждого соединения были найдены: Probability to be active (Pa) – вероятность того, что исследуемое соединение относится к подклассу активных по данному критерию и Probability to be inactive (Pi) – вероятность того, что исследуемое соединение относится к подклассу неактивных по данному критерию (таблица 1, таблица 2).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЯ V (А)

Pa	Pi	Спектры биологической активности
0,671	0,009	Активность при нейродегенеративных заболеваниях
0,618	0,005	Противопаркинсоническая активность
0,632	0,033	Ингибитор фосфатазы
0,591	0,035	Ингибитор экспрессии HIF1A
0,542	0,004	Параоксоназный субстрат
0,531	0,005	Протагонист предшественника бета-амилоида
0,487	0,031	Ингибитор гистидинкиназы
0,464	0,014	Ингибитор тиопурин-S-метилтрансферазы

Pa	Pi	Спектры биологической активности
0,462	0,089	Ингибитор протеасомы
0,495	0,123	Фибринолитическая активность

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЯ V (Б)

Pa	Pi	Спектры биологической активности
0,638	0,033	Антагонист анафилотоксин-рецептора
0,515	0,004	Параоксоназный субстрат
0,556	0,051	Ингибитор дополнения фактора D
0,547	0,044	Противовоспалительная активность
0,522	0,035	CYP2C9 субстрат
0,451	0,017	CYP2C10 субстрат
0,478	0,080	Ингибитор протеасомы
0,467	0,069	Ингибитор экспрессии HIF1A
0,456	0,060	Активность при артрите

Прогноз острой токсичности у крыс и принадлежности к классу токсичности согласно классификации, принятой в Европейском Союзе (ЕС), при моделировании внутрибрюшинного и перорального введения полученных соединений (V а, б) был проведён с помощью программного обеспечения General Unrestricted Structure-Activity Relationships – GUSAR (таблица 3, таблица 4).

Таблица 3

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВНУТРИБРЮШИННОГО И ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ V (А)

Способ введения	Концентрация мг/кг; класс токсичности
Внутрибрюшинное введение	235,200; класс IV
Пероральное введение	714,200; класс IV

Таблица 4

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВНУТРИБРЮШИННОГО И ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ V (Б)

Способ введения	Концентрация мг/кг; класс токсичности
Внутрибрюшинное введение	365,600; класс IV
Пероральное введение	738,400; класс IV

Выводы

Изучено взаимодействие 2,5-дизамещённых-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов и S-метилизотиомочевины. В ходе реакции были получены новые 2,4,6-тризамещенные-1,3,5-триазины. Проведён скрининг биологической активности полученных соединений и выявлены возможные её спектры. Проведена оценка острой токсичности, а также установлен класс токсичности согласно классификации ЕС у крыс при моделировании внутрибрюшинного и перорального введения полученных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Majdouline L., AzeddineA., Rachid H. et al. Biological activities of triazine derivatives. Combining DFT and QSAR results. Arabian Journal of Chemistry. 2017; 10:946-955.

2. Desai N.C., Atul H.M., Senta R.D. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some novel 4-(4-(arylamino)-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-ylamino)-N-(pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamides. Journal of Saudi Chemical Society. 2016; 20:686-694.

3. Верещагин Л. И., Верхозина О. Н., Покатилов Ф. А., Пройдаков А. Г., Кижняев В. Н. Синтез полиядерных гетероциклических полиазотистых систем на основе цианурхлорида и его производных. Химия гетероциклических соединений. 2010; 2:255-261.

4. PASS Online. Way2Drug. Доступно на www.way2drug.com/PASSOnline/ [Дата обращения – 20.02.2020].

5. GUSAR. Way2Drug. Доступно на http://www.way2drug.com/gusar [Дата обращения – 20.02.2020].

SUMMARY

AN APPROACH TO THE SYNTHESIS OF NEW 2,4,6-TRISUBSTITUTED-1,3,5-TRIAZINES AND PREDICTION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

Chernyshov M.F., 4thyear student, Kolesnik D.A.,2nd year Ph.D. student
Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

An approach to the synthesis of 2,4,6-trisubstituted-1,3,5-triazines using the recyclization reactionhas been developed. The biological activity of the obtained compounds was screened using the PASS software package.

Keywords: *1,3,5-triazines, biological activity, PASS, GUSAR.*

REFERENCES

1. Majdouline L., AzeddineA., Rachid H. et al. Biological activities of triazine derivatives. Combining DFT and QSAR results. Arabian Journal of Chemistry. 2017; 10:946-955.

2. Desai N.C., Atul H.M., Senta R.D. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some novel 4-(4-(arylamino)-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-ylamino)-N-(pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamides. Journal of Saudi Chemical Society. 2016; 20:686-694.

3. Vereshhagin L. I., Verhozina O. N., Pokatilov F. A., Projdakov A. G., Kizhnjaev V. N. Sintez polijadernyh geterociklicheskih poliazotistyh system na osnove cianurhlorida i ego proizvodnyh. Himija geterociklicheskih soedinenij. 2010; 2:255-261 (in Russian).

4. PASS Online. Way2Drug. Available at www.way2drug.com/PASSOnline/ [Accessed – 20.02.2020].

5. GUSAR. Way2Drug. Available at http://www.way2drug.com/gusar [Accessed – 20.02.2020].

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЭТАП ОЧИСТКИ СОЛЕЙ ОЛИГОГУАНИДИНОВ

Чумак А.В., студ. 3 курса, Иванов И.С., асп. 3 года обучения, Трачук К.Н., студ. 4 курса
Руководитель: **Шаталов Д.О.**, канд. фарм. наук
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«МИРЭА – Российский технологический университет»,
119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86, Российская Федерация

E-mail: nastya-chymak@mail.ru

Представлен способ очистки солей алкиленгуанидинов от примесей остаточных мономеров гексаметилендиамина и гуанидина гидрохлорида при помощи кетонового растворителя.

Ключевые слова: *олигогуанидины, микрофлюидный синтез, антисептик, резистентность бактерий.*

В современном мире количество бактерий, порождающих различные инфекции, неумеренно растёт, а антибактериальных агентов, способных воздействовать на них, сокращается. Основной причиной этого дисбаланса является микробная резистентность. Известно, что длительное применение антибиотиков снижает механизмы защиты, при этом нередки случаи развития лекарственной аллергии и кандидозной (грибковой) инфекции, отмечается их отрицательное действие на соматические клетки [1]. В связи с этим требуется внедрение в практику других средств – антисептиков, в роли которого может выступать цитрат

олигогексаметиленгуанидина (ОГМГц). Цитраты обеспечивают эффективные противокоагулирующие и антимикробные свойства [2]. Кроме того, соль лимонной кислоты более безопасна в отношении организма человека [3] и ее биодоступность выше, чем у солей других кислот [4]. Сейчас ведутся разработки по синтезу ОГМГц с использованием микрофлюидных технологий. Микрофлюидная система является очень многообещающей. Вследствие малых размеров канала и высокого коэффициента поверхности микроканала к объему жидкости, реакции в такой системе проходят намного быстрее и эффективнее [5], однако для того, чтобы использовать соль ОГМГ в качестве лекарственного препарата, требуется определённая квалификация чистоты соединения согласно Государственной Фармакопее XIV изд. (ГФ XIV изд.). Именно поэтому основной целью данной работы является разработка этапа очистки солей ОГМГ, полученных с помощью микрофлюидных технологий.

Экспериментальная часть

На первоначальном этапе получают технический гидрохлорид ОГМГ поликонденсацией гексаметилендиамина (ГМДА) с гидрохлоридом гуанидина (ГХГ) при температуре 180-210°С, синтез идет в микрореакторе, куда подается смесь, растворенная в полярном растворителе. Далее технический ОГМГ-ГХ растворяют в воде с получением 40-60% водного раствора. Затем к 1 объемной части водного раствора технического ОГМГ-ГХ добавляют 4-6 объемных частей спиртового раствора щелочи, отобранной из KOH, полученной в количестве 1-4 эквивалентов на 1 эквивалент ОГМГ-ГХ. Полученный раствор основания ОГМГ барботируют углекислым газом в течение 2 часов. Образовавшуюся смесь гидрокарбоната ОГМГ фильтруют под вакуумом от осадка и добавляют к ней лимонную кислоту до выпадения осадка в виде гидроцитрата. После осаждения и выпаривания к сухому остатку соли ОГМГ, растворенному в 1 части воды, добавляют 2 массовые части спирта, выбранного из этанола пропанола или изопропанола, и 1 массовую часть хлороформа. В течение часа происходит перемешивание и последующее отделение нижней фазы, состоящей из соли разветвленного ОГМГ, спирта и хлороформа. Затем осуществляется выпаривание с получением очищенного гидроцитрата разветвленного ОГМГ. Использование представленного способа повышает дезинфицирующие свойства и приводит к снижению токсичности получаемой соли.

Для того, чтобы ОГМГц был пригоден для медицинского и фармацевтического назначений, он должен удовлетворять критериям ГФ XIV изд. Согласно данным проведенного исследования на соответствие требованиям ГФ XIV изд., ОФС.1.1.0006.15 “Фармацевтические субстанции” фармацевтическая субстанция ОГМГц должна отвечать критериям качества, а именно: должна пройти проверку на подлинность, которая осуществляется с помощью качественных реакций: с пикриновой кислотой – по окончании реакции образуется желтый творожистый осадок, и реакции хлоридов с нитратом серебра – образуется белый осадок. Раствор 1% субстанции в воде должен быть прозрачным. Окраска 1% раствора субстанции в воде не должна быть интенсивнее эталона BY5, а pH 1% раствора должен находиться в промежутке от 6,5 до 8,5. Степень разветвления лежит в промежутке от 0,15 до 1,10. Среднечисловая молекулярная масса от 600 до 1100 Да. Количественное определение: не менее 97,5 % (масс.) и не более 102,5 % (масс.) в пересчёте на сухое вещество.

Выводы

Описан процесс очищения соли гуанидина. При помощи субстанции, поступившей с микрофлюидного синтеза, авторами была получена соль лимонной кислоты, которую переосадили органическим растворителем.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.И. Галка, С.В. Миськевич. Резистентность бактерий к антибиотикам как одна из глобальных экологических проблем и некоторые пути ее решения. К.: Омский экономический институт; 2014; 20-26.

2. С. Эш, Я. Стечко, Г.Л. Свэнсон. Раствор замка катетера, содержащий цитрат и парабен. 2010.

3. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили. Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии // Гинекология. 2018; №6; (дата обращения: 27.02.2020).

4. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.С. Юргель. Ретроперспектива фармакокинетических исследований магниевых препаратов // Трудный пациент. 2009; №6-7; (дата обращения: 27.02.2020).

5. М.Л. Занавескин, А.А. Миронова, А.М. Попов. Микрофлюидика и ее перспективы в медицине. М.: Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; 2012.

SUMMARY

THE TECHOLOGICAL STAGE OF THE PURIFICATION OF SALTS OF OLIGOGUANIDINES

Chumak A.V., 3th year student, Ivanov I.S., 3th year graduate student, Trachuk K.N., 4th year student

A method for purifying alkylene guanidine salts from impurities of residual monomers of hexamethylenediamine and guanidine hydrochloride using a ketone solvent is presented.

Keywords: *oligoguanidines, microfluidic synthesis, antiseptic, bacterial resistance.*

REFRRENCES

1. V.I. Galka, S.V. Mis'kevich. Rezistentnost' bakterij k antibiotikam kak odna iz global'nyh ekologicheskih problem i nekotorye puti ee resheniya. K.: Omskij ekonomicheskij institut; 2014; 20-26. (in Russian).

2. S. Ash, J. Stechko, G.L. Swanson. A catheter lock solution containing citrate and paraben. 2010.

3. O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, N.K. Tetruashvili. The use of riboflavin and magnesium citrate in obstetrics and gynecology // Gynecology. 2018; No. 6; (Date of treatment: 02.27.2020). (in Russia).

4. O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, I.S. Yurgel. Retrospective of pharmacokinetic studies of magnesium preparations // Difficult patient. 2009; No. 6-7; (Date of treatment: 02.27.2020). (in Russia).

5. M.L. Zanaveskin, A.A. Mironova, A.M. Popov. Microfluidics and its prospects in medicine. M .: National Research Center "Kurchatov Institute"; 2012. (in Russia).

PROSPECTS OF USE IN MEDICINE OF MEDICINAL PLANT XANTHIUM STRUMARIUM L.

Gazizova A.A., 1st year master's degree

Ililyanova S.S., 4th year student

NCJSC «Asfendiyarov Kazakh national medical university»;

94, Tole bi St., Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan

The article describes the chemical composition and scope of medicinal plant materials according to information and patent sources, which use the main methods and methods for developing drugs based on the Xanthium strumarium L.

Keywords: *phytopreparation, organic compounds, carboxyatractyloside, iodine, thyroid disease, seeds, fruits.*

On the way to achieving the current level of socio-economic development of the country, the state has a great contribution to the development of various industries and services. Today, one of the industries that is recognized as of high economic importance is the pharmaceutical industry. The main development trends are the strengthening of the production of phytochemicals based on medicinal plant materials in order to promote domestic pharmaceutical products on the market.

One of the reasons for this is the convenience of climatic conditions by the geographical location of the Republic of Kazakhstan for the growth of medicinal plants, due to which there are large and large reserves of medicinal plant materials in the republic. These factors, in turn, contribute to an increase in the share of cost-effective and affordable consumer drugs with a wide spectrum of action, especially herbal remedies in the domestic pharmaceutical market. At the same time, the relatively frequent occurrence of cases of negative effects of synthetic drugs on the human body can also increase the demand for drugs based on medicinal raw materials of natural origin.

Experimental part

Stem 15-120 cm tall, grayish-green, straight, hard, branched, with short, glandular top, pubescence. Petiole leaves, heart-shaped, three-five-lobed, unequally coarse, on both sides with thin pressed hairs or bristly pubescence. Yellow flowers in special, almost spherical apical baskets. Corolla regular, tubular, stamens free. The fruit wrapper turns into a dense, ligneous, prickly pericarp. The ovule is ovoid, with hooked, spirally located appendages-spikes, oval. Usually they contain two single-seeded fruits (Fig. 1.). The walls of the fertility are very strong. The top ends with two strong, large, often uneven and slightly curved spikes. A protrusion is significantly developed at the base of the seed. The surface between the spikes is covered with

short thin hairs and slightly longitudinally wrinkled. It blooms in July-September. Maximum fecundity of 23,700 seeds. The minimum temperature of seed germination is 14-16 ° C, the optimum is 20-24 ° C, the maximum is 32-34 ° C. Shoots appear in April-May, sometimes in June from a depth of not more than 18-20 cm. Fruits are spread by animals, attaching to wool.

Fig. 1. The fruits of the common cocklebur *(Xanthium strumarium L.)*

Distribution – Scandinavia, Atlantic Europe, Western and Eastern Mediterranean, Balkans, Asia Minor, Iran, Afghanistan, India, Ceylon, Mongolia, China, Kazakhstan, North America, North Africa. In the territory of last USSR – European part, Caucasus, Central Asia, Western Siberia, Far East [1].

Ecology – Heat-loving, drought-tolerant plant. It is found in housing, roads, on wastelands, landfills, along the banks of rivers and ditches, in crops.

The research materials are world-wide research papers, articles, patents and extracts and medicines derived from medicinal plants [2].

According to many reports, the surface of the plant contains 17 classes of various organic compounds. The following chemical compounds are also available [3]:

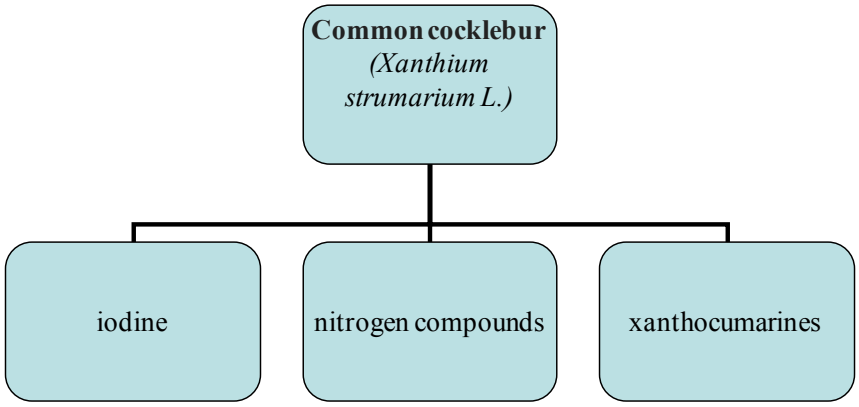


Fig. 2. The phytochemical composition of the common cocklebur *(Xanthium strumarium L.)*

Each part of the plant contains a large amount of iodine, which is used to treat diseases of the thyroid gland, as well as to treat joint pain. Iodine-based medications are used to treat iodine-associated thyrotoxicosis [4].

Sesquiterpene lactones, such as xanthanol, isoxanthanol, xanthine and xanthumine, may introduce some obvious anti-inflammatory and anti-allergic properties [5]. The main toxic compound isolated from the common sock (Xanthium strumarium L.) was identified as a carboxyatractyloside. This compound, isolated and identified in 1975, was formerly called xanthostrumariam, a name still found in Chinese literature. In fact, spikes are especially rich in this compound [6].

The fruits are used in Chinese medicine and are known as cangerzi, which means “dark green fruits” in Chinese [7]. Xanthium strumarium L. seeds are used to make drugs that lower blood sugar [8].

In folk medicine, the seeds and roots of the common gooseberry (Xanthium strumarium L.) are used for mixed diarrhea, diathesis and toothache. The disadvantage of the plant is its toxicity, but it must be studied as an adsorbent and strengthening agent for tumors, especially non-specific, some skin diseases and neuroses [9].

A yellow dye is made from the leaves and roots of the fruit tree, which is used to dye fabrics, and seed oil is suitable for the manufacture of drying oil.

In addition to the common fruit bush, closely related plants are used for medicinal purposes – the prickly thorn (Xanthium spinosum L.), the Siberian gingerbread (Xanthium sibiricum Patrin) and some others. They have identical pharmaceutical properties. Prickly gorse differs from common gorse by a lower stem (up to 50 cm) and the presence of tripartite yellow spines at the base of the leaves [10].

Conclusion

According to these results, the main biologically active substances that have specific therapeutic effects have been identified. It also became known that the common fruit bush (Xanthium strumarium L.) is widely known in the colony of medicine and pharmacy of East Asian countries, the evidence of which is the fruit of the common fruit bush in the list of medicinal plants in the State Pharmacopoeia of the People's Republic of China (I t., 115 p.).

REFERENCES

1. Zakharenko V.A., Zakharenko A.V. Weed control, Protection and quarantine of plants, 2004; 4: 62-142

2. Salnikova A.F., Zakharkin F.G. The main weeds of the Far East and measures to combat them. Khabarovsk: Khabarovsk Book Publishing House, 2003; 56

3. Zhang L., Tao L., Ruan J. et al., Planta Med, 2012; 78(09): 890 – 895

4. Choudhary V. Medicinal Uses of Xanthium strumarium (Chota dhatura) Abhinav Nature conservation, 2015: 95-98

5. Cutler HG, Carboxyatractyloside: a compound from Xanthium strumarium and Atractylis gummifera with plant growth inhibiting properties, Journal of Natural Products, 2013: 609-613

6. Hatch RC, et al., Toxicologic study of carboxyatractyloside (active principal in cocklebur-Xanthium strumarium) in rats treated with enzyme inducers and inhibitors and glutathione precursor and depletor, American Journal of Veterinary Research, 2012; 43(1): 111-116.

7. Han T., Li H.L., Hu L., et al., J. Chinese Integrat. Medicine, 2006; 4(2): 194 – 198

8. Zhuang Y.S., Hu J., Cai H., Qin K.M., Yang B., Liu X., Cai B.C., Advanced study on chemical constituents and pharmaceutical activities of Xanthium strumarium, J. Nanjing Univ. Tradit. Chin. Med, 2017; 33: 428–432

9. Mandal S.C., Dhara A.K., Kumar C.K., Maiti B.C., Neuropharmacological Activity of Xanthium Strumarium Linn., Extract. J. Herbs Spices Med. Plants, 2001; 8: 69–77

10. Chepelev R.D. Weed vegetation of the Amur region. Blagoveshchensk: Khabarovsk Book Publishing House, 2007: 72

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДУРНИШНИК ОБЫКНОВЕННЫЙ *(XANTHIUM STRUMARIUM L.)*

Газизова А.А., магистр. 1 курса, **Илилянова С.С.,** студ. 4 курса
Руководитель: **Устенова Г.О.**, докт.фарм.наук, проф.,
Амирханова А.Ш., PhD, лектор, **Елекен Г.К.,** PhD, лектор
Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»,
050012, г. Алматы, ул.Толе би, 94, Республика Казахстан

***E-mail*:** gazizova267@mail.ru

В статье описывается химический состав и области применения лекарственного растительного сырья по данным информационнных и патентных источников, в целях определения основных направлений и методик для дальнейшей разработки лекарственных препаратов на основе дурнишника обыкновенного *(Xanthium strumarium L.)*.

Ключевые слова: *фитопрепарат, органические соединения, карбоксиатрактилозид, йод, заболевание щитовидной железы, семена, плоды.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаренко В.А., Захаренко А.В. Борьба с сорняками, Защита и карантин растений, 2004; 4: 62-142.

2. Сальникова А.Ф., Захаркин Ф.Г. Главнейшие сорные растения Дальнего Востока и меры борьбы с ними. Хабаровск: Хабаровское книжное издательство, 2003: 56

3. Zhang L., Tao L., Ruan J. et al., Planta Med, 2012; 78(09): 890 – 895

4. Choudhary V. Medicinal Uses of Xanthium strumarium (Chota dhatura) Abhinav Nature conservation, 2015: 95-98

5. Cutler HG, Carboxyatractyloside: a compound from Xanthium strumarium and Atractylis gummifera with plant growth inhibiting properties, Journal of Natural Products, 2013: 609-613

6. Hatch RC, et al., Toxicologic study of carboxyatractyloside (active principal in cocklebur-Xanthium strumarium) in rats treated with enzyme inducers and inhibitors and glutathione precursor and depletor, American Journal of Veterinary Research, 2012; 43(1): 111-116

7. Han T., Li H.L., Hu L., et al., J. Chinese Integrat. Medicine, 2006; 4(2): 194 – 198

8. Zhuang, Y.S.; Hu, J.; Cai, H.; Qin, K.M.; Yang, B.; Liu, X.; Cai, B.C. Advanced study on chemical constituents and pharmaceutical activities of Xanthium strumarium, J. Nanjing Univ. Tradit. Chin. Med, 2017; 33: 428–432

9. Mandal S.C., Dhara A.K., Kumar C.K., Maiti B.C., Neuropharmacological Activity of Xanthium Strumarium Linn., Extract. J. Herbs Spices Med. Plants, 2001; 8: 69–77

10. Чепелев Р.Д. Сорная растительность Приамурья, Благовещенск: Хабаровское книжное издательство, 2007: 72

СЕКЦИЯ 2. ФАРМАКОГНОЗИЯ И ФИТОХИМИЯ

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ, КУЛЬТИВИРУЕМОЙ В ПИТОМНИКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ СПХФУ

Алексеева Ю.С., студ. 5 курса
Руководитель: **Скляревская Н.В.**, доц. каф. фармакогнозии, к. фарм. н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: julija.alekseeva@pharminnotech.com

Был проведен сравнительный анализ качественного и количественного состава образцов лекарственного растительного сырья родиолы розовой. Выявлены наиболее перспективные сорта для последующего культивирования в питомнике лекарственных растений СПХФУ.

Ключевые слова: *Rhodiola rosea, фенилпропаноиды, ТСХ, ВЭЖХ, высокоэффективная тонкослойная хроматография, адаптогены.*

На сегодняшний день родиола розовая является одним из мощнейших и диапазонных адаптогенных средств, обладающих способностью в условиях дезадаптации смягчать воздействие на организм человека неблагоприятных факторов внутренней и внешней среды. В последнее время выявлен целый ряд новых фармакологических свойств, а именно: антиоксидантная, анксиолитическая, ноотропная, иммуномодулирующая активность. Родиола розовая распространена в полярно-арктической зоне, в тундре севера европейской части России (вдоль побережья Северного Ледовитого океана), Западной и Восточной Сибири (в горах Алтая, Тянь-Шаня, Саян), на Дальнем Востоке, а также в горах Западной Европы, Скандинавии, Малой Азии, Монголии, Китая. Основным поставщиком сырья считается Россия, однако во многих регионах растение занесено в Красную книгу. К тому же возможности заготовки ограничены в связи с тем, что около 10-15 лет уходит на восстановление зарослей [2,3]. Следовательно, перспективным направлением является проведение исследований в плане расширения сырьевой базы родиолы розовой за счет использования в производстве культивируемого сырья с наиболее высоким количественными показателями содержания действующих веществ.

Экспериментальная часть

Целью данного исследования является определение качественного и количественного состава корневищ и корней родиолы розовой. Объектами исследования служили образцы 18 сортов данного лекарственного растительного сырья, заготовленные в фазу плодоношения в питомнике лекарственных растений СПХФУ в 2018 и 2019 гг.

Образцы корневищ и корней высушивали методами тепловой и инфракрасной сушки соответственно.

Для определения качественного состава воспользовались фармакопейным методом тонкослойной хроматографии. Извлечение было получено как с использованием ультразвуковой бани, так и без нее. Использовали 2 вида хроматографических пластинок: на алюминиевой и на полимерной подложке (Sorbfil). Система растворителей хлороформ – спирт 96% – вода (25:16:1) была одинаковая. Детекцию проводили в видимом и УФ-свете [1]. В результате исследований было выявлено, что число зон адсорбции не зависит от материала подложки, использования ультразвуковой бани, но зависит от метода сушки. Образцы 2018 года – 2 зоны адсорбции, образцы 2019 года – 4 зоны адсорбции.

Следующим этапом проводили профиль биологически активных веществ в извлечениях из образцов сырья родиолы розовой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20, снабжённым диодно-матричным детектором. Анализировали 17 извлечений, полученных с применением ультразвуковой бани, и 2 извлечения, полученных с помощью водяной бани. Разделение проводили на колонке Luna C18, размером 250×4,6 мм, заполненный обращённо-фазным октадецилсилильным сорбентом с частицами 5 мкм. В качестве элюентов применяли смесь 0,05% трифторук-

сусной кислоты и ацетонитрила, изменение состава подвижной фазы проводили в градиентном режиме. Объем вводимой пробы составлял 20 мкл. Регистрировали хроматограммы при длине волны 254 нм. По результатам анализа образцов 2018 года наибольшим суммарным содержанием биологически активных веществ обладает образец №2 (сумма площадей пиков извлечений, полученных с применением ультразвука и без него, составляет 8 105 595 и 8 457 596 соответственно).

Далее было проведено определение качественного состава и количественного содержания фенилпропаноидов в корневищах и корнях родиолы розовой методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии. Для данного исследования были получены 6 метанольных и 20 этанольных (18 с использованием ультразвуковой бани и 2 без неё) извлечений. Пластинка Merck HPTLC plates silica gel 60 F 254, системы растворителей использовались следующие: этилацетат – метанол – муравьиная кислота – вода и хлороформ – спирт 96% – вода (25:16:1). Детекцию проводили в видимом и УФ-свете.

На основании полученных результатов можно утверждать, что метанольные извлечения разделяются гораздо лучше. Кроме того, разделение в системе растворителей этилацетат – метанол – муравьиная килота – вода происходит более полно, чем в системе хлороформ – спирт 96% – вода (25:16:1). Наличие или отсутствие использования ультразвуковой бани при получении извлечений не оказало существенного влияния на определение содержания биологически активных веществ. С точки зрения суммы действующих веществ, содержащихся в извлечениях из образцов сырья, наиболее перспективными являются образцы №2, 6, 10.

Выводы

В ходе исследований были выявлены наиболее перспективные образцы родиолы розовой на основании суммы содержащихся биологически активных веществ с помощью методов тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, высокоэффективной тонкослойной хроматографии. Требуются дальнейшие исследования этого вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 4. ФС.2.5.0036.15 «Родиолы розовой корневища и корни». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Куркин В.А. Родиола розовая (золотой корень): стандартизация и создание лекарственных препаратов: монография. – Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2015. – 240 с.

3. Степанова Э.Ф., Баракат Ширзад, Евсеева С.Б. Родиола розовая: состояние исследований и возможности создания космецевтических и дерматологических средств. Фармация и фармакология, 2016; 4: 36–62. DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-5-36-62.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL RESEARCH OF RHIZOMES AND ROOTS OF RHODIOLA ROSEA CULTIVATED IN NURSEY OF MEDICINAL PLANTS SPCPU

Alexeeva Y.S., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comparative analysis of the qualitative and quantitative composition of samples of medicinal plant material of *Rhodiola rosea* was carried out. The most promising varieties for subsequent cultivation in the nursery of medicinal plants SPCPU were identified.

Keywords: *Rhodiola rosea*, *phenylpropanoids, TLC, HPLC, high performance thin-layer chromatography, adaptogens.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: Volume IV, 14th ed. Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. [Accessed 1 Mart, 2020]

2. Kurkin V.A. Rhodiola rosea (Golden root): drugs production and standardiza- tion: Monography. Samara: Ofort ltd, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 2015: 240 p.

3. Stepanova E.F., Shirzad Barakat, Evseeva S.B. Rhodiola rosea: status of research and possibilities for cosmeceutical and dermatological drugs production. Pharmacy and pharmacology. 2016; 4: 36–62. DOI. 10.19163/2307-9266-2016-4-5-36-62.

ЭКСТРАКЦИЯ АБИЕТАНОВЫХ ДИТЕРПЕНОИДОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ *SALVIA OFFICINALIS* L.

Алиуллина Л.А., студ. 4 курса; Хабибуллина М.И., студ. 4 курса
Руководитель: **Халиуллина А.С.**, канд. фарм. наук, доц.;
Саламатин А.А., канд. физ-мат. наук, ст. н. с.
Казанский (Приволжский) федеральный Университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, Российская Федерация

E-mail: aliullina98@mail.ru

На примере листьев шалфея лекарственного (*Salvia officinalis L.*) изучена кинетика экстракции абиетановых дитерпеноидов при использовании различных методов: классическая экстракция на водяной бане с обратным холодильником, циркуляционная экстракция в аппарате Сокслета, перколяция и комбинации нескольких методов в одном опыте. Продемонстрировано, что наиболее эффективным методом извлечения действующих веществ шалфея является перколяция с последующей экстракцией на водяной бане.

Ключевые слова: *шалфей лекарственный, абиетановые дитерпеноиды, экстракция на водяной бане, циркуляционная экстракция, аппарат Сокслета, перколяция.*

Шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L.) наряду с другими представителями лекарственных растений сем. *Lamiaceae* является источником огромного числа биологически активных веществ (БАВ), обладающих уникальным, разнообразным строением и широким спектром биологической активности [3, 4]. Одним из основных компонентов листьев шалфея является эфирное масло, насыщенное моно- и сесквитерпеноидами – α - туйон (18 – 43 %), β – туйон (3 – 8.5 %) 1,8 -цинеол (5.5 – 13 %), камфора (4.5 – 24,5%) и другие [3].

На сегодняшний день особый интерес у исследователей представляют соединения дитерпеновой структуры, в частности абиетановые дитерпеноиды с ароматическим кольцом, с содержанием которых связывают противомикробный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты сырья шалфея [4]. Химическая структура некоторых представителей класса показана на рис. 1. Изучение кинетики экстракции описанных соединений в раствор является одной из главных задач на этапах разработки способов выделения БАВ из лекарственного растительного сырья (ЛРС).

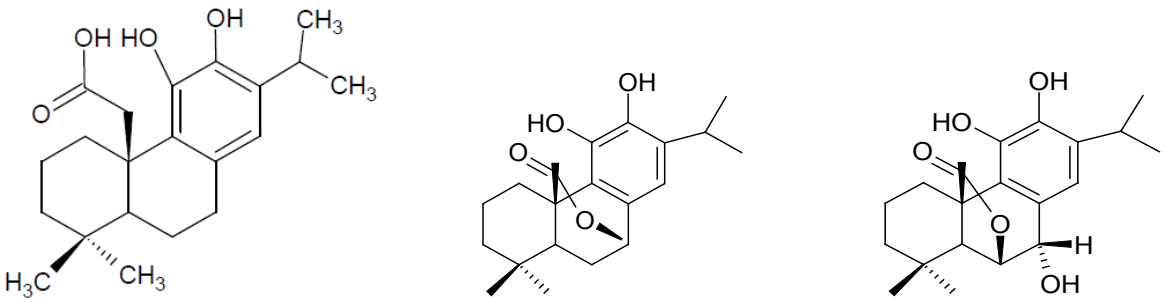


Рис. 1. Химическая структура абиетановых дитерпеноидов Salvia officinalis L.
(1 – карназоловая кислота, 2 – карназол, 3 – розманол) [4]

Экспериментальная часть

В исследовании использовали коммерческие образцы листьев шалфея лекарственного производителя ЗАО «Ст-Медифарм» (форма выпуска – 20 фильтр-пакетов; каждый содержит по 1.5 г сырья). Сырьё представляло собой высушенные измельчённые кусочки листьев с кусочками листовых черешков, проходящих сквозь сито с размером отверстия 2 мм. Дополнительно ЛРС измельчали с помощью лабораторной зерно-

вой мельницы (ЛЗМ-1, Украина) до размера частиц около 150 мкм. В качестве экстрагента использовали петролейный эфир 40/70 («ЭКРОС», Россия). Для оценки количественного содержания абиетановых дитерпеноидов в извлечениях использовали ранее разработанную спектрофотометрическую методику количественного анализа [6]. Контрольное сканирование образцов (запись УФ-спектра) и количественные измерения проводили на спектрофотометре Ecoview-1800 (ПЭЛ, Китай). Расчёты проводили с использованием удельного показателя поглощения карназоловой кислоты, равного 40.92.

Кинетика экстракции абиетановых дитерпеноидов изучалась с помощью следующих технологических подходов: классическая экстракция на водяной бане с обратным холодильником (1), циркуляционная экстракция в аппарате Сокслета (2), перколяция (3) и комбинации нескольких методов в одном опыте.

При реализации технологического подхода 1 к экстракции использовали конкретные соотношения сырья и экстрагента от 50 до 400 г/мл. Результаты исследования представлены на рис. 2. Следует отметить, что полная экстракция БАВ не была достигнута в пределах диапазона испытаний равновесных концентраций растворенного вещества. Увеличение удельной массы x составляло около 50%, от 21.5 мг/г массы сухого растения при L = 50 г/мл до 30.3 мг/г сухого растения при L = 400 г/мл.

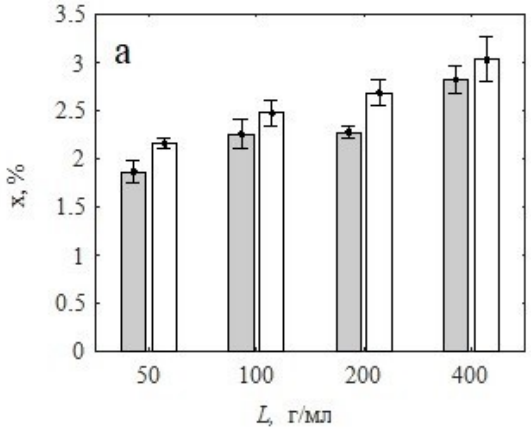


Рис. 2. Зависимость удельной массы абиетановых дитерпеноидов в извлечениях x, % (ордината) при времени экстракции t = 20 и 60 мин (серый и белые столбцы соответственно) при использовании варианта классической экстракции на водяной бане с обратным холодильником в сравнении с различными соотношениями сырья и экстрагента L (абсцисса)

При реализации подхода 3 проводили перколяцию 50 мл растворителя на 1 г ЛРС. Результаты (x = 21 мг/г) были практически эквивалентны более длительной экстракции при кипячении с обратным холодильником (x = 21.5 мг/г) с тем же удельным объемом L = 50 г/мл. При применении комбинаций методов в одном опыте (после перколяции сырьё подвергается экстракции с обратным холодильником при L = 100 м/г) было проэкстрагировано дополнительно количество x = 7.3 мг/г и общая извлеченная масса составила 36.9 мг/г.

Метод экстракции 3 продемонстрировал сходные результаты с комбинацией методов перколяции и экстракции на водяной бане (36.4 мг/г). Однако суммарно затраченное время (более 10 ч) и расход растворителя не позволяют считать метод циркуляционной экстракции в аппарате Сокслета максимально эффективным.

Выводы

Было показано, что максимальное извлечение БАВ (36.9 мг/г) достигается при использовании последовательной перколяции растворителя через навеску сырья с последующей экстракцией на водяной бане с обратным холодильником в соотношении сырья и экстрагента 1:100. Подобный подход планируется использовать на первых этапах выделения БАВ шалфея из ЛРС.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан в рамках научного проекта № 18-41-160001.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cocan I., Alexa E., Danciu C. et al. Phytochemical screening and biological activity of Lamiaceae family plant extracts. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018; 15(2): 1863 – 1870. DOI: 10.3892/etm.2017.5640.
2. Miura K., Kikuzaki H., Nakatani N. Antioxidant activity of chemical components from sage (Salvia officinalis L.) and thyme (Thymus vulgaris L.) measured by the oil stability index method. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005; 50(7): 1845 – 1851. DOI: 10.1021/jf011314O.
3. Байкова Е.В., Королюк Е. А., Ткачев А.В. Компонентный состав эфирных масел некоторых видов рода Salvia L., выращенных в условиях Новосибирска. Химия растительного сырья, 2002; 1: 37 – 42.
4. Rahman A. Studies in natural products chemistry. V. 35. Netherlands: Elsiver Science, 2014: 923 p.
5. Зилфикаров И.Н., Жилин А.В. Определение дитерпеновых кислот в сырье и препаратах шалфея лекарственного. Фармация, 2007; 2: 7– 9.
6. Khaliullina A.S., Khaziev R.S., Salamatin A.A. Quantitative determination of diterpene acids in garden sage leaves. Journal of Analytical Chemistry, 2017; 72(7): 810-814. DOI: 10.1134/S1061934817070073.

SUMMARY

EXTRACTION OF ABIETANE DITERPENOIDS FROM SALVIA OFFICINALIS L. LEAVES

Aliullina L. A., 4th year student; Khabibullina M.I., 4th year student
Kazan Federal University;
18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russian Federation

The kinetics of the extraction of abietane diterpenoids from *Salvia officinalis L.* was studied with different methods: classical extraction in a water bath with a reflux condenser, circulation extraction in a Soxhlet apparatus, percolation and combinations of several methods in one experiment. It has been demonstrated that the most effective method for extracting the active compounds of sage is percolation with extraction in a water bath.

Keywords**:** *Salvia officinalis, abietane diterpenoids, extraction in a water bath, circulating extraction, Soxhlet apparatus, percolation.*

REFERENCES

1. Cocan I., Alexa E., Danciu C. et al. Phytochemical screening and biological activity of *Lamiaceae* family plant extracts. *Experimental and Therapeutic Medicine, 2018; 15(2): 1863 – 1870. DOI: 10.3892/etm.2017.5640.*
2. Miura K., Kikuzaki N., Nakatani N. Antioxidant activity of chemical components from sage (*Salvia officinalis L.*) and thyme (*Thymus vulgaris L.)* measured by the oil stability index method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005; 50(7): 1845 – 1851. DOI: 10.1021/jf011314O.*
3. Baikova E. V, Korolyuk E. A., Tkachev A. V. Komponentnyi sostav efirnykh masel nekotorykh vidov roda Salvia L., vyrashchennykh v usloviyakh Novosibirska. Khimiya rastitel'nogo syr'ya, 2002; 1: 37 – 42. (in Russian).
4. Rahman A. Studies in natural products chemistry, V. 35. Netherlands: Elsiver Science, 2014: 923 p.
5. Zilfikarov I.N., Zhilin A.V. Opredelenie diterpenovykh kislot v syr'e i preparatakh shalfeya lekarstvennogo. Farmatsiya, 2007; 2: 7– 9. (in Russian).
6. Khaliullina A.S., Khaziev R.S., Salamatin A.A. Quantitative determination of diterpene acids in garden sage leaves. Journal of Analytical Chemistry*, 2017; 72(7): 810-814.* DOI: 10.1134/S1061934817070073.

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ НА СОСТАВ БАВ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ПЛОДОВ ФЕНХЕЛЯ

Андреева П.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Новикова Е.К.**, к. фарм. н., ассистент. Каф ПТЛП.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: poli1998@bk.ru

В ходе работы был проведен качественный анализ водного извлечения, водно-спиртового и гидралата фенхеля на состав БАВ плодов фенхеля, а именно реакции на полисахариды, аминокислоты, дубильные вещества, органические кислоты, сапонины, флавоноиды.

Ключевые слова: *фенхель, гидралат, качественные реакции*

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.

Плоды фенхеля содержат эфирное масло (до 6%), в состав которого входят: анетол (до 60%), α-пинен, α-фелландрен, дипентен, лимонен, метилхавикол, камфен, тимолол, феникулин, эстрагол, этилфенхан, фенхон (20%), метилхавикол (10%); белковые вещества, жирное масло (до 18 %), в составе которого петроселиновая, олеиновая, линолевая, пальмитиновая кислоты, сахара, кумарины; макро- и микроэлементы.

Экспериментальная часть

Получение извлечений для качественных реакций

Для проведения качественных реакций были получены три вида извлечений: водное, водно-спиртовое и гидралат фенхеля.

Для получения водной вытяжки, 5 г сухого сырья заливали 50 мл воды очищенной и нагревали колбу с обратным холодильником в течении 1 ч. Полученное извлечение отфильтровывали через бумажный фильтр. Экстракцию проводили двукратно новыми порциями растворителя.

Водно-спиртовой экстракт получали аналогично. В качестве экстрагента использовался спирт этиловый в концентрации 70%.

Гидралат фенхеля получали методом дистилляции семян фенхеля.

Проведение качественных реакций на содержание БАВ в извлечениях плодов фенхеля.

1. Реакции на полисахариды:

В мерный цилиндр вместимостью 25 мл помещали 10 мл 96% спирта этилового и постепенно прибавляли 2 мл извлечения.

2. Реакции на аминокислоты:

При нагревании извлечения изучаемого сырья добавляли 0,2% спиртовой раствор нингидрина.

3. Реакции на дубильные вещества:

1) К 2 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли несколько капель 1% раствора желатина.

2) К 2 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли 4 капли раствора железоаммонийных квасцов.

4. Реакции на органические кислоты:

1) К 1 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли 2 мл 10% раствора гидроксида натрия.

2) К 1 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли 1 мл 10% р-ра ацетата свинца.

5. Реакции на сапонины:

1) В пробирку помещали 3 мл извлечения плодов фенхеля и энергично встряхивали в течении нескольких минут.

6. Реакции на флавоноиды:

К 1 мл водно-спиртового извлечения плодов фенхеля прибавляли 1-2 к. 10% раствора железа (III) хлорида.

Результаты анализа содержания БАВ в извлечениях плодов фенхеля представлены в таблице.

Таблица 1

КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ БАВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ПЛОДОВ ФЕНХЕЛЯ

Реакции	Результат	Водное извлечение	Водно-спиртовое	Гидралат фенхеля
Реакции на полисахариды				
Осаждение 96% спиртом	Хлопьевидный осадок полисахаридов	+	-	-

Реакции	Результат	Водное извлечение	Водно-спиртовое	Гидралат фенхеля
Реакции на аминокислоты				
С 0,2% спиртовым раствором нингидрина	Фиолетово-сиреневое окрашивание	+	-	-
Реакции на дубильные вещества				
С 1% раствором желатина	Появление мути, исчезающей после добавления избытка желатина	+	+	-
С 1% раствором железоаммонийных квасцов	Черно-зеленое окрашивание, свидетельствует о концентрированной группе дубильных веществ	+ Светло-черный	+ Светло-зеленый	-
Реакции на органические кислоты				
Со щелочью	Усиление интенсивности окраски	+	+	-
С 10% раствором ацетата свинца	Желтый осадок	+	+	-
Реакции на сапонины				
Проба пенообразования	Устойчивая пена	+	+	-
Реакции на флавоноиды				
Осаждение 10% раствором ацетата свинца	Темно-зеленое окрашивание	+	+	+ Светло-желтое

Выводы

В ходе работы был проведен анализ качественного состава БАВ в извлечениях плодов фенхеля, было выявлено наличие/отсутствие полисахаридов, аминокислот, дубильных веществ, органических кислот, сапонинов, флавоноидов в исследуемых извлечениях.

ЛИТЕРАТУРА

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

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

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

4. Солдатченко С.С. Эфирные масла – аромат здоровья: Древний и современный опыт профилактики и лечения заболеваний эфирными маслами. Симферополь: Таврида, 2003:192.

5. Селлар В. Энциклопедия эфирных масел / Пер. с англ. К. Ткаченко. М.: ФАИР-ПРЕСС, 2005: 400.

6. Саков И. В. Натуральная парфюмерия. Всё об ароматерапии: духи и ароматические композиции из природных компонентов. М.: ЗАО Издательство Центрполиграф, 2012: 159.

SUMMARY

EFFECT OF EXTRACTION METHODS ON COMPOSITION OF FENNEL FRUIT EXTRACTION BAW

Andreeva P.V., 4th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

In the course of the work, qualitative analysis of water extraction, water-alcohol and fennel hydrate was carried out on the composition of BAB fennel fruits, namely reactions to polysaccharides, amino acids, tanning substances, organic acids, saponins, flavonoids.

Keywords: *fennel, hydralate, qualitative reactions.*

REFERENCES

1. State pharmacopeia of the USSR. The XI edition. Release 2. General methods of the analysis. Medicinal plant raw materials. M.: Medicine, 1990:385. (in Russian).
2. Danikov N.I. Healing fennel. M.: Eksmo-Press, 2014:288. (in Russian).
3. Tyutyunnikov B. N. Fat Chemistry. 3rd edition, revised and supplemented – M.: Kolos, 1992:448. (in Russian).
4. Soldiers S.S. Essential oils – aroma of health: Ancient and modern experience of prevention and treatment of diseases with essential oils. Simferopolis: Tavrida, 2003:192. (in Russian).
5. Sellar V. Encyclopedia of Essential Oils/Per. Moscow: FAIR-PRESS, 2005:400. (in Russian).
6. Sakov I. V. Natural perfume. Everything about aromatherapy: perfumes and aromatic compositions from natural components. Moscow: ZAO Publishing House Centrpoligaf, 2012:159. (in Russian).

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ЛЮПИНА МНОГОЛИСТНОГО

Богданова О.К., студ. 4 курса
Руководитель: **Жезняковская Л.Ф.**, канд. фарм. наук, доцент
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41, Российская Федерация

E-mail: olya.k.bogdanova02@yandex.ru

Проведено исследование микродиагностических признаков листьев, цветков и стебля люпина многолистного. В траве определено количество экстрактивных веществ, аскорбиновой кислоты и алкалоидов.

Ключевые слова: *люпин многолистный, Lupinus polyphyllus, микроскопия, экстрактивные вещества, аскорбиновая кислота, алкалоиды.*

Люпин многолистный (*Lupinus polyphyllus*) происходит из Северной Америки, однако с начала XIX века он широко натурализовался в Европе, особенно в северных странах [1].

В листьях и семенах люпина многолистного найдены хинолизидиновые алкалоиды – лупанин, спартеин (люпинидин), ангустифолин, 13-гидроксилупанин, 17-оксолупанин, 13-циннамоиллупанин, 13-тиглоиллупанин и его цис-изомер 13-ангеллоиллупанин, дегидролупанин [2]. В семенах алкалоидов до 4 %, в цветках – до 2,5%, в листьях – до 1,5 [3]. Алкалоиды люпина обладают антиаритмическим, гипотензивным и гипогликемическим свойствами [4].

Целью нашего исследования было изучение микродиагностических признаки листьев, цветков и стебля растения; определить количество экстрактивных веществ, извлекаемых водой, количество аскорбиновой кислоты и сумму алкалоидов.

Экспериментальная часть

Для исследования собрали траву люпина многолистного в Окуловском районе Новгородской области, в начале июня.

При рассмотрении микропрепарата листьев, клетки эпидермиса с нижней стороны листа имеют более извилистые стенки. Устьица овальные, окружены 4-5 околоустьичными клетками (аномоцитный тип) и на нижней стороне листа встречаются чаще (рис. 1, 2). В мезофилле листа встречаются призматические кристаллы оксалата кальция.

Венчик цветка имеет сосочковидные выросты на эпидермисе отгиба цветка, а в основании лепестков большое количество простых одноклеточных волосков (рис. 3). Эпидермис чашечки состоит из сильноизвилистых клеток с устьицами аномоцитного типа (рис. 4). Пыльца люпина многолистного округло-трехгранная (рис. 3).

Эпидермис стебля представлен прозенхимными прямостенными клетками, с простыми одноклеточными и многоклеточными волосками (рис. 5).

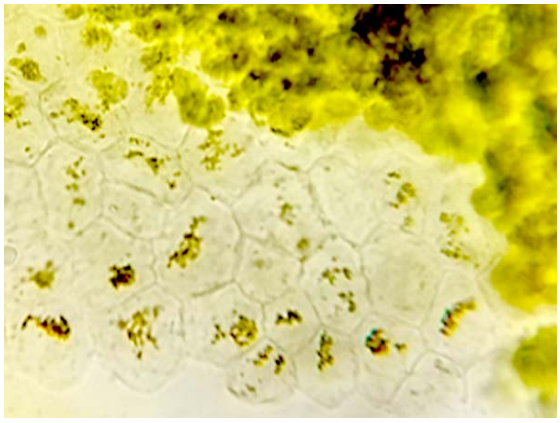


Рис. 1. Фрагмент эпидермиса верхней стороны листа (200х)

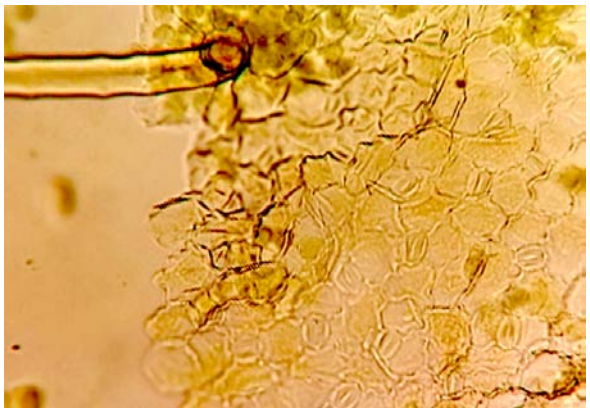


Рис. 2. Фрагмент эпидермиса нижней стороны листа (200х)

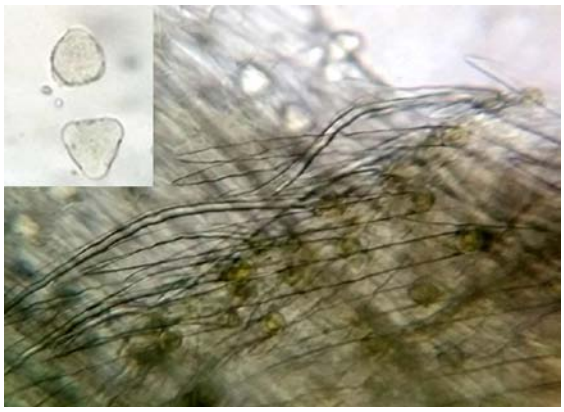


Рис. 3. Фрагмент эпидермиса в основании лепестка (200х) и пыльца

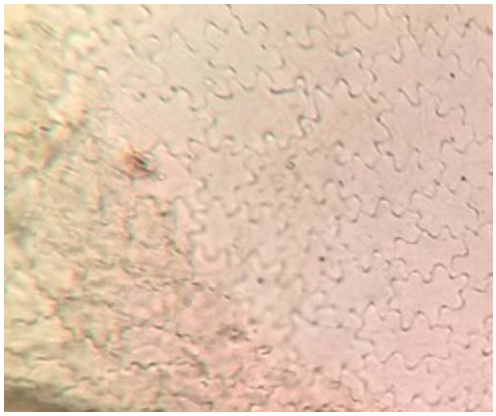


Рис. 4. Фрагмент эпидермиса чашечки (200х)

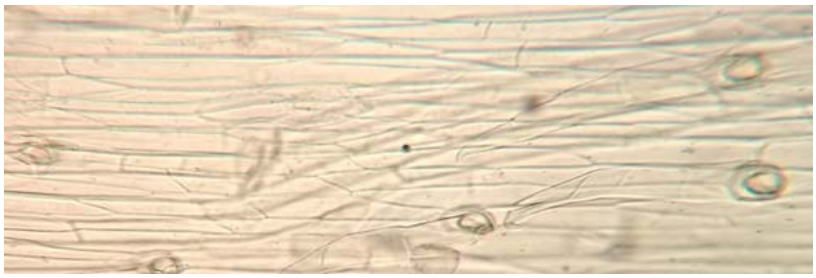


Рис. 5. Фрагмент эпидермиса стебля (200х)

Для определения экстрактивных веществ, извлекаемых водой, применили метод 1 ГФ XIV [5]. Количество аскорбиновой кислоты определяли титриметрическим методом с использованием 0,001 н раствора 2,6-дихлофенолиндофенолята натрия в кислой среде.

Сумму алкалоидов определяли методом гравиметрии. Траву измельчали до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм. Сырье экстрагировали хлороформом. Затем, хлороформное извлечение помещали в делительную воронку и алкалоиды трехкратно извлекали 1% раствором соляной кислоты. Полученное извлечение отфильтровывали и фильтр промывали 1% соляной кислотой. Фильтрат подщелачивали раствором аммиака до щелочной реакции по фенолфталеину и алкалоиды извлекали хлороформом. После отстаивания и полного разделения слоёв хлороформное извлечение фильтровали, промывая фильтр хлороформом, извлечение помещали в предварительно высушенные до постоянной массы и взвешенные на аналитических весах выпарительные чашки, упаривали досуха на водяной бане, сушили до постоянной массы и остаток взвешивали на аналитических весах. Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ЛЮПИНА МНОГОЛИСТНОГО

Наименование	Среднее содержание, %	n	S	S^2	t (0,05, 2)	ΔX	ε, %
Экстрактивные вещества	33,9±1,558	3	2,698	7,281	4,303	6,703	19,773
Аскорбиновая кислота	0,045±0,0015	3	0,0026	0,000007	4,303	0,007	14,605
Сумма алкалоидов	0,014±0,006	3	0,001	0,000001	4,303	0,002	17,744

Выводы

Определены основные микродиагностические признаки листьев, цветков и стебля люпина многолистного.

Определено количество экстрактивных веществ, аскорбиновой кислоты и сумму алкалоидов в траве люпина. По результатам исследования видно, что количество аскорбиновой кислоты невелико. Количество алкалоидов, определенных методом гравиметрии значительно меньше значений, указанных в литературе, поэтому необходимо предложить другой метод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Л.М., Мустафина А.Н., Каримова О.А. и др. Люпин многолистный в Башкортостане. Вестник Академии наук Республики Башкортостан, 2016; 21, № 3 (83): 33-43.

2. Wink M., Witte L., Schiebel H.M. et al. Alkaloid pattern of cell suspension cultures and differentiated plants of *Lupinus polyphyllus*. Planta Medica, 1980; 38 (03): 238-245. DOI: 10.1055/s-2008-1074868

3. Акритиду Х.П., Бойник В.В., Блажеевский Н.Е. Определение суммы алкалоидов в сухих экстрактах семян и корней люпина многолистного методом амперометрического титрования. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації, 2015; 2: 4-8.

4. Bobkiewicz-Kozłowska T., Dworacka M., Kuczyński S. et al. Hypoglycaemic effect of quinolizidine alkaloids – lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. European Journal of Pharmacology, 2007, Jun 22; 565(1-3): 240-4. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.02.032

5. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

PHARMACOGNOSTIC STUDY OF THE LARGE-LEAVED LUPINE GRASS

Bogdanova O.K., 4th year student

Yaroslav-the-Wise-Novgorod State University

41, Bolshaya Saint Petersburg St., Veliky Novgorod, 173003, Russian Federation

We conducted study of the microdiagnostic features of the leaves, flowers and stems of large-leaved lupine (*Lupinus polyphyllus*). We determined the amount of extractives, ascorbic acid and alkaloids in the material.

Keywords*: *Lupinus polyphyllus*, *microscopy, extractives, ascorbic acid, alkaloids.

REFERENCES

1. Abramova L.M., Mustafina A.N., Karimova O.A. et al. Lyupin mnogolistnyj v Bashkortostane. Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan, 2016; 21, № 3 (83): 33-43. (in Russian).

2. Wink M., Witte L., Schiebel H.M. et al. Alkaloid Pattern of Cell Suspension Cultures and Differentiated Plants of Lupinus polyphyllus. Planta Medica, 1980, 38 (03): 238-245. DOI: 10.1055/s-2008-1074868.

3. Akritidu H.P., Bojnik V.V., Blazheevskij N.E. Opredelenie summy alkaloidov v suhih ekstraktah semyan i kornej lyupina mnogolistnogo metodom amperometricheskogo titrovaniya. Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmacii, 2015; 2: 4-8. (in Russian).

4. Bobkiewicz-Kozłowska T., Dworacka M., Kuczyński S. et al. Hypoglycaemic effect of quinolizidine alkaloids – lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. European Journal of Pharmacology, 2007, Jun 22; 565(1-3): 240-4. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.02.032

5. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.5.3.0006.15 «Opredelenie soderzhaniya ekstraktivnyh veshchestv v lekarstvennom rastitel'nom syr'e i lekarstvennyh rastitel'nyh preparatah». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Буслаева Я.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Жезняковская Л.Ф.**, канд. фарм. наук, доцент
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41, Российская Федерация

E-mail: yanabuslaeva@mail.ru

В листьях черники обыкновенной, применяемой для коррекции метаболического синдрома, определили количество антоцианов, обладающих гипогликемическим действием. Сырье собирали в фазу цветения и плодоношения. Большее количество антоцианов обнаружено у сырья, собранного в фазу цветения.

Ключевые слова: *метаболический синдром, антоцианы, черника обыкновенная (Vaccinium myrtillus L.).*

Известно, что около четверти взрослого населения планеты имеют метаболический синдром [1], при этом риск развития инфаркта миокарда и инсульта повышается в 2 раза, а смертность от этих сердечно-сосудистых заболеваний – в 1,5 раза [2].

Для коррекции клинических проявлений метаболического синдрома возможно использовать растения, обладающие гиполипидемическими и гипогликемическими свойствами.

Одним из таких растений является черника обыкновенная (*Vaccinium myrtillus* L.). Побеги черники входят в антидиабетический сбор «Арфазетин». Листья черники содержат большое количество дубильных веществ (до 20%), фенольные соединения – арбутин и гидрохинон (до 1%), флавоноиды (кверцетин и др.) и антоцианы (гликозиды дельфинидина, мальвидина), тритерпеновые сапонины (урсоловая, олеоноловая кислоты), аскорбиновую кислоту (до 250 мг %). Было показано, что экстракт листьев черники оказывает благоприятное действие на состояние углеводного и липидного обмена на фоне экспериментального аллоксанового диабета [3]. При исследовании водно-спиртового экстракта листьев черники было обнаружено снижение концентрации глюкозы в плазме крови мышей с индуцированным стрептозотоцином диабетом на 26%, а при повышении концентрации антоцианов в экстракте, эффект был еще лучше. Исследования, проведенные на преадипоцитах человека из подкожной жировой ткани, показали, что после обработки клеток антоцианами, были обнаружены воздействия на различные цитокины и ферменты, указывающие на положительную роль антоцианов в предотвращении метаболического синдрома, связанного с резистентностью к инсулину, гипертонией и дислипидемией [4].

Целью нашего исследования было изучить сырье – листья черники обыкновенной.

Экспериментальная часть

Для исследования собрали листья черники в фазу цветения (в начале июня) и в фазу плодоношения (в конце июля) вблизи поселка Грибки Гвардейского района Калининградской области.

Для сырья, собранного в фазу цветения и плодоношения определили количественное содержание антоцианов. Исследования проводили в соответствии с методиками, предложенными ГФ 14 [5]. Аналитические пробы сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито диаметром 1 мм. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре Shimadzu UV-1800. Использовали следующие экстрагенты:

1) экстрагент – 1% водный раствор хлористоводородной кислоты; измерения проводили при длине волны 510 нм, рассчитывали сумму антоцианов в пересчете на цианидин-3,5-дигликозид;

2) экстрагент – 96% этанол, содержащий 1% концентрированной хлористоводородной кислоты, измерения проводили при длине волны 534 нм; рассчитывали сумму антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид.

Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТОЦИАНОВ В ЛИСТЬЯХ ЧЕРНИКИ

Наименование	Среднее содержание, %	n	S	S^2	t (0,05, 2)	ΔX	ε, %
Фаза цветения, экстрагент 1	0,016±0,003	3	0,0027	0,0000074	4,303	0,00676	43,07
Фаза плодоношения, экстрагент 1	0,023±0,003	3	0,0046	0,000021	4,303	0,0115	50,62
Фаза цветения, экстрагент 2	0,795±0,008	3	0,0075	0,000056	4,303	0,0186	2,35
Фаза плодоношения, экстрагент 2	0,321±0,048	3	0,0478	0,00228	4,303	0,1187	37,01

Из таблицы видно, что для определения количественного содержания антоцианов в листьях черники необходимо использовать 96% этанол, поскольку использование в качестве экстрагента водного раствора хлористоводородной кислоты дает большую ошибку при количественном определении антоцианов и данные нельзя признать статистически значимыми. Обнаружено, что собирать листья черники необходимо в фазу цветения.

Вывод

На основании проведения количественного определения антоцианов выяснили, что лучшим экстрагентом является спирт 96% этанол, содержащий 1% концентрированной хлористоводородной кислоты.

Определили, что сбор листьев черники лучше проводить в фазу цветения, так как в листьях содержится больше антоцианов, обладающих гипогликемическим действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против». Ожирение и метаболизм, 2012; 2: 17-27.

2. Ротарь О. П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал, 2012; 2 (94): 55–62.

3. Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С. Действия экстракта листьев черники обыкновенной на течение патологического процесса аллоксан-индуцированного сахарного диабета. Фундаментальные исследования, 2010; 4: 36-43.

4. Chu W., Cheung S.C.M., Lau R.A.W. et al. Bilberry (Vaccinium myrtillus L.) in Chapter 4 of Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects, 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92770/ [Accessed 27 February, 2020]

5. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 4. ФС.2.5.0064.18 «Василька синего цветки», Том 4. ФС.2.5.0003.15 «Аронии черноплодной сухие плоды». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

STUDY OF PROSPECTIVE RAW MATERIA FOR METABOLIC SYNDROME CORRECTION

Buslaeva Y.V., 4th year student

Yaroslav-the-Wise-Novgorod State University;

41, Bolshaya Saint Petersburg St., Veliky Novgorod, 173003, Russian Federation

We determined the amount of anthocyanins responsible for hypoglycemic effect in the blueberry leaves which are used for metabolic syndrome correction. The leaves were collected during the blossoming and fruition phases. The highest amount of anthocyanins was detected in the material collected during the blossoming.

Keywords**:** *Metabolic syndrome, anthocyanins, bilberry* (*Vaccinium myrtillus* L.).

REFERENCES

1. Uchamprina V.A., Romancova T.I., Kalashnikova M.F. Metabolicheskij sindrom: argumenty «za» i «protiv». Ozhirenie i metabolism, 2012; 2: 17-27. (in Russian)

2. Rotar' O. P., Libibs R.A., Isaeva E.N. et al. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v raznyh gorodah RF. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal, 2012; 2 (94): 55–62. (in Russian).

3. Dzhafarova R.E., Garaev G.SH., Dzhafarkulieva Z.S. Dejstviya ekstrakta list'ev cherniki obyknovennoj na techenie patologicheskogo processa alloksan-inducirovannogo saharnogo diabeta. Fundamental'nye issledovaniya, 2010; 4: 36-43. (in Russian).

4. Chu W., Cheung S.C.M., Lau R.A.W. et al. Bilberry (Vaccinium myrtillus L.) in Chapter 4 of Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects, 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92770/ [Accessed 27 February, 2020]

5. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izd. Tom 4. FS.2.5.0064.18 «Vasil'ka sinego cvetki», Tom 4. FS.2.5.0003.15 «Aronii chernoplodnoy suhie plody». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ХЛОРГЕКСИДИНА

Галынкина Е.О., студ. 5 курса

Руководители: **Абросимова О.Н.**, доцент, к. фарм. н.; **Куваева Е.В**., доцент, к. фарм. н.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: elizaveta.galynkina@pharminnotech.com

В обзоре рассмотрена проблема лекарственной устойчивости при лечении и профилактики туберкулеза, а также обоснована разработка лекарственного средства на основе хлоргексидина.

Ключевые слова*: туберкулез, лекарственная устойчивость, хлоргексидин, трилон Б.*

Согласно выводам Всемирной организации здравоохранения, туберкулез остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения. Более трети населения земного шара инфицировано бактериями туберкулеза [1]. Согласно последнему докладу, в 2018 году туберкулез каждый день уносил в среднем по 4000 жизней, став причиной 1,5 миллиона смертей. На 2019 год Россия входит в число двадцати стран мира с наименее благоприятной обстановкой по распространению туберкулёза.

Туберкулёз – широко распространённое в мире инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое различными видами микобактерий из группы *Mycobacterium tuberculosis complex* [2]. Туберкулёз обычно поражает лёгкие, реже затрагивая другие органы и системы. *Mycobacterium tuberculosis* передаётся воздушно-капельным. Чаще всего после инфицирования микобактериями заболевание протекает в бессимптомной, скрытой форме, но примерно один из десяти случаев скрытой инфекции, в конце концов, переходит в активную форму [3].

Неуклонный рост показателей заболеваемости туберкулезом представляет значительную угрозу для общества. Однако еще более серьёзной для современной фтизиатрии является проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя туберкулеза [4,5], поскольку является одним из факторов, ограничивающих эффективность антибактериальной терапии.

Лекарственная устойчивость – природная или приобретенная способность возбудителя заболевания сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных препаратов.

В международной практике выделяют понятия первичной и вторичной ЛУ. В первом случае, это устойчивость, обусловленная инфицированием штаммом микобактерий, выделенных больным с приобретенной устойчивостью. Во втором – устойчивость, возникшая в результате нерациональной химиотерапии [6].

Появление первых антибиотикорезистентных штаммов МБТ связывают с открытием в 1943 г. и широким применением стрептомицина как эффективного противотуберкулезного препарата.

Таким образом, в связи с увеличивающейся резистентностью к антибиотикам, поиск и разработка новых противотуберкулезных лекарственных препаратов является актуальной. Особый интерес представляют комбинации хлоргексидина и динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б) 1%.

Хлоргексидин используется уже почти 60 лет более чем в шестидесяти фармацевтических препаратах [7]. За это время лекарство безоговорочно доказало свою эффективность и безопасность. А начало было положе-

но в начале 50-х годов, когда в Манчестере, в Королевской химической компании, которая занималась разработкой антималярийных препаратов, был синтезирован хлоргексидина биглюконат. Хлоргексидин является амфипатической молекулой с гидрофильными и гидрофобными группами, представляет собой катион при физиологическом значении pH. Молекула состоит из двух симметричных хлорфеноловых колец (4-хлорофенил) и двух бигуанидовых групп, объединённых в центре гидрофобной гексаметиленовой цепочкой, являясь симметричной молекулой – 1,6-би-4-хлорофенилдигуанидо-гексаном. Как правило, хлоргексидин используется в виде солей, главным образом биацетата, биглюконата или дигидрохлорида. Биглюконат является наиболее растворимым в воде и спиртах, и, следовательно, эта форма используется в жидкостях для полоскания рта, гелях и лаках. Кроме того, эта форма имеет дополнительное преимущество, так как при физиологическом значении pH высвобождаются активные компоненты с положительным ионным зарядом [8].

Трилон Б **в медицине** применяется как лекарственное средство для выведения из организма кальция и тяжелых металлов. Трилон Б способен образовывать комплексные соединения с различными катионами, в том числе с ионами кальция. Это позволяет применять вещество при лечении заболеваний, связанных с избыточным отложением солей кальция в организме, при патологическом окостенении скелета, отложениях кальция в мышцах, связках, почках, на стенках вен и т.п. Перорально трилон Б малотоксичен даже в высоких дозах, оказывает антибактериальное действие, на дрожжи – не влияниет. Образуя комплексы с ионами двухвалентных металлов, трилон Б увеличивает проницаемость клеточных мембран для консервантов, чем и объясняется его синергическое действие [9].

На основании вышесказанного, перспективным является разработка противотуберкулезного средства в виде твердой лекарственной формы на основе хлоргексидина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень. 2014; 104, октябрь. Available at: http://www.who. int/mediacentre/factsheets/fs104/ru [Дата обращения – 12.02.2020].

Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Robbins R.M. Basic Pathology. Saunders Elsevier, 2007; 516–522.

2. Gibson P.G., Abramson M., Wood-Baker R., Volmink J., Hensley M. Ulrich Costabel Evidence-based respiratory medicine, 2005; 321.

3. Марьяндышев А.О., Тугнгусова О.С., Кауган Д., Сандвен П. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в Баренцевом регионе России и Норвегии. Пробл. Туберкулеза, 2002; 2: 41-43.

4. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance. Int. J. Tuberc. Lung Disease, 1998; 2(1): 72-89.

5. Томан К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы. – Женева, 1980; 114-132.

7. Зверьков А.В., Зузова А.П. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков. Биотехнология в медицине, 2013; 15(4): 279-285.

8. Шкарин В.В. Дезинфекция. Дезинсекция. Дератизация. Издательство НГМА,2006; 580.

9. Федорова Л.С. Актуальные проблемы повышения эффективности дезинфекционных мероприятий. Дезинфекционное дело, 2004; (4): 41 – 45.

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF ANTITUBERCULOSIS DRUG ON THE BASIS OF CHLORGEXIDINE

Galynkina E.O., 5th year student
St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

The review considers the problem of drug resistance in the treatment and prevention of tuberculosis, and also substantiates the development of a drug based on chlorhexidine.

***Keywords*:** *tuberculosis, drug resistance, chlorhexidine, Trilon B.*

REFERENCES

1. World Health Organization. Newsletter. 2014; 104, October. Available at: http: //www.who. int / mediacentre / factsheets / fs104 / ru [Date of access – 02/12/2020].

2. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Robbins R.M. Basic Pathology Saunders Elsevier, 2007; 516–522.

3. Gibson P.G., Abramson M., Wood-Baker R., Volmink J., Hensley M. Ulrich Costabel Evidence-based respiratory medicine, 2005; 321.

4. Maryandyshev A.O., Tugngusova O.S., Kaugan D., Sandven P. Drug resistance of tuberculosis mycobacteria in the Barents region of Russia and Norway. Prob. Tuberculosis, 2002; 2: 41-43. (in Russian).

5. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance. Int. J. Tuberc. Lung Disease, 1998; 2(1): 72-89.

6. Toman K. Tuberculosis: detection and chemotherapy. Questions and answers. – Geneva, 1980; 114-132. (in Russian).

7. Zverkov A.V., Zuzova A.P. Chlorhexidine: past, present and future of one of the main antiseptics. Biotechnology in Medicine, 2013; 15 (4): 279-285. (in Russian).

8. Shkarin V.V. Disinfection. Pest control. Deratization. Publishing house NGMA, 2006; 580. (in Russian).

9. Fedorova L.S. Actual problems of increasing the effectiveness of disinfection measures. Disinfection business, 2004; (4): 41 – 45. (in Russian).

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ПЛОДОВ МАКЛЮРЫ ОРАНЖЕВОЙ

Гильфанова Н.И., магистр. 2 года обучения

Руководитель: **Теслов Л.С.**, канд. фарм. наук, доц.; **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** nadezhda.gilfanova@spcpu.ru

Проведена качественная оценка содержания биологически активных веществ в густом и масляном экстрактах из плодов маклюры оранжевой (*Maclura pomifera* (Raf.) Schneid.).

Ключевые слова: *маклюра оранжевая, экстракты, качественный анализ, хроматография, спектрофотометрия.*

Одной из давно используемых лекарственных форм, не теряющих свою актуальность на сегодняшний день, являются суппозитории. Они находят широкое применение в лечении заболеваний урологического, гинекологического, проктологического профиля и т.п. [1]. Суппозитории обладают терапевтической эффективностью, оказывают местное и системное действие, не имеют значительных побочных эффектов и не требуют специальных условий для применения [2].

В последние годы наблюдается увеличение ассортимента препаратов на основе растительных экстрактов, что связано с высокой биологической активностью средств растительного происхождения, комплексным воздействием на организм и безопасностью.

Одним из источников, богатых биологическими активными веществами и оказывающих различное терапевтическое действие, является представитель семейства Тутовых (*Moraceae*) – маклюра оранжевая (*Maclura pomifera*). Фитохимический состав соплодий этого растения представлен фенольными соединениями – фенолкарбоновыми кислотами и флавоноидами, в том числе изофлавонами, тритерпенами, фитостеринами, аминокислотами, полисахаридами, жирными кислотами и др. [3,4].

Целью данного исследования являлась оценка качественного состава экстрактов маклюры оранжевой для создания суппозиториев на их основе.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили густой и масляный экстракты, полученные из плодов маклюры оранжевой, собранных летом 2018 г. на п-ове Крым.

Компонентный состав исследуемых экстрактов анализировали с помощью цветных качественных реакций, методом распределительной хроматографии на бумаге (БХ), тонкослойной хроматографией (ТСХ) и методом спектрофотомерии. Предварительно густой экстракт растворяли в спирте 70%, масляный – в гексане в соотношении 1:5.

Для подтверждения присутствия флавоноидов и других фенольных соединений в спиртовом растворе густого экстракта были проведены качественные реакции с раствором хлорида алюминия 5%, раствором гидроксида натрия 10% и раствором хлорида железа (III) 2%.

Методом распределительной хроматографии на бумаге в системе растворителей *н*-бутанол-кислота уксусная ледяная-вода (БУВ) с соотношением компонентов 4:1:2 был исследован качественный состав фенольных соединений густого экстракта маклюры оранжевой. Определение проводили в УФ-свете при длине волн 254 и 365 нм до и после проявления парами аммиака, раствором хлорида алюминия и раствором хлорида железа (III). Было установлено присутствие хлорогеновой кислоты по окраске пятен на хроматограммах и сравнению со стандартным образцом. Кроме того, в густом экстракте было обнаружено присутствие следов флавонола кемпферола и его гликозидного производного.

Качественный состав аминокислот также проводили методом БХ в системе БУВ (4:1:2). Для проявления использовали раствор нингидрина 0,2% в ацетоне с последующим нагреванием хроматограмм в термостате при температуре 100 -105 °С в течении 2 мин. Выбор стандартных образцов аминокислот был основан на данных литературы [4]. Установлено наличие семи свободных аминокислот, из которых по окраске пятен и значениям Rf идентифицировали следующие соединения: валин, аспарагиновая кислота, лизин, глутамин, тирозин.

Для определения химического состава масляного экстракта использовали хроматографию в тонком слое силикагеля на пластинках марки «Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ» в системе растворителей гексан-этилацетат (10:1). Обнаружение компонентов на хроматограммах проводили в видимом и УФ-свете, которые затем проявляли раствором серной кислоты 10% с последующим нагреванием при 100-105 °С . Было установлено наличие изофлавонов (осайина и помиферина), тритерпеноида (лупеола) и β-ситостерина в масляном экстракте маклюры оранжевой, что соответствует литературным данным [3].

Присутствие в густом экстракте изофлавоноидов подтверждали методом спектрофотометрии. УФ-спектр исследуемого раствора снимали на спектрофотометре СФ-2000 в области длин волн от 200 до 600 нм. При этом наблюдали выраженный максимум поглощения при длине волны 274 нм и плечо при 323 нм, что является характерным для представителей класса изофлавонов – осайина и помиферина [3].

Выводы

Проведена оценка качественного состава густого и масляного экстрактов маклюры оранжевой для создания суппозиториев на их основе. Было установлено наличие в густом экстракте фенольных соединений (изофлавоноидов, флавонола кемпферола, хлорогеновой кислоты и др.) и аминокислот. В масляном экстракте методом ТСХ обнаружены изофлавоны (осайин и помиферин), тритерпеноиды (лупеол) и стероиды (β-ситостерин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярных Т.Г., Толочко Е.В., Чушенко В.Н. Изучение ассортимента суппозиторных основ (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2010; 44 (10): 21-26. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-10-21-26.

2. Дёмина Н.Б. Современные аспекты производства лекарственной формы суппозитории. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; (2): 60-69.

3. Коротков В.А., Кухтенко А.С., Ордабаева С. К. Фитохимическое исследование плодов и экстрактов маклюры. Химия растительного сырья. 2014; (4): 209 -214. DOI: 10.14258/j cprm.201404200.

4. Махатов Б.К., Орынбасарова К.К., Торланова Б.О., Кудайбергенова С.М., Кисличенко В.С. Аминокислоты плодов маклюры оранжевой. Вісник фармації. 2011; 1(65): 46-48.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL STUDY OF EXTRACTS FROM FRUITS OF MACLURA POMIFERA

Gilfanova N.I., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A qualitative assessment of the content of biologically active substances in the thick and oily extracts from fruits of *Maclura pomifera* (Raf.) Schneid. was carried out.

Keywords: *osage orange, extracts, qualitative analysis, chromatography, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Yarnykh T.G., Tolochko E.V., Chushenko V.N. Izuchenie assortimenta suppozitornykh osnov (obzor). Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2010; 44 (10): 21-26. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-10-21-26. (in Russian).

2. Demina N.B. Sovremennye aspekty proizvodstva lekarstvennoi formy suppozitorii. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. 2016; (2): 60-69. (in Russian).

3. Korotkov V.A., Kukhtenko A.S., Ordabaeva S. K. Fitokhimicheskoe issledovanie plodov i ekstraktov maklyury. Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2014; (4): 209 -214. DOI: 10.14258/j cprm.201404200. (in Russian).

4. Makhatov B.K., Orynbasarova K.K., Torlanova B.O., Kudaibergenova S.M., Kislichenko V.S. Aminokisloty plodov maklyury oranzhevoi. Visnik farmatsiї. 2011; 1(65): 46-48. (in Russian).

ВЫДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЩЕСТВ ИЗ ТРАВЫ СТАЛЬНИКА ПОЛЕВОГО С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА

Гришукова Е.А., студ. 5 курса

Руководитель: **Лужанин В.Г.**, к.б.н., доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: ekaterina.grishukova@pharminnotech.com

В траве и корнях стальника полевого (*Ononis arvensis* L.) обнаружено богатое разнообразие различных групп вторичных метаболитов полифенольной природы, принадлежащих к классу изофлавоноидов и их производных. Разработка методики выделения индивидуальных веществ из травы стальника полевого является перспективным направлением для поиска новых природных биологически активных соединений.

Ключевые слова: *Ononis arvensis, стальник полевой, трава, полифенолы, изофлавоноиды, выделение индивидуальных веществ.*

Виды рода *Ononis* с древних времен применяются в народной медицине в качестве потогонного, мочегонного, кровоостанавливающего и обезболивающего средства. В эпоху Ренессанса его использовали при лечении эпилепсии [1], но его наиболее распространенным применением является лечение инфекций мочевыводящих путей и кожных заболеваний [2]. В этномедицинских отчетах отвар надземной части был применен для лечения заболеваний желудка и кишечника, а также в ветеринарии и медицине [3,4].

Фитохимический и фармакогностический анализ травы стальника полевого был ранее произведен на кафедре фармакогнозии СПХФУ [5]. Индивидуальные соединения из травы стальника полевого ранее не выделялись.

Наиболее известные вторичные метаболиты полифенольной природы, содержащиеся в стальнике полевом, являются изофлавоноиды, принадлежащие к группам изофлавонов и изофлаванов. Кроме того, в стальнике полевом описаны птерокарпаны, гидроксикумарины, бут-2-енолиды и азотсодержащие соединения – сложные эфиры бета-аминокислот [6].

Целью настоящей работы является разработка методики экстракции сырья и выделение индивидуальных веществ – потенциальных фармацевтических субстанций из травы стальника полевого, используя методы колоночной хроматографии на различных сорбентах (HP-20, сефадекс), ВЭТСХ, ВЭЖХ и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установление структуры выделенных индивидуальных соединений предполагается с помощью физико-химических методов анализа – ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Экспериментальная часть

В рамках настоящего исследования проведена многократная экстракция водно-спиртовой смесью с целью получения наиболее полного извлечения из высушенной травы Стальника полевого. Далее с полученным экстрактом проведена последовательная жидко-жидкостная экстракция с гексаном, дихлорметаном и бутанолом, с целью очищения извлечения от балластных веществ и разделения их по полярности. Затем экстракты очищали методом колоночной хроматографии с различными сорбентами (HP-20, Sephadex).

После чего определяли качественный состав фракций методами ВЭЖХ, ВЭТСХ и УФ-СФМ. Далее осуществляли выделение индивидуальных веществ методом препаративной ВЭЖХ.

Выводы

На данный момент получены перспективные для дальнейшего разделения фракции веществ, а также выделено четыре индивидуальных соединения, имеющие УФ-спектры схожие с веществами изофлавоноидной природы.

В дальнейшем предстоит продолжение выделения индивидуальных веществ методом препаративной ВЭЖХ и определение структуры уже выделенных индивидуальных веществ методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams M., Schneider S.V., Kluge M., Kessler M., and Hamburger M. Epilepsy in the Renaissance: A survey of remedies from 16th and 17th century German herbals. J. Ethnopharmacol. 2012; 143 (1): 1 – 13.

2. Süntar I.İ., Baldemir A., Coşkun M., Keleş H., Akkol E.K. Wound healing acceleration effect of endemic Ononis species growing in Turkey. J. Ethnopharmacol., 2011; 135 (1): 63 – 70.

3. Verma N., Khosa R.L. Hepatoprotective Effect of Zanthoxylum armatum DC. Bioactive Compounds in Phytomedicine, 2012: 25.

4. Denes T. et al. Polyphenol Content of Ononis arvensis L. and Rhinanthus serotinus (Schönh. ex Halácsy & Heinr. Braun) Oborny Used in the Transylvanian Ethnom edicine. J. Pharmacogn. Phytochem., 2015; 30 (1): 2051 – 7858.

5. Тулайкин А.И. Фармакогностическое изучение травы стальника полевого (Ononis arvensis L.). Дисс. … канд. фарм. наук. 15.00.02 СПб. 2006.

6. Gampe N. et al. Phytochemical analysis of Ononis arvensis L. by liquid chromatography coupled with mass spectrometry. Journal of Mass-Spectrometry, 2018; 54 (2): 121 – 133.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF ONONIS ARVENSIS GRASS

Grishukova E. A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Currently, four individual compounds from the grass of Ononis arvensis have been isolated, we plan to further determine their structure using NMR-spectroscopy and mass-spectrometry. Allegedly these compounds belong to the group of flavonoids and pterocarpanes.

Keywords: *Ononis arvensis, grass of Ononis arvensis, polyphenols, isoflavonoids, isolation of individual compounds.*

REFERENCES

1. Adams M., Schneider S.V., Kluge M., Kessler M., and Hamburger M. Epilepsy in the Renaissance: A survey of remedies from 16th and 17th century German herbals. J. Ethnopharmacol., 2012; 143 (1): 1 – 13.

2. Süntar I. İ., Baldemir A., Coşkun M., Keleş H., and Akkol E.K. Wound healing acceleration effect of endemic Ononis species growing in Turkey. J. Ethnopharmacol., 2011; 135 (1): 63 – 70.

3. Verma N., Khosa R.L. Hepatoprotective Effect of Zanthoxylum armatum DC. Bioactive Compounds in Phytomedicine, 2012: 25.

4. Denes T. et al. Polyphenol Content of Ononis arvensis L. and Rhinanthus serotinus (Schönh. ex Halácsy & Heinr. Braun) Oborny Used in the Transylvanian Ethnom edicine. J. Pharmacogn. Phytochem., 2015; 30 (1): 2051 – 7858.

5. Tulaykin A.I. Farmacognosticheskoe izuchenie travy stalnika polevogo (Ononis arvensis L.). Diss. … kand. farm. nauk. 15.00.02 СПб. 2006. (in Russian).

6. Gampe N. et al. Phytochemical analysis of On*onis arvensis* L. by liquid chromatography coupled with mass spectrometry. Journal of Mass-Spectrometry, 2018; 54 (2): 121 – 133.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ЭКСТРАКЦИЮ АНТОЦИАНОВ ИЗ РУДБЕКИИ ШЕРШАВОЙ ЦВЕТКОВ

Давидян Р.Р., студ. 3 курса
Руководитель: **Лукашов Р.И.**, к.ф.н., заведующий кафедрой организации фармации
Белорусский государственный медицинский университет
220116, Минск, пр-т Дзержинского, д.83, Республика Беларусь

E-mail: davidyan68@mail.ru

Изучена экстрагирующая способность растворителей разной природы и в различных объемных долях в отношении антоцианов рудбекии шершавой цветков. Выявлено наличие средней корреляции между содержанием антоцианов при экстракции 100% растворителями и диэлектрической постоянной при 25°С и отсутствие корреляции между содержанием антоцианов и динамической вязкостью изученных 100% растворителей.

Ключевые слова: *антоцианы, рудбекия шершавая, цветки, органические растворители.*

Результаты предыдущего исследования показали, что рудбекии шершавой цветки являются богатым источником антоцианов [2]. Антоцианы – перспективная группа биологически активных веществ, обладающая рядом выраженных полезных фармакологических эффектов. С целью дальнейшей работы по изучению возможности получения извлечений и лекарственных форм, богатых антоцианами, было проведено исследование экстракции антоцианов из лекарственного растительного сырья (ЛРС) при применении ряда растворителей различной природы.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили рудбекии шершавой цветки, заготовленные в период массового цветения от одичавших форм во второй половине июля 2019 года в окрестностях г. Минска (д. Новое Поле). Сырье подвергли воздушно-теневой сушке. До проведения исследований сырье хранили в бумажных пакетах.

Для работы за основу выбрана фармакопейная методика количественного определения антоцианов согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ) (том 2) на бегонии листья как наиболее эффективная по результатам предыдущего исследования [3]. Выполнение методики подробно описано в соответствующей частной статье ГФ РБ [1].

При подборе оптимального экстрагента и его объемной доли использовали: пропанол «х.ч.», изопропанол «х.ч.», бутанол-1 «х.ч.», изобутанол «х.ч.», ацетон «х.ч.», этилацетат «х.ч.», этиленгликоль «х.ч.», глицерол «х.ч.», диметилсульфоксид (ДМСО) «х.ч.». Для анализа готовили следующие объемные доли экстрагентов (%): 20, 40, 60, 80 и 100 (за исключением не смешивающихся с водой растворителей).

Извлечения получали путём экстракции антоцианов из ЛРС с размером частиц 2000 мкм растворителями различной природы и объемной доли на водяной бане при температуре 60°С в течение 30 минут при соотношении сырья и экстрагента 1 к 10 (1 к 50 для этиленгликоля и глицерина) в плотно укупоренных флаконах с прокладкой и завинчивающейся крышкой. Далее отделяли остатки сырья от жидкой фракции путём фильтрации. Фильтрат использовали в дальнейшей работе.

В ходе количественного определения антоцианов использовали раствор 10 г/л кислоты хлористоводородной Р. Раствор готовили в соответствии с ГФ РБ (том 1).

Содержание суммы антоцианов определяли в пересчете на цианидина хлорид методом градуировочного графика. Статистическую обработку проводили при помощи пакета «Анализ данных» компьютерной программы «Microsoft Office Excel 2010». Результаты представляли в виде среднего значения и полуширины его доверительного интервала (n=3; P=95%).

Результаты, полученные в ходе работы, представлены на рисунке 1.

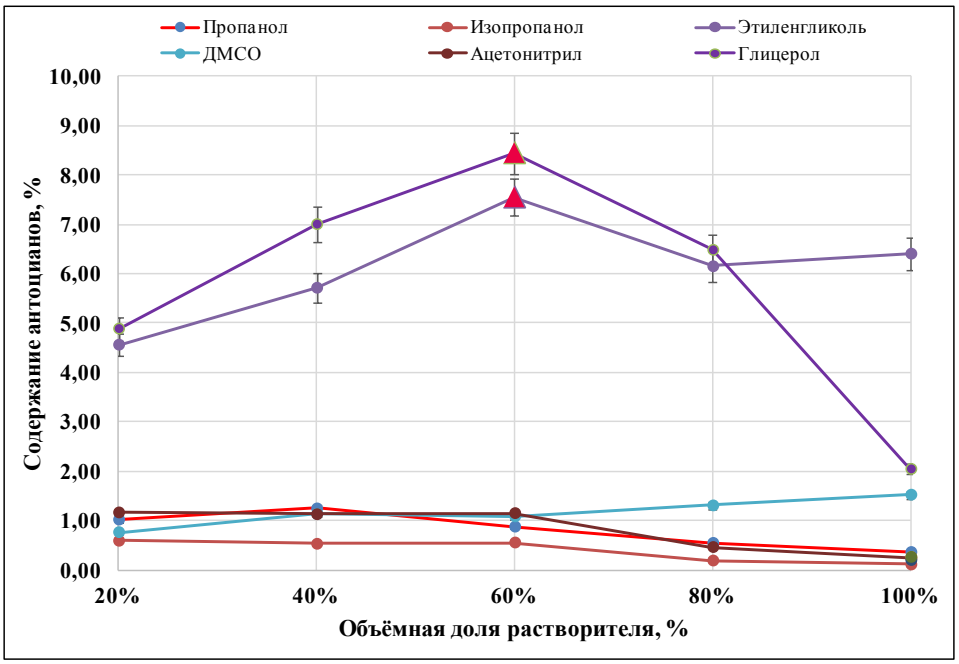


Рис. 1. Зависимость содержания антоцианов от объёмной доли растворителя

Из представленных на рисунке данных видно, что этиленгликоль и глицерин в объёмной доле 60% экстрагируют антоцианы из ЛРС лучше всего, что приводит к необходимости изучения корреляции между свойствами всех растворителей, использованных в ходе работы, и содержанием антоцианов при их объёмной доле 100%.

Перед работой были выбраны два свойства, которые, предположительно, могли оказать наибольшее влияние на экстракцию: диэлектрическая постоянная при 25ºС и динамическая вязкость при 25ºС (мПа·с).

В ходе анализа были установлены следующие значения:

• корреляция между содержанием антоцианов и диэлектрической постоянной составила 0,5181;

• корреляция между содержанием антоцианов и динамической вязкостью составила 0,1577.

Также необходимо отметить необходимость получения водно-органической смеси и её использования в качестве экстрагента при работе с ЛРС для более продуктивного извлечения антоцианов.

Выводы

При изучении влияния природы растворителей на экстракцию антоцианов из рудбекии шершавой цветков установлено, что наиболее эффективно извлекают антоцианы этиленгликоль и глицерин при их объёмной доле 60% (содержание 8,44±0,442% и 7,55±0,378% соответственно). Данные результаты располагают к дальней работе по изучению влияния экстракции антоцианов из других видов ЛРС, возможности получения антоциансодержащих лекарственных форм и разработке методики стандартизации антоциансодержащего сырья с использованием данных растворителей. Увеличение количества гидроксилов в молекулах спиртов до двух и трех приводит к резкому увеличению экстракции антоцианов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Тип. «Победа», 2016. – Т. 2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. – 1368 с.

2. Давидян Р.Р., Лукашов Р.И. Водно-органическая экстракция антоцианов из рудбекии шершавой цветков. Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Харків, 19-20 верасня 2019 р.: у 2 т. Харків: НФАУ, 2019; 1: 238–239.

3. Давидян Р.Р. Сравнительный анализ фармакопейных методик количественного определения антоцианов на примере рудбекии шершавой цветков. Актуальные проблемы современной медицины и фармации:

сборник LXXIII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Минск, 17–19 апреля 2019 г. Минск: БГМУ, 2019: 1507.

SUMMARY

STUDYING THE EFFECT OF THE NATURE OF SOLVENTS ON ANTHOCYANINS EXTRACTION FROM BLACK-EYED SUSAN FLOWERS

Davidyan R.R., 3rd[rd] year student
Belarusian State Medical University;
83, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

The extracting ability of solvents of different nature and in different volumetric proportions with respect to antocyanins of Black-Eyed Susan flowers has been studied. The presence of an average correlation between the content of anthocyanins at extraction of 100% solvents and dielectric constant at 25°C and the absence of correlation between the content of anthocyanins and dynamic viscosity of 100% solvents studied were revealed.

Keywords: *anthocyanins, Black-Eyed Susan, organic solvents, flowers.*

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: in 2 t. / M-in health. Rep. Belarus, UE Center for Expertise and Testing in Health Care; under the general. ed. S.I. Marchenko. – 2nd ed. – Molodechno: Type. "Victory", 2016. – T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal plant materials. – 1368 s. (in Russian).

2. Davidyan, R.R., Lukashov R.I. Water-organic extraction of anthocyanins from rough flower rudbeckia. Scientific Pharmacy: history, realities and prospects of development: materials of a scientifically-practical conference with international participation, was awarded the 20-year-old fall asleep of the Day of the pharmaceutical leader of Ukraine, Kharkiv, 19-20, 2019 spring: 2 t. / ed. A. A. Kotvitskoy [Ta In.]. – Kharkiv: NFAAU, 2019; 1: 238–239. (in Russian).

3. Davidyan R.R. Comparative analysis of pharmacopoeial methods for quantitative determination of anthocyanins on the example of rudbeckia rough flowers. Actual problems of modern medicine and pharmacy: collection of LXXIII international scientific and practical conference of students and young scientists, Minsk, 17 April 19, 2019. Minsk: BSMU, 2019: 1507. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ ЭКСТРАГЕНТА НА СОСТАВ БАВ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ХВОИ ЕЛИ

Данилова К.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Новикова Е.К.**
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** konsta-kseniya@yandex.ru

Изучено влияние природы экстрагента на состав биологически активных веществ (БАВ) на различные извлечения хвои ели.

Ключевые слова: *качественные реакции; хвоя ели.*

Еловые иглы (хвоя) имеют сложный состав. В них содержится множество аминокислоты, в том числе, незаменимые, витамины, эфирные масла и смолы, различные минеральные вещества (кобальт, железо, марганец).

Для проведения качественных реакций были получены три вида извлечения: водное, водно-спиртовое и из хлористого метилена.

Для получения водной вытяжки, 5 г сухого сырья залили 50 мл воды и нагревали с обратным холодильником в течении 1 ч. Полученное извлечение отфильтровывали через бумажный фильтр. Экстракцию проводили дважды новыми порциями растворителя. Извлечение – бесцветное.

Водно-спиртовой экстракт получали аналогично. В качестве экстрагента использовался 70% спирт. Извлечение имеет темно-зеленый цвет.

Вытяжку из хлористого метилена получали методом циркуляционной экстракции на аппарате «Сокслет». Извлечение – желтого цвета.

1. Качественные реакции на полисахариды:

В мерный цилиндр вместимостью 25 мл помещали 10 мл 96% спирта и постепенно прибавляли 2 мл извлечения. **Результат:** появление аморфного осадка.

2. Реакции на аминокислоты:

При нагревании извлечения изучаемого сырья добавляли 0,2% спиртовой раствор нингидрина. **Результат:** появление фиолетово-сиреневого окрашивания.

3. Реакции на дубильные вещества:

1) К 2 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли несколько капель 1% раствора желатина. **Результат:** появление мути, исчезающей при избытке желатина.

2) К 2 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли 4 капли раствора железоаммонийных квасцов. **Результат:** появление черно-зеленого окрашивания.

4. Реакции на органические кислоты:

1) К 1 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли 2 мл 10% раствора гидроксида калия. **Результат:** усиление интенсивности окраски.

2) К 1 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли 1 мл 10% ацетата свинца. **Результат:** желтый осадок.

5. Реакции на сапонины:

1) В пробирку помещали 3 мл извлечения и энергично встряхивали в течении нескольких минут. **Результат:** образование устойчивой пены, не исчезающей в течении часа.

2) К 1 мл извлечения изучаемого сырья добавили 4 капли 10% раствора ацетата свинца. **Результат:** появление мути и желто-бурого осадка.

6. Реакции на флавоноиды:

К 1 мл извлечения изучаемого сырья прибавили 2 капли 10% раствора хлорида железа (III). **Результат:** темно-зеленое окрашивание.

7. Реакции на кумарины:

К 5 мл извлечения изучаемого сырья прибавили 5 капель 10% раствора гидроксида калия и нагрели в течение 5 мин на водяной бане. **Результат:** желтое окрашивание.

Затем к окрашенному раствору прибавили 10 мл воды очищенной и 10 капель 10% хлороводородной кислоты. **Результат:** обесцвечивание раствора и появление мути.

8. Реакции на витамины:

К 2 каплям раствора Люголя добавили 10 капель извлечения изучаемого сырья. **Результат:** обесцвечивание раствора.

Результаты качественных реакций на БАВ представлены в таблице.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ

Реакции	Эффект реакции	Водное извлечение	Водно-спиртовое	Из Хлористого метилена
Реакции на полисахариды				
Осаждение 96% спиртом	Хлопьевидный осадок полисахаридов	+	+	-
Реакции на аминокислоты				
С 0,2% спиртовым раствором нингидрина	Фиолетово-сиреневое окрашивание	+	+	-
Реакции на дубильные вещества				
С 1% раствором желатина	Белый осадок, муть	+	+	+
С 1% раствором железоаммонийных квасцов	Черно-зеленое окрашивание	+	+	+ (обесцвечивание)

Реакции	Эффект реакции	Водное извлечение	Водно-спиртовое	Из Хлористого метилена
Реакции на органические кислоты				
Со щелочью	Усиление интенсивности окраски	+	+	+
С 10% раствором ацетата свинца	Желтый осадок	+	+	-
Реакции на сапонины				
Проба пенообразования	Устойчивая пена	+	-	-
Осаждение 10% раствором ацетата свинца	Осадок желто-бурого цвета	+	+	-
Реакции на флавоноиды				
С 10% раствором хлорида железа (III)	Темно-зеленое окрашивание	+	+	+
Реакции на кумарины				
Лактонная проба	Сначала желтое окрашивание; затем обесцвечивание раствора	+ (красный)	+ (желтый)	+ (бесцветный)
Реакции на витамины				
Йодная проба	Обесцвечивание раствора	+	+	-

Вывод

В результате проведенных качественных реакций было установлено, что в водном и водно-спиртовом извлечении находятся все БАВы, а в излечении из хлористого метилена отсутствуют полисахариды, аминокислоты, витамины и некоторые органические кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС. 1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Ель. PharmSpravka. Доступно на: http://www.pharmspravka.ru/entsiklopediya-lekarstvennyih-rasteniy/lekarstvennyie-rasteniya-e/el.html [Дата обращения 02.02.2020]

3. Burescu, L. Anatomical, morphological, and cytological comparative study of leaves and cotyledons from forestry species / L. Berescu, D.M. Cachita, C. Craciun // Annals of R.S.C.B. – Vol. XIX. – 2015.

SUMMARY

STUDYING THE INFLUENCE OF THE NATURE OF THE EXTRACTOR ON THE COMPOSITION OF THE BASIS OF EXTRACTION OF FIRST NEEDLES

Danilova K.V., 4th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

The effect of the nature of the extractant on the composition of biologically active substances (BAS) on various extracts of spruce needles was studied.

Keywords: *qualitative reactions; needles ate*.

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 2. OFS. 1.5.1.0001.15 «Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e». [Jelektronnoe izdanie]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russia)

2. El'. PharmSpravka. Available at: http://www.pharmspravka.ru/entsiklopediya-lekarstvennyih-rasteniy/lekarstvennyie-rasteniya-e/el.html [Accessed 02 February, 2020] (in Russia)

3. Burescu, L. Anatomical, morphological, and cytological comparative study of leaves and cotyledons from forestry species / L. Berescu, D.M. Cachita, C. Craciun // Annals of R.S.C.B. – Vol. XIX. – 2015.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ФИТОЭКСТРАКТОВ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО ТРАВЫ

Диточенко П.А., студ. 5 курса
Руководители: **Буракова М.А.,** к. фарм. н., доцент;
Скляревская Н.В., доцент каф. фармакогнозии, к. фарм. н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В ходе исследования были определены основные группы биологически активных веществ в образцах травы лабазника вязолистного, их качественный и количественный состав. Предложен метод двухфазной системы экстрагентов для сырья лабазника вязолистного травы с последующим введением фитоэкстрактов в антивозрастной крем.

Ключевые слова: *Filipendula ulmaria, флавоноиды, каротиноиды, крем, эмульсия, метод двухфазной системы экстрагентов, экстракт лабазника вязолистного травы.*

В настоящее время неблагоприятное состояние окружающей среды является мощным агрессивным фактором, негативно сказывающимся на состоянии кожи и организма в целом, который также активизирует старение. Поэтому проблема сохранения молодости кожи остается актуальной и по сей день [1].

На данный момент актуальным направлением в косметологии является разработка anti-age косметических средств. В антивозрастной косметике наиболее эффективными являются такие группы веществ как: ретиноиды (группа производных витамина А), витамин С, АНА-кислоты, антиоксиданты и солнцезащитные средства [3].

Растительные экстракты издавна используются для создания косметических продуктов. Перспективным источником создания anti-age косметических средств является лабазник вязолистный – *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim, сем. розоцветные – *Rosaceae* [4]. В надземной части лабазника вязолистного были обнаружены: фенольные соединения (флавонолы, катехины, танины, кумарины); сапонины; эфирные масла, метилсалицилат, салициловый альдегид; витамин А, витамин С; каротиноиды; хлорофиллы – то есть как липофильные, так и гидрофильные БАВ [2]. Поскольку в лабазнике вязолистном содержатся компоненты, использующиеся в антивозрастных косметических средствах, разработка крема anti-age на основе экстрактов из лабазника является актуальной.

Таким образом, целью исследования является разработка технологии и методов стандартизации косметических средств на основе фитоэкстрактов лабазника вязолистного травы.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали три образца травы лабазника вязолистного, заготовленные в период массового цветения в июле 2019 г. в окрестностях питомника лекарственных растений СПХФУ, пос. Углово (Всеволожский р-н) и в окрестностях г. Тихвин Ленинградской обл.

Фитохимический анализ проводили по общепринятым методикам с использованием качественных реакций на основные группы биологически активных веществ. В надземной части *Filipendula ulmaria* были обнаружены: флавоноиды, дубильные вещества, сапонины и кумарины. Для определения качественного состава флавоноидов использовали хроматографию в тонком слое сорбента на пластинках «Sorbfil–ПТСХ–П–А–УФ» в системе растворителей бутанол-уксусная кислота-вода в соотношении 4:1:2 (БУВ). Детекцию проводили в видимом и УФ-свете. В результате исследования в траве лабазника вязолистного идентифицированы: рутин, кверцетин, гиперозид, лютеолин.

На следующем этапе исследования определили количественное содержание флавоноидов и каротиноидов в образцах сырья. Для оценки содержания флавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на взаимодействии флавоноидов с раствором алюминия

хлорида с образованием окрашенных продуктов. Содержание флавоноидов в траве лабазника вязолистного составило от 1,0% до 2,3%. Количественное определение каротиноидов проводили спекротофотометрическим методом, их содержание в надземной части *Filipendula ulmaria* составило от 2,4% до 10,8%.

Для выделения БАВ липофильной и гидрофильной фракций использовали метод двухфазной системы экстрагентов. Данный метод позволяет выделить липофильную и гидрофильную фракции за один технологический цикл. В качестве экстрагентов использовали кукурузное масло и спирт этиловый 70%, но так как спирт способен проникать в кожу, вызывая обезвоживание и фотосенсибилизацию, следует избегать его наличия в составе антивозрастного косметического средства. В связи с этим в состав экстрагента был введен пропиленгликоль в количестве 20%. В результате было получено два экстракта на основе кукурузного масла и пропиленгликоля, которые были введены в состав питательного и увлажняющего антивозрастных кремов.

Технологическая схема получения эмульсионного крема представлена на рис. 1.

Рис. 1. Технологическая схема получения эмульсионного крема

Выводы

В ходе исследований установлен качественный состав травы лабазника вязолистного и количественное содержание флавоноидов и каротиноидов.

Получены методом двухфазной системы экстрагентов липофильная и гидрофильная фракции для дальнейшего введения их в косметическое средство – эмульсионный крем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косметология. Дрибноход Ю. Ю. Изд. 10-е, доп. и перераб. Ростов н/Д : Феникс, 2013: 779 с.

2. Краснов Е.А., Авдеева Е.Ю. Химический состав растений рода Filipendula. Химия растительного сырья, 2012; 4: 5 – 12.

3. Основы косметической химии. Функциональные ингредиенты и биологически активные вещества. Том 2 . Под ред Т.В. Пучковой. М.: ООО «Школа косметических химиков», 2017: 231 с.

4. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.2. Семейства *Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae*/ Отв. ред. А. Л. Буданцев. СПб., М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009: 198 – 200.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND METHODS FOR STANDARDIZING COSMETICS BASED ON PHYTOEXTRACTS OF FILIPENDULAE ULMARIAE HERB

Ditochenko P.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study identified the main groups of biologically active substances, their qualitative and quantitative composition in the samples of *Filipendulae ulmariae* herb. The method of two-phase system of extracts for the raw materials of *Filipendulae ulmariae* herb with the subsequent introduction of phytoextracts in anti-age cream.

Keywords: *cream, emulsion, method of two-phase system of extracts, extract of Filipendulae ulmariae herb.*

REFERENCES

1. Cosmetology. Dribnogod Yu.Yu. Ed. 10th, enl., and revised. Rostov n/ D : Phoenix, 2013: 779 c. (in Russian).

2. Krasnov E.A., Avdeeva E.Yu. Chemical composition of plants of the genus Filipendula. Chemistry of plant raw materials, 2012; 4: 5 – 12.

3. Bases of cosmetic chemistry. Functional ingredients and biologically active substances. Volume 2. Ed. by Puchkova T.V. M.: Ltd «School of cosmetic chemists», 2017: 231 p.

4. Vegetable resources of Russia. Wild flowering plants, their component composition and biological activity. Volume 2. Families Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae. Moscow: KMK, 2009: 198–200. (in Russian).

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ВЫДЕЛЕНИЯ С-ГЛИКОЗИДОВ ФЛАВОНОВ И КСАНТОНОВ ИЗ ТРАВЫ *IRIS LACTEA* (PALL.)

Зингалюк М.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Лужанин В.Г.**, к.б.н., доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: zingalyuk.mariya@pharminnotech.com

Проводится совершенствование процесса выделения С-гликозидов флавонов и разработка метода выделения С-гликозидов ксантонов из травы касатика молочно-белого (*Iris lactea* (Pall.)).

Ключевые слова: *Iris lactea, касатик молочно-белый, С-гликозиды флавонов, С-гликозиды ксантонов, эмбинин, ВЭЖХ-анализ.*

Одни из основных классов полифенольных соединений, содержащиеся в роде *Iris* являются флавоноиды и ксантоны. В роде *Iris* встречаются также изофлавоноиды. Причем изофлавоноиды встречаются преимущественно в подземных органах. Характерной чертой касатика молочно-белого является то, что в нем содержатся С-гликозиды как флавонов, так и ксантонов [1].

Основным представителем С-гликозидов флавонов касатика молочно-белого является эмбинин, а основным представителем С-гликозидов ксантонов предположительно является мангиферин. В касатике молочно-белом помимо эмбинина содержатся все возможные его моно- и диацетатные производные по рамнозному остатку, из которых были выделены и охарактеризованы:

1. Эмбинин.

2. Моноацетаты эмбинина: 4‴-О-ацетил-эмбинин, 3‴-О-ацетил-эмбинин и 2‴-О-ацетил-эмбинин.

3. Диацетаты эмбинина: 2‴,4‴-О-диацетил-эмбинин, 2‴,3‴-О-диацетил-эмбинин и 3‴,4‴-О-диацетил-эмбинин. Также был выделен 6″,4‴-О-диацетил-эмбинин у которого одна ацетатная группа находится на рамнозном остатке, а вторая ацетильная группа на глюкозном остакте эмбинина [2,3,4,5].

Учитывая вышеперечисленные выделенные соединения возможно наличие еще неописанных диацетатных производных 6″,2‴-О-диацетил-эмбинина и 6″,3‴-О-диацетил-эмбинина.

Особого внимания также заслуживает тот факт, что соединения мангиферина и эмбинина, обладают биологической активностью:

1. Эмбинин, флавоновый гликозид, выделенный из травы Iris lactea, относится к веществам 5го класса токсичности.

2. Предсказание спектра биологической активности эмбинина с использованием программы PASS показало, что наиболее вероятным является кардиопротекторное действие.

3. В результате эксперимента на органном и организменном уровнях был обнаружен положительный инотропный эффект, что на фоне низкой токсичности позволяет рассматривать эмбинин как перспективную молекулу для дальнейших его исследований при сердечно-сосудистой патологии [6].

Экспериментальная часть

Выделение веществ из сырья производилось по следующей схеме:

1) Экстракция сырья методом мацерации при комнатной температуре в 95% этиловом спирте;

2) Выпаривание до густого осадка с последующим добавлением воды;

3) Проведение жидко-жидкостной экстракции: водная вытяжка/гексан;

4) Проведение жидко-жидкостной экстракции: очищенная от хлорофилла водная вытяжка/дихлорметан;

5) Колоночная хроматография на полиамиде: элюент – вода:метанол 10:1 с последовательным уменьшением полярности;

6) Колоночная хроматография на сефадексе: элюент – метанол;

7) Препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография.

Выводы

Результаты разделения контролировались методами высокоэффективной тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, ультрафиолетовой спектроскопией, масс-спектрометрией.

На данном этапе исследования выделены 4 С-гликозида флавонов и получены фракции, обогащенные С-гликозидами ксантонов.

Последующей целью является дальнейшее выделение в индивидуальном виде С-гликозидов флавонов и ксантонов с последующим определением их структуры методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang H., Cui Y., Zhao C. Flavonoids of the Genus Iris (Iridaceae). Medicinal chemistry, 2010; 10(7): 643-661. DOI:10.2174/138955710791384027.

2. Pryakhina N.I., Sheichenko V.I., Blinova K.F. Acylated C-glycosides of Iris lactea. Chemistry of natural compounds, 1984; 20: 554–559.

3. Whaley A.K., Ebrahim W., Mona El-Neketi. et al. New acetylated flavone C-glycosides from Iris lactea. Tetrahedron letters, 2017; 58: 2171-2173. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.04.080.

4. Yu Meng., Minjian Qin., Bingxin Qi. et al. Four new C-glycosylflavones from the leaves of Iris lactea Pall. var. chinensis (Fisch.) Koidz. Phytochemistry Letters, 2017; 22: 33-38.

5. Wen Juan Shen., Minjian Qin., Pan Shua. et al. Two new C-glycosylflavones from the leaves of Iris lactea var. Chinensis. Chinese chemical letters. 2008; 19(7): 821-824. DOI: 10.1016/j.cclet.2008.04.031

6. Ивкин Д.Ю., Лужанин В.Г., Карпов А.А. и др. Эмбинин – перспективное кардиотоническое средство природного происхождения. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2018; 3: 58-62.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF THE TECHNOLOGY OF FLAVONE AND XANTONE C-GLYCOSIDES ISOLATION FROM THE GRASS OF IRIS LACTEA

Zingaluk M. A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A new methodology for the simultaneous isolation of flavone and xanthone C-glycosides from the grass of *Iris lactea* (Pall.) is currently being created. So far, we have managed to isolate fractions primarily containing either embinin and its acetates or xanthone C-glycosides.

Keywords: *Iris lactea*, *flavon C-glycosides, xanthone C-glycosides, embinin, HPLC analysis.*

REFERENCES

1. Wang H., Cui Y., Zhao C. Flavonoids of the Genus Iris (Iridaceae). Medicinal chemistry, 2010; 10(7): 643-661. DOI:10.2174/138955710791384027

2. Pryakhina N.I., Sheichenko V.I., Blinova K.F. Acylated C-glycosides of Iris lactea . Chemistry of natural compounds, 1984; 20: 554–559.

3. Whaley A.K., Ebrahim W., Mona El-Neketi. et al. New acetylated flavone C-glycosides from Iris lactea. Tetrahedron letters, 2017; 58: 2171-2173. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.04.080

4. Yu Meng., Minjian Qin., Bingxin Qi. et al. Four new C-glycosylflavones from the leaves of Iris lactea Pall. var. chinensis (Fisch.) Koidz. Phytochemistry Letters, 2017; 22: 33-38.

5. Wen Juan Shen., Minjian Qin., Pan Shua. et al. Two new C-glycosylflavones from the leaves of Iris lactea var. Chinensis. Chinese chemical letters, 2008; 19(7): 821-824. DOI: 10.1016/j.cclet.2008.04.031

6. Ivkin D.U., Luzhanin V.G., Karpov A.A. et al. Embinin – perspektivnoe kardiotonicheskoe sredstvo prirodnogo proishozhdeniya. Razrabotka i registraciya lekarstvennih sredstv., 2018; 3: 58-62.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТРАВЕ

Карчевская К.И., студ. 3 курса
Руководитель: **Грищенко Н.И.**, м.ф.н., ст.преп.
Белорусский государственный медицинский университет,
220116, Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

***E-mail*:** karolina19082000@mail.ru

В статье представлены результаты определения содержания флавоноидов в извлечениях из тысячелистника обыкновенного травы, полученных с помощью органических растворителей и их водных растворов в различных объёмных долях. Оптимальными экстрагентами являются 60% изопропанол, 40% диметилсульфоксид (ДМСО), 80% метанол и 60% ацетонитрил. Содержание флавоноидов в извлечениях, полученных данными экстрагентами, составило 1,71±0,09%, 1,63±0,08%, 1,61±0,08%, 1,46±0,073%, соответственно.

Ключевые слова: *тысячелистник, флавоноиды, экстракция.*

Тысячелистник обыкновенный обладает широким спектром фармакологической активности, в том числе вазопротекторным действием, которое находится на начальных этапах изучения. Однако, уже известно, что оно обусловлено наличием флавоноидов, среди которых в траве тысячелистника обыкновенного преобладающими являются 7-О-глюкозиды апигенина и лютеолина [3, 4]. Данные, полученные в ходе настоящего эксперимента, могут быть использованы для последующего изучения вышеупомянутой фармакологической активности и стандартизации тысячелистника по флавоноидам.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служила тысячелистника трава, заготовленная в сентябре 20019 года воздушно-теневым способом. В качестве экстрагентов использовали органические растворители (метанол, этанол, пропанол-1, пропанол-2, этиленгликоль, глицерин, ацетон, ацетонитрил, диметилсульфоксид (ДМСО)

и их водные растворы с объёмными долями 20, 40, 60 и 80 %, а также растворители, плохо смешивающиеся с водой: бутанол-1, бутанол-2, этилацетат.

Использовали экстрагенты различной полярности (диэлектрическая постоянная). Для этилацетата эта величина при 25°С составила – 6,02; для бутанола-2 – 17,1; для пропанола-2 – 18,3; для пропанола-1 – 20,1; для ацетона – 20,9; для этанола – 24,3; для метанола – 32,6; для ацетонитрила – 38,2; для этиленгликоля – 37,7; для глицерина – 42,5; для бутанола-1 – 45,0; для ДМСО – 45,0 и для воды – 78,5 [2, 5].

Экстрагенты, используемые в исследовании, отличались по динамической вязкости (мП·с). Для ацетона эта величина при 25°С составила 0,31; для ацетонитрила – 0,35; для метанола – 0,55; для воды – 1,00; для этанола – 1,10; для пропанола-1 – 2,00; для пропанола-2 – 2,05; для ДМСО – 2,00; для этиленгликоля – 16,5 и для глицерина – 945 [2, 5].

Содержание флавоноидов определяли спектрофотометрически в пересчёте на лютеолин-7-О-глюкозид, используя в основе методику, изложенную в Государственной фармакопее Республики Беларусь для душицы травы [1]. Для извлечения флавоноидов взвешивали точные навески массой около 0,1 г тысячелистника травы, предварительно измельчённой и просеянной через сито с размером отверстий 1400 мкм. Для экстракции использовали выше перечисленные растворители в количестве 5,00 мл в разных объёмных долях: 20, 40, 60, 80, 100%, растворители, не смешивающиеся с водой, использовали в объёмной доле 100%. Экстракцию проводили на водяной бане в течение 60 мин при 60°С в плотно укупоренных флаконах с завинчивающейся крышкой. После экстракции проводили фильтрацию полученного извлечения, полученный фильтрат использовали для дальнейшей работы.

Флавоноиды в составе полученных извлечений вступали в реакцию комплексообразования с алюминия хлоридом. Реакцию проводили по следующей методике: к 100 мкл полученного извлечения добавляли 400 мкл 2% водного раствора алюминия хлорида, 50,0 мкл кислоты уксусной и полученную смесь доводили водой очищенной до 5,00 мл. Таким образом, получали *испытуемый раствор*. *Компенсационный раствор*: к 100 мкл извлечения добавляли 50,0 мкл кислоты уксусной и доводили водой очищенной до 5,00 мл. Время реакции 30 мин. Определяли оптическую плотность испытуемого раствора против компенсационного раствора при длине волны 400 нм.

Строили градуировачный график для лютеолина-7-О-глюкозида в концентрациях: от 0,1 до 1 мг/мл.

Содержание суммы флавоноидов (X, %) в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид рассчитывали по формуле 1.1:

$$X, \% = \left(\frac{A + 0{,}0174}{0{,}3474}\right) \times 0{,}5/m \qquad (1.1)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

m – масса навески измельченного сырья, г.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали при помощи программы Microsoft Excel 2016.

На рисунке 1 представлена зависимость содержания флавоноидов (%) от объёмной доли пропанола-2, ДМСО, метанола и ацетонитрила.

Из рисунка 1 видно, что максимальное содержание флавоноидов наблюдали при экстракции 60% пропанолом-2 (1,71%), 40% ДМСО (1,63%), 80% метанолом (1,61%) и 60% ацетонитрилом (1,46%).

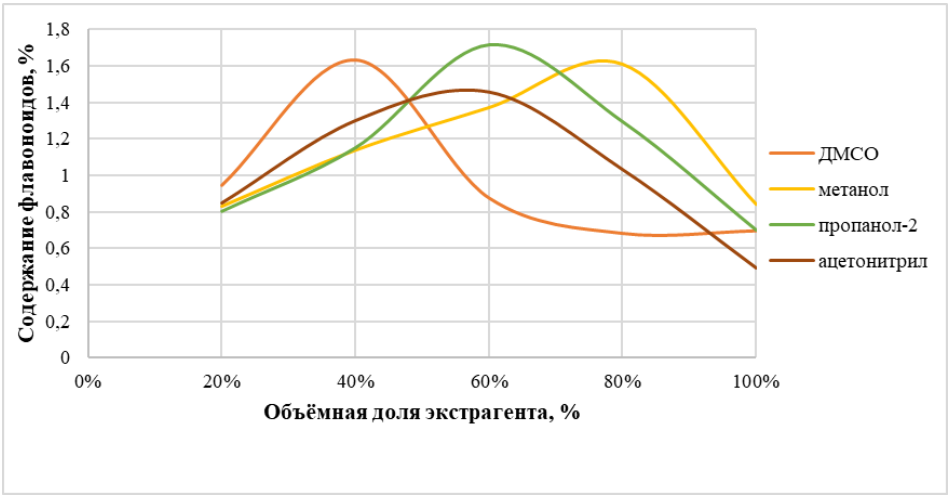


Рис. 1. Зависимость содержания флавоноидов (%) от объёмных долей экстрагентов

На рисунке 2 представлена зависимость содержания флавоноидов (%) от объёмной доли пропанола-1, метанола, этанола, ацетона, этиленгликоля, глицерина.

Из рисунка 2 видно, что максимальное содержание флавоноидов наблюдалось при экстракции 80% ацетоном (1,19%), 80% пропанолом-1 (1,16%), 80% этанолом (1,12%), 80% этиленгликолем (0,932%) и 60% глицерином (0,929%).

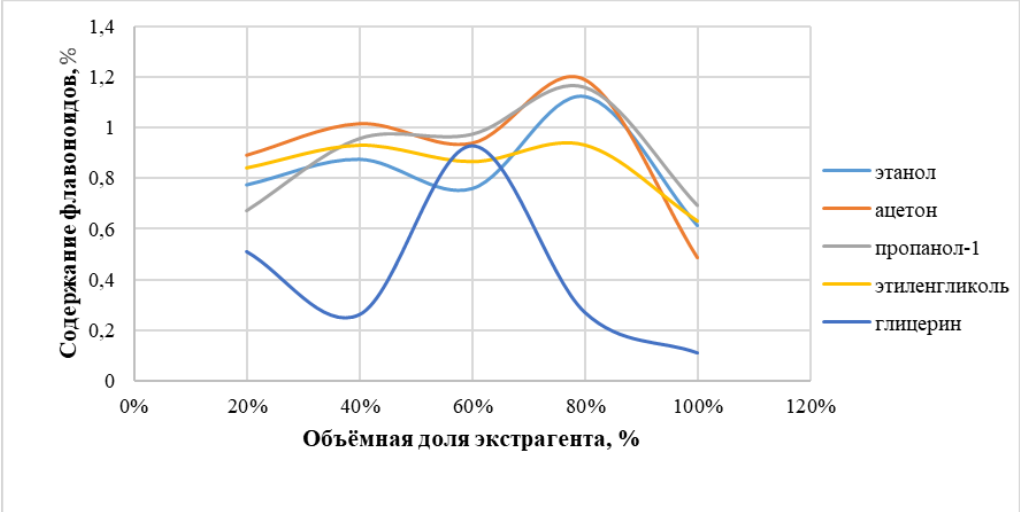


Рис. 2. Зависимость содержания флавоноидов (%) от объёмных долей экстрагентов

Из рисунков 1 и 2 видно, что наибольшее содержание флавоноидов извлекалось из тысячелистника травы при использовании 60% пропанола-2, 40% ДМСО, 80% метанола и 60% ацетонитрила.

При использовании в качестве экстрагента растворителей, не смешивающиеся с водой: бутанол-1, бутанол-2, этилацетат, получены следующие результаты: 0,226%; не извлекал флавоноиды; 0,355% соответственно.

Вывод

Экстрагирующая способность водно-органических растворов в отношении флавоноидов тысячелистника травы уменьшается в ряду: 60% пропанол-2 > 40% ДМСО > 80% метанол > 60% ацетонитрил > 80% ацетон > 80% пропанол-1 > 80% этанол > 80% этиленгликоль > 60% глицерин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РБ II изд. Том 2. [Электронное издание]. Режим доступа: http://www.fptl.ru/biblioteka/farmacop/bel-2.pdf.

2. Химия и токсикология. Доступно на: http://chemister.ru [Дата обращения – 06.02.2020].

3. Ali S.I., Gopalakrishnan B., Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of Achillea millefolium L.: A Review. Phytotherapy research. 2017; 31(8): 1140-1161. DOI: 10.1002/ptr.5840.

4. Benetis R. Variability of phenolic compounds in flowers of Achillea millefolium wild populations in Lithuania. Medicina (Kaunas). 2008; 44(10): 775-781.

5. PharmSpravka. Доступно на: http://www.pharmspravka.ru [Дата обращения – 25.02.2020].

SUMMARY

QUANTIFICATION OF FLAVONOIDS IN YARROW

Karchevskaya K.I., 3rd year student
Belarusian State Medical University, Minsk;
83, Dzerzhinsky Avenue, Minsk, 220116, Republic of Belarus

The article presents the results of determining the content of flavonoids in extracts of Achilleae millefolii obtained with the help of organic solvents and their aqueous solutions with different volume fractions. The optimal

extractant is 60% isopropanol, 40% DMSO, 80% methanol. The content of flavonoids in the extracts obtained by t hese extractants was 1,71 ± 0,09%, 1,63 ± 0,08%, 1,61 ± 0,08%, and
1,46±0,073% respectively.

Keywords: *yarrow, flavonoids, extraction.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of RB II ed. Volume 2. [Electronic Edition]. Access mode: http://www.fptl.ru/biblioteka/farmacop/bel-2.pdf. (in Russian).

2. Chemistry and toxicology. Available at: http://chemister.ru [Accessed 25 February, 2020]. (in Russian).

3. Ali, S. I., Gopalakrishnan B., Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of Achillea millefolium L.: A Review. Phytotherapy research. 2017; 31(8): 1140-1161. DOI: 10.1002/ptr.5840.

4. Benetis, R. Variability of phenolic compounds in flowers of Achillea millefolium wild populations in Lithuania. Medicina (Kaunas). 2008; 44(10): 775-781.

5. PharmSpravka. Available at: http://www.pharmspravka.ru [Accessed 25 February, 2020].

РАЗРАБОТКА СУППОЗИТОРИЕВ С ХЛОРОПИРАМИНА ГИДРОХЛОРИДОМ

Кочиева В.А., студ. 5 курса, Качанкина Е.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Морозов Ю.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова,
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail: moroz52@yandex.ru

Проведены исследования по выбору оптимальной основы для суппозиториев с хлоропирамина гидрохлоридом. Полученные суппозитории проанализированы по показателям: «Описание», «Определение однородности массы суппозиториев», «Качественный и количественный анализ», «Время полной деформации».

Ключевые слова: *суппозитории, хлоропирамина гидрохлорид, антигистаминные лекарственные препараты.*

Препаратами выбора при лечении аллергий являются антигистаминные препараты. Одним из ярких и хорошо известных представителей антагонистов H_1-гистаминовых рецепторов является хлоропирамина гидрохлорид (ХГ). Он достаточно безопасен в применении и купирует выраженный кожный зуд, что уменьшает вероятность усиления сосудистого отека, а также риск присоединения вторичной бактериальной инфекции, возникающей при расчесывании больным кожных покровов. В силу наличия инъекционной лекарственной формы (ЛФ), супрастин является ЛС выбора для купирования приступов аллергии, но не удобен в применении для детей, так как путь введения довольно болезненный и требует помощи медицинского персонала. Поэтому, на наш взгляд, разработка суппозиториев с ХГ для применения в педиатрической практике – задача вполне актуальная [1, 2].

Экспериментальная часть

В педиатрической практике при выборе суппозиторной основы, предпочтение отдают липофильным основам, так как у них отсутствует раздражающий эффект на слизистую оболочку прямой кишки. Что касается гидрофильных полиэтиленоксидных основ, то они все меньше пользуются успехом, что обусловлено их дегидратирующими свойствами. Дифильные основы не рассматривались при выборе, так как содержат поверхностно-активные вещества, которые в свою очередь, не рекомендуется использовать в детских лекарственных формах. Исходя из этого, нами были рассмотрены 4 липофильные основы: Витепсол Н-15, Витепсол S-51, Витепсол S-58, Витепсол W-35.

Для получения образцов суппозиториев использовали модельную концентрацию ХГ 0,01 г на 1 суппозиторий (1,0 г). Учитывая свойство ХГ легко растворяться в воде, в суппозиторные основы вводили его в виде тонкоизмельченного порошка. Суппозитории получали методом выливания. Для выбора оптимальной основы мы проведи биофармацевтические исследования методом диализа через полупроницаемую

мембрану. Средой для диализа служила вода очищенная. Диализ проводили в термостате при температуре 37 °С. На стеклянную трубку длиной 10 см, на один конец закрепляли целлофановую мембрану, на которую помещали измельченную массу одного суппозитория. Диализную трубку с мембраной погружали в термостатированный химический стакан. Отбор проб диализата проводили через 15, 30, 45 и 60 минут с помощью пипетки в количестве 5 мл с немедленным восполнением взятого количества чистого растворителя в диализатор. В отобранных пробах определяли количество высвободившегося ХГ методом спектрофотометрии при длине волны 244 нм в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм. Результаты определения кинетики высвобождения ХГ из суппозиторных основ представлены на диаграмме (рис. 1).

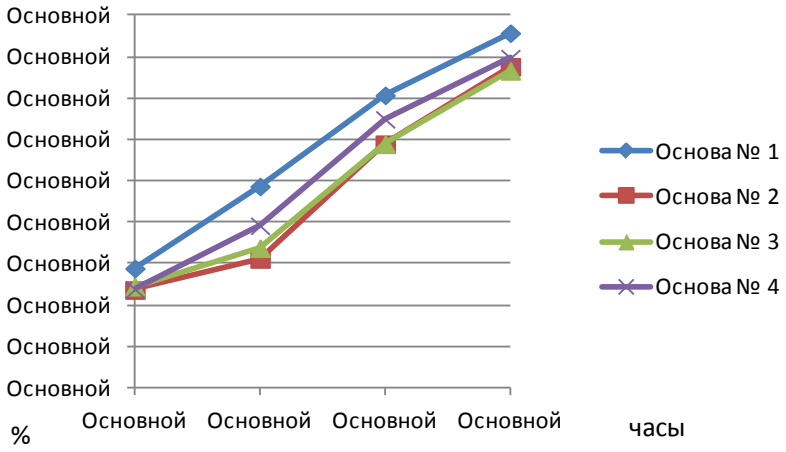


Рис. 1. Динамика высвобождения ХГ из суппозиторных основ: основа № 1 – Витепсол S-51; основа № 2 – Витепсол W-35; основа № 3 – Витепсол Н-15; основа № 4 – Витепсол S-58

Установлено, что степень высвобождения ХГ через 15 минут начинает высвобождаться из всех основ. К 60 минуте эксперимента наблюдается максимальное количество ХГ во всех диализатах. Наиболее полное и быстрое высвобождение наблюдается из основы № 1 – Витепсол S-51, поэтому она выбрана нами для дальнейших исследований.

Далее в суппозиториях определяли количество действующего вещества спектрофотометрическим методом [3]. Методика эксперимента*:* 1 суппозиторий растворяли в 50 мл 96 % спирта этилового. Затем 5,0 мл полученного раствора доводили до 100,0 мл 96 % спиртом этиловым. В качестве раствора стандартного образца, использовали раствор, полученный по методике: 0,050 г (точная навеска) ХГ в 50,0 мл 96 % спирта этилового; затем 1,0 мл полученного раствора доводила до 100,0 мл 96 % спиртом этиловым и перемешивали. Раствором сравнения служил 96 % спирт этиловый. Измерения проводили на спектрофотометре ПЭ-5400-УФ при длине волны 244 нм, в кювете с толщиной слой 10 мм. На рисунке 2 представлен спектр поглощения ХГ.

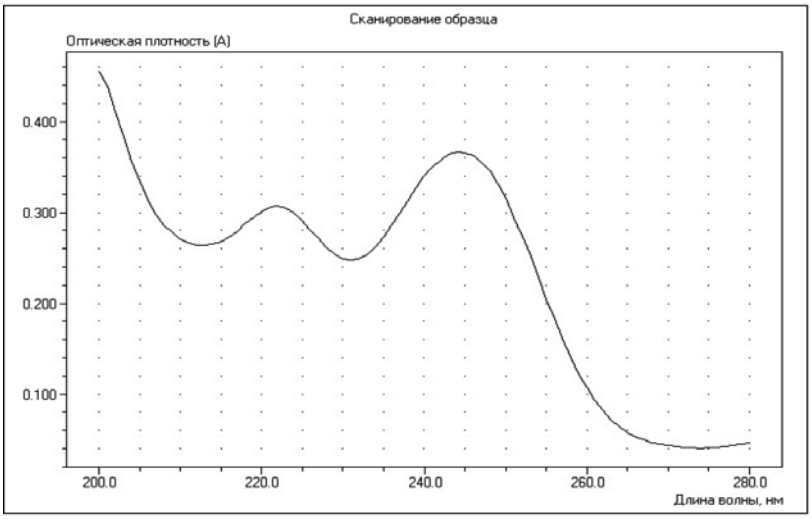


Рис. 2. УФ-спектр поглощения ХГ

По результатам измерения оптических плотностей установили, что 1 суппозиторий содержит в среднем 0,0097±0,0001 г ХГ. Для качественного обнаружения ХГ нами предложен использовать метод хроматографии в тонком слое сорбента на пластинах Silufol F_{365} в системе растворителей бензол:спирт этиловый 9 6 %:раствор аммиака (80:20:1). Хроматограмма представлена на рисунке 3.

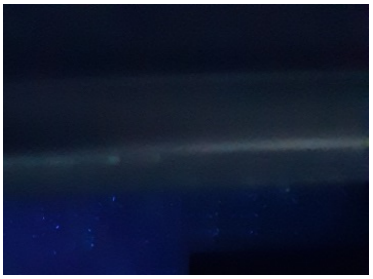


Рис. 3. Хроматограмма ХГ в тонком слое сорбента (слева – зона адсорбции раствора суппозитория; справа – зона адсорбции раствора рабочего стандартного образца ХГ)

Определение однородности массы суппозиториев. Данный показатель составил 0,97 г, отклонения от средней массы суппозиториев находятся в пределах от -1,4 % до + 1,3, что соответствует требованиям ГФ IV издания, Т.2, ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» – допустимое отклонение ± 5 %. Время полной деформации определяли в соответствии с ГФ IV издания, Т.2, ОФС.1.4.2.0010.15 «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе». В результате установлено, что суппозитории полностью деформируются на 7 минуте эксперимента.

Выводы

Результаты проведенного исследования можно считать положительными, что свидетельствует о возможном использовании детских суппозиториев с ХГ в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тамразова О.Б. Антигистаминные препараты в лечении простудных заболеваний у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 281–286.

2. Абрамович Р.А. Основы разработки и технологии получения суппозиториев с использованием отечественных субстанций: Автореф. дис. … док. фарм. наук. Москва. 2013; 42.

3. Кучинская А.А., Заяц Н.И. Валидация методики УФ-спектрофотометрического определения действующего вещества в лекарственном средстве. Труды БГТУ. Серия 2: Химические технологии, биотехнология, геоэкология. 2016; 4: 133-136.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES WITH CHLOROPYRAMINE HYDROCHLORIDE

Kochieva V.A., 5th year student; Kachankina E.A., 4th year student
North Ossetian state University named after Kostya Levanovich Khetagurov;
44-46, Vatutina str, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Studies have been conducted to select the optimal basis for suppositories with chloropyramine hydrochloride. The obtained suppositories were analyzed according to the following indicators: “Description”, “Determination of the uniformity of the mass of suppositories”, “Qualitative and quantitative analysis”, “time of complete deformation”.

Keywords: *suppositories, chloropyramine hydrochloride, children’s dosage forms, antihistamines*.

REFERENCES

1. Tamrazova O.B. Antigistaminnye preparaty v lechenii prostudnykh zabolevanii u detei. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2015; 14 (2): 281–286. (in Russian).

2. Abramovich R.A. Osnovy razrabotki i tekhnologii polucheniya suppozitoriev s ispol’zovaniem otechestvennykh substantsii: Avotref. dis. … dok. farm. nauk. Moskva. 2013; 42. (in Russian).

3. Kuchinskaya A.A., Zayats N.I. Validatsiya metodiki UF-spektrofotometricheskogo opredeleniya deistvuyushchego veshchestva v lekarstvennom sredstve «Khloropiramin, krem». Trudy BGTU. Seriya 2: Khimicheskie tekhnologii, biotekhnologiya, geoekologiya. 2016; 4: 133-136. (in Russian).

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (ORIGANUM VULGARE) ТРАВЫ

Кузнецов А.Г., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.,** доц., кандидат фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: gelbundschwarz@mail.ru

Целью данной статьи является стандартизация сухого экстракта травы Душицы обыкновенной. Для этого было найдено количественное содержание основных веществ биологически активных веществ (БАВ): дубильные веществ и флавоноидов.

Ключевые слова*: сухой экстракт, Душица обыкновенная, стандартизация, фитосубстанция, флавоноиды, дубильные вещества.*

Введение

В фармацевтической промышленности все субстанции можно классифицировать по происхождению: биотехнологические и биологические, химические и фитосубстанции. Из главных преимуществ фиосубстанции, по сравнению с другими по происхождению субстанции, можно выделить не высокую цену и низкую токсичность.

Большое количество фитосубстанции в качестве основных биологически активных веществ (БАВ) содержат флавоноиды. По данным исследований флавоноиды обладают различными фармакологическими свойствами такими как: противовоспалительное, антиокислительное, сахаропонижающее и давлениепонижающее [1]. В качестве объекта исследования был выбран сухой экстракт травы Душицы обыкновенной. В данной статье приведены результаты стандартизации сухого экстракта травы душицы обыкновенной, основными действующими веществами которого является сумма флавонойдов из класса флавонов: лютеолин, рутин и кварцетин.

Сухие экстракты используются в качестве фитосубстанции. Сухие экстракты – это порошкообразные массы обладающее свойством сыпучести, с содержанием влаги не более 5 % [2]. Они удобны в обращении, имеют минимально возможную массу. К недостаткам сухих экстрактов относится их высокая гигроскопичность, вследствие чего они превращаются в комкообразные массы.

Методы и материалы

Объектом исследования является сухой экстракт травы Душицы обыкновенной. Ранее были определены параметры экстрагирования травы Душицы обыкновенной методом ультразвуковой экстракции [3]. На основе извлечений была разработана процессуальная схема получения сухого экстракта.

Ранее было установлено, что в извлечении содержатся флавоноиды и дубильные вещества [4]. Поэтому сухой экстракт стандартизировали по количественному содержанию этих веществ.

Определение влажности сухого экстракта. Влажность сухого экстракта определяли с помощью влагомера.

Количественное определение флавоноидов. Методика количественного определения флавоноидов в пересчёте на лютеолин представлена в предыдущих работах [3].

Количественное содержание дубильных веществ определяли титриметрическим методом перманганатом калия в присутствии индигосульфокислоты [5] с изменениями. Для определения дубильных веществ в коническую колбу на 100 мл добавили 2,5 мл. раствора А, 50 мл. воды и 2,5 индигосульфокислоты, полученную смесь титровали 0,02 М раствором перманганатом калия до золотисто-желтого окрашивания. Параллельно проводили следующий опыт: в колбу на 100 мл. загружали 2,5 мл. индигосульфокислоты и добавляли 50 мл воды, полученную смесь титровали 0,02 М раствором перманганатом калия.

Результаты и обсуждения

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Параметр	Требования	Результат
Описание	-	Однородный сыпучий кристаллический порошок черно-коричневого цвета
Подлинность	Соответствие определённым параметрам	Соответствует
Остаточное содержание этилового спирта, мас.%	Не более 0,001	Соответствует
Содержание суммы тяжелых металлов, мас.%	Не более 0,01	Соответствует
Влажность экстракта, %.	Не более 5	2,5±0,2
Количественное содержание флавоноидов в пересчёте на лютеолин в сухом экстракте, %.	Не менее 30	34,6±0,2
Количественное содержание дубильных веществ в пересчете на танин в сухом экстракте, %.	Не менее 40	46,4±0,3
Микробиологическая чистота	Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^3 КОЕ в 1 г. Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^3 КОЕ в 1 г.	Соответствует

В таблице 1 приведены результаты проведения стандартизации сухого экстракта в соответствии с ГФ XIV [6]. Требования по количественному содержанию были установлены экспериментально.

Вывод

Были разработаны показатели качества для стандартизации сухого экстракта Душицы обыкновенной: описание, подлинность, влажность и количественное определение основных групп БАВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sezik, E.; Aslan, M.; Yesilada, E.; Ito, S. Hypoglycaemic activity of Gentiana olivieri and isolation of the active constituent through bioassay-directed fractionation techniques. Life Sci., 2005, 76, 1223-38.

2. ОФС.1.4.1.0021.15 “Экстракты” // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.2.

3. Кузнецов А.Г., Басевич А.В. Экстрагирование душицы обыкновенной методом ультразвуковой экстракции // IV ГАММЕРМАНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ. Спб.: РУСАЙНС, 2018. С. 362.

4. Kuznetsov A., Basevich A. Study of the qualitative composition of the amount of Oregano herb flavonoids by TLC // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. №17 том. С. 35.

5. ОФС.1.5.3.0008.18 “Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственном растительных препаратах” // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.2.

6. ОФС.1.5.3.0008.18 “Лекарственное растительное сырьё. Фармацевтическая субстанция растительного происхождения” // Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.2.

SUMMARY

STANDARTIZATION OF DRY EXTRACT OF ORIGANUM VULGARE GRASS

Kuznetsov A. G., student 4th courses
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The goal of this article is standardization of dry extract of Oregano grass. For this, a quantitative content of main biological active substance (BAS) was found: tannic substances and flavonoids.

Keywords: *dry extract, Oreganum vulgare, standardization, phytosubstance, flavonoids, tannic substance.*

REFERENCES

1. Sezik, E.; Aslan, M.; Yesilada, E.; Ito, S. Hypoglycaemic activity of Gentiana olivieri and isolation of the active constituent through bioassay-directed fractionation techniques. Life Sci., 2005, 76, 1223-38.

2. OFS.1.4.1.0021.15 “Ekstrakty” // Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii. XIV izd. T.2.

3. Kuznecov A.G., Basevich A.V. Ekstragirovanie dushicy obyknovennoj metodom ul’trazvukovoj ekstrakcii // IV GAMMERMANOVSKIE CHTENIYA. Spb.: RUSAJNS, 2018. S. 362.

4. Kuznetsov A., Basevich A. Study of the qualitative composition of the amount of Oregano herb flavonoids by TLC // Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii. 2019. №17 tom. S. 35.

5. OFS.1.5.3.0008.18 “Opredelenie soderzhaniya dubil’nyh veshchestv v lekarstvennom rastitel’nom syr’e i lekarstvennom rastitel’nyh preparatah” // Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii. XIV izd. T.2.

6. OFS.1.5.3.0008.18 “Lekarstvennoe rastitel’noe syr’yo. Farmacevticheskaya substanciya rastitel’nogo proiskhozhdeniya” // Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii. XIV izd. T.2.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ И РОДИОЛЫ ЧЕТЫРЕХЛЕПЕСТНОЙ

Лёзина А.В., асп. 1 года обучения,
Снигирева Н.А., студ. 5 курса, Романова М.А., студ. 4 курса
Руководители: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. н., начальник ИЛ(ЦККЛС);
Блинова М.П., ст. преподаватель кафедры фармацевтической химии,
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alena.lezina@pharminnotech.com

Получены результаты предварительного фитохимического скрининга лекарственного растительного сырья (ЛРС) ортилии однобокой *Orthilia secunda* L. (матка боровая) и родиолы четырехлепестной *Rhodiola quadrifida* (Pall.) Fisch. & C.A.Mey (красная щетка).

Ключевые слова: *фитохимический скрининг, биологически активные вещества, ортилия однобокая, родиола четырехлепестная, гинекологические патологии*

Патология женской репродуктивной системы – одна из актуальных проблем современной медицины. За последние 15 лет в РФ количество пациенток со злокачественными новообразованиями увеличилось примерно на 80 тысяч, с бесплодием на 40 тысяч, у каждой десятой женщины репродуктивного возраста диагностируется эндометриоз [1, 2]. Современные методы лечения гинекологических заболеваний включают в себя гормональную терапию, терапию нестероидными противовоспалительными средствами и хирургическое вмешательство [3]. Все вышеуказанные способы лечения эффективны, но имеют ряд неблагоприятных побочных реакций. По этой причине женщины в качестве одной из дополнительных и альтернативных методик лечения используют фитотерапию (ФТ) [4]. Для лечения различных гинекологических патологий в народной медицине активно используется комбинация ортилии однобокой *Orthilia secunda* L. (матка боровая) и родиолы четырехлепестной *Rhodiola quadrifida* (Pall.) Fisch. & C.A.Mey (красная щетка) [5]. Поэтому изучение фитохимическое изучение сырья данных растений с целью введения их в официнальную медицину является актуальным.

Целью настоящей работы было скрининговое фитохимическое исследование травы ортилии однобокой и корневищ с корнями родиолы четырехлепестной.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовалась трава ортилии однобокой из различных эколого-фитоценотических зон заготовки: Тюменской области (июнь 2019 года) и Пермского края (август 2019 года) и корневища с корнями родиолы четырехлепестной заготовленные в Таджикистане в марте 2019 года.

Для проведения фитохимического анализа были получены водные, солянокислые и спиртовые извлечения (соотношение сырья и экстрагента 1:4) методом двукратного последовательного нагревания при 100°С в течении одного часа на водяной бане с обратным холодильником. Идентификацию БАВ в извлечениях проводили с помощью специфических групповых реакций и методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в системах, рекомендованных ГФ РФ [6].

В водном извлечении травы ортилии идентифицированы полисахариды (ПСХ), органические и аминокислоты, дубильные вещества. В водно-спиртовом извлечение (экстрагент 70% спирт этиловый) обнаружены флавоноиды. Методом ТСХ установлено, что ортилия однобокая не содержит кемпферол, рутин и лютеолин. Также в вышеуказанном извлечении не были обнаружены сапонины. В 96% водно-спиртовом извлечении с реактивами Шталя и Трим-Хилла методом ТСХ обнаружено не менее 4 пятен веществ терпеноидной природы. Извлечения, полученные из ЛРС ортилии однобокой разных эколого-фитоценотических зон, по качественному составу идентичны между собой.

В водном извлечении корневищ с корнями родиолы (степень измельчения – 2-3 мм), было также установлено наличие аминокислот, органических кислот и ПСХ. В 70% водно-спиртовом извлечении идентифицировали флавоноиды. Вещества терпеноидной природы были обнаружены методом ТСХ в водно-спиртовом извлечении (5 пятен), где экстрагентом служил 96% спирт.

Предварительные фитохимические исследования травы ортилии и корневищ с корнями родиолы продолжаются.

Выводы

В ходе частичного предварительного фитохимического скрининга в траве ортилии однобокой установлено наличие ПСХ, аминокислот, органических кислот, дубильных вещества, флавоноидов и веществ терпеноидной природы. В корневищах с корнями родиолы четырехлепестной на данном этапе обнаружены аминокислоты, органические кислоты, ПСХ, флавоноиды и вещества терпенового ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Агеева Л.И. и др. Здравоохранение в России. Москва: Федеральная служба государственной статистики, 2017: 170 с.

2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. 2013; 1: 8 – 15.

3. Della Corte L, Noventa M. Phytotherapy in endometriosis: an upto-date review. Journal of Complementary and Integrative Medicine. 2019; 16 (3): 122- 131. DOI: 10.1515/jcim-2019-0084.

4. 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 (259): 1 – 7. DOI: 10.1186/s12906-018-2325-3.

5. Ботоева Е. А., Ломбоева С. С., Бураева А. Б., Чукаев С. А. Химическое и фармакологическое исследование ортилии однобокой *Orthilia secunda* (L.). Сиб. мед. журн. 2003.; 36 (1): 69 – 72.

6. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Т. 1. ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

PRELIMINARY PHYTOCHEMICAL SCREENING OF ONE-SIDED ORTILIA AND FOUR-LEAFED RHODIOLA

Lezina A.V., postgraduate 1st year of study,
Snigireva N.A., 5th year student, Romanova M.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The results of preliminary phytochemical screening of medicinal plant material (MPM) of the one-sided orthilia *Orthilia secunda* L. and four-leafed rhodiola *Rhodiola quadrifida* (Pall.) Fisch. & C.A.Mey.

Keywords: *phytochemical screening, biologically active substances, one-sided ortilia, four-leaf rhodiola, gynecological pathologies.*

REFERENCES

1. Oksenojt G.K., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I. i dr. Zdravoohranenie v Rossii. Moskva: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki, 2017: 170 s. (in Russian).

2. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Jarockaja E.L. i dr. Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitaciya. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh. 2013; 1: 31 – 40. (in Russian).

3. Della Corte L, Noventa M. Phytotherapy in endometriosis: an upto-date review. Journal of Complementary and Integrative Medicine. 2019; 16 (3): 122- 131. DOI: 10.1515/jcim-2019-0084.

4. 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 (259): 1 – 7. DOI: 10.1186/s12906-018-2325-3.

5. Botoeva E.A., Lomboeva S.S., Buraeva A.B., Chukaev S.A. Himicheskoe i farmakologicheskoe issledovanie ortilii odnobokoj *Orthilia secunda* (L.). Sib. med. zhurn. 2003.; 36 (1): 69 – 72. (in Russian).

6. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izd. T. 1. OFS.1.2.1.2.0003.15 «Tonkoslojnaya hromatografiya». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

К РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Лукман А.К., студ. 3 курса, Изтелеуова Э.Е., студ. 3 курса,
Мухаметкали Ш.Т., студ. 3 курса
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
050012, г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан
Руководитель: **Абросимова О.Н.**, доцент, кандидат фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: lookman_a_k@mail.ru

Литературный обзор посвящен цикорию обыкновенному, обладающему антиоксидантной, антидиабетической, противовоспалительной, противовирусной, антибактериальной активностью и представляющему интерес для создания новых лекарственных средств на его основе.

Ключевые слова: *цикорий обыкновенный, фармакологическая активность, биологически активные вещества, лекарственное растительное сырье, фитосубстанция.*

Цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.) – многолетнее растение семейства сложноцветных (*Asteraceae*) достигающая в высоту до 1,5 метров с мясистым веретенообразным стержневым корнем. Стебель прямостоячий, прутьевидный, зелёный или сизовато-зелёный, более-менее разветвлённый, шершавый. Ветви часто сильно отклоняющиеся, несколько утолщающиеся к верхушке, щетинистые или курчавоволосистые, нередко голые или почти голые, кажутся наверху почти безлистными, так как листья здесь мелкие. Прикорневые листья от струговидно-перистораздельных до цельных, более-менее зубчатые по краю, у основания постепенно суженные в черешок; стеблевые – относительно немногочисленные, сильно уменьшенные, от ланцетно-яйцевидных до ланцетных, стеблеобъёмлющие. Корзинки одиночные, многочисленные или скученные по несколько на верхушке стебля, боковых ветвей и в пазухах верхних и средних стеблевых листьев. Цветки язычковые. Венчик длиной 15–25 мм, разных оттенков голубого, белого или розового цвета. Плод – трёх-пятигранная семянка, длиной 2–3 мм, светло-коричневая, продолговатая [1].

Цикорий обыкновенный применяется в традиционной медицине всего мира и в лечебных целях используются экстракты, отвары, порошки, мази и сиропы из семян, корней, листьев, цветков, а также широко применяются выделенные из него и идентифицированные компоненты. Например в Древнем Египте цикорий обыкновенный находил применение при лечении сахарного диабета, желчных камней, заболеваний желудка а, так же как тонизирующее средство. В Индии семена цикория обыкновенного использовались в качестве лекарств при заболеваниях печени, корень при лечении желтухи, увеличении печени, подагры, ревматизма. В традиционной медицине Италии листья этого растения использовали для профилактики организма, для лечения высокого кровеносного давления. Корень применяли при лечении артериосклероза и артрита. В странах Европы корни цикория использовались при лечении нефритов, энуреза, заболеваний селезенки, геморроя [2].

Корни цикория обыкновенного содержат полисахарид инулин (40-60%), гликозиды интибин (0,032–0,2%), 8 илактуцин (1–2%), фруктозу (4–10%), пектиновые вещества (2–4%), жирные кислоты (линолевая, пальмитиновая, линоленовая, стеариновая) (2–3%), стерины (α-амирин, тараксастерол, β-ситостерол) (3–5%), смолы и холин (3–4%). В химический состав корней цикория обыкновенного входят также дубильные вещества, витамины С (0,02–0,03%), Е (0, 02– 0,04%) и В (0,03–0,05%), РР (0,24%), белки (1–2%) и ряд микроэлементов – никель (0,012%), цирконий (0,010%), ванадий (0,009%), в больших количествах – железо (0,07%), хром (0,04%), цинк (0,03%), медь (0,03%) [3]. На сегодняшний день из цикория обыкновенного учеными мира выделены и идентифицированы более 100 индивидуальных веществ, основная часть которых обладают различной фармакологической активностью, в том числе антиоксидантной, антидиабетической, противовоспалительной, противовирусной, антибактериальной активностью [3].

Сухой экстракт цельного растения цикория и сухой экстракт семян, а так же порошки листьев цикория обыкновенного имеют антидиабетическую активность. Антимикробную активность против Staphylococcus aureus, Escherichia coli и Candida albicans показывает сухой экстракт цельного растения по данным исследования проведенных в Индии 2012 году и в Болгарии 2007 году [5,6]. Как показали исследования проведенные в 1990 году Японией компонент входящий в состав цикория обыкновенного, сесквитерпеноидный фитоалексин цихоралексин, имеет противогрибковую активность. Ученые Новой Зеландии и Дании 2003 и 2011 годах определили антигельминтную активность [7, 8].

Создание лекарственных средств из лекарственного растительного сырья является актуальной тенденцией современной фармации. Лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья все больше привлекает внимание исследователей мира, так как они не уступают по эффективности синтетическим средствам и являются более безопасными. Вместе с тем, нужно отметить, что в современной фармацевтической практике экстракты, полученные из лекарственного растительного сырья, используются как самостоятельное лекарственное средство и как полупродукт для получения лекарственных и косметических форм. Основным доказательством актуальности их исследования являются зарегистрированные в Государственном реестре Республики Казахстан от 10.01.2017 г. экстракты (40 наименований), полученные из различного ЛРС [3, 4].

Кроме того, препараты растительного происхождения, являясь физиологически совместимыми для организма, более предпочтительны, а при лечении некоторых заболеваний, являются наиболее эффективными и на сегодняшний день остаются незаменимыми. Об этом свидетельствуют исследования, проведенные современными учеными всего мира. Анализ состояния использования цикория обыкновенного в современном мире показал, что ученые стран, занимающих ведущее положение в мировой науке, проявляют интерес к данному лекарственному сырью как к источнику биологически активных соединений. Следовательно, в условиях создавшейся в стране импортозависимости фармацевтического рынка, проведение комплексных исследований и создание собственного препарата на основе цикория обыкновенного является одной из важнейших стадий в процессе становления экономической независимости Казахстана. Проведенный обзор фармацевтического рынка Республики Казахстан показывает, что отечественный фармацевтический рынок развивается весьма динамично, но за счет импортной составляющей. На рынке отсутствуют препараты отечественного производства на основе цикория обыкновенного. Следует отметить, что все 5 наименований лекарственных препаратов импортного производства, содержащих цикорий обыкновенный, выпускаются в следующих 41 лекарственных формах: жидкие (сироп, капли для приема внутрь), твердые (капсулы и таблетки) [3].

Таким образом, анализ фармацевтического рынка Казахстана показывает актуальность создания новых лекарственных средств на основе цикория обыкновенного, обладающего антиоксидантной, антидиабетической, противовоспалительной, противовирусной, антибактериальной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Санина И.Л. Травник. Полный справочник лекарственных растений. Харьков: Аргумент Принт, 2012: 496 с.

2. Radhakrishnan Srivedavyasasri, Omarova Roza, Datkhayev Ubaidulla, Samir A Ross. Chemical and Biological Studies on *Cichorium intybus* L. Natural Product Research, 2018; 32 (11): 1343–1347.

3. Сатмбекова Д.К. Разработка состава и стандартизация мягких лекарственных форм на основе Цикория обыкновенного. Диссертация на соискание степени доктора философии. АО «Национальный медицинский университет», Алматы 2018: 12-34.

4. Омарова Р.А. и др. Технологические схемы получения углекислотного экстракта из корня и травы *Cichorium intybus* L. А.: Вестник КазНМУ, 2017; 2: 284 – 287.

5. P. Rani, N. Khullar. Antimicrobial evaluation of some medicinal plants for their anti-enteric potential against multi-drug resistant *Salmonella typhi*. Phytotherapy Research, 2004; 18(8): 670–673.

6. T. Shaikh, R. A. Rub, S. Sasikumar. Antimicrobial screening of *Cichorium intybus* seed extracts. Arabian J. Chemistry, 2012; 54(21): 223–228.

7. Oya T.A., Shirata M. Takasugi guaianolide phytoalexin, cichoralexin, from Cichorium intybus. Phytochemistry, 1990; 29(11): 3449– 3451.

8. Gilani A.H., Janbaz K.H., Shah B.H. Esculetin prevents liver damage induced by paracetamol and CCL4. Pharmacol. Research, 1998; 37(1): 31–35.

SUMMARY

TO DEVELOPMENT OF MEDICINES BASED ON CHICORY OF ORDINARY

Lukman A.K., 3 rd year student; Izteleuova E.E., 3rd year student;
Mukhametkali Sh. T., 3 rd year student
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov
050012, Alma-Ata, st. Tole Bi, 94, Republic of Kazakhstan

The literature review is devoted to common chicory, which has antioxidant, antidiabetic, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial activity and is of interest for creating new drugs based on it.

Keywords**:** *common chicory, pharmacological activity, biologically active substances, medicinal plant materials, phytosubstance.*

REFERENCES

1. Sanina I.L. Herbalist. A complete directory of medicinal plants. Kharkov: Argument Print, 2012: 496s.(in Russian).

2. Radhakrishnan Srivedavyasasri, Omarova Roza, Datkhayev Ubaidulla, Samir A Ross. Chemical and Biological Studies on Cichorium intybus L. Natural Product Research, 2018; 32 (11): 1343–1347.

3. Satmbekova D.K. Development of the composition and standardization of soft dosage forms based on Chicory ordinary. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy. National Medical University JSC, Almaty 2018: 12-34. (in Russian).

4. Omarova R.A. et al. Technological schemes for obtaining carbon dioxide extract from the root and grass of Cichorium intybus L. A .: Vestnik KazNMU, 2017; 2: 284 – 287. (in Russian).

5. Rani P., Khullar N. Antimicrobial evaluation of some medicinal plants for their anti-enteric potential against multi-drug resistant Salmonella typhi. Phytotherapy Research, 2004; 18(8): 670–673.

6. Shaikh T., Rub R.A., Sasikumar S. Antimicrobial screening of Cichorium intybus seed extracts. Arabian J. Chemistry, 2012; 54(21): 223–228.

7. Oya T.A., Shirata M. Takasugi guaianolide phytoalexin, cichoralexin, from Cichorium intybus. Phytochemistry, 1990; 29(11): 3449– 3451.

8. Gilani A.H., Janbaz K.H., Shah B.H. Esculetin prevents liver damage induced by paracetamol and CCL4. Pharmacol. Research, 1998; 37(1): 31–35.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ ОБЩЕЙ ЗОЛЫ НЕРАСТВОРИМОЙ В ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЕ ТРАВЫ И КОРНЕЙ ГОРЧАКА ПОЛЗУЧЕГО (*ACROPTILON REPENS* L.)

Молдаванова А.Ю., студ. 5 курса
Руководитель: **Малютина А.Ю.**, доцент
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

E-mail**:** moldavanovaa29@gmail.com

Впервые определен показатель общей золы и золы нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте для горчака ползучего (*Acroptilon repens* L.), перспективного растительного сырья для изучения, выделе-

ния биологически активных веществ и создания на его основе эффективных лекарственных препаратов натурального происхождения.

Ключевые слова: *горчак ползучий, зола общая, зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте, общие показатели.*

Горчак ползучий (*Acroptilon repens* L.) относится к роду горчак (*Acroptilon*), семейству Астровые (*Asteraceae*), подсемейству чертополоховые (*Cynareae*) [1]. Данное растение изучено недостаточно ввиду того, что является трудноискореняемым сорняком на борьбу с которые направляется много сил и ресурсов [2].

Одним из важнейших показателей качества растительного сырья является показатель золы общей и золы нерастворимой в 10%-й хлористоводородной кислоте. Зола общая – это остаток несгораемых неорганической природы веществ, оставшийся после сжигания и прокаливании сырья (земля, песок, камешки, пыль). Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте (10%), представлена в основном оксидом кремния и характеризует загрязнённость сырья посторонними минеральными примесями [3].

Экспериментальная часть

Сырье было собрано в июле-августе, в период цветения и плодоношения растения, в Воронежской области, г. Воронеж в 2019 г. Для определения общей золы и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте использовали методики, описанные в Государственной Фармакопее XIII и XIV издания [4,5].

Зола общая. Высушенное растительное сырье измельчали до размера частиц не более 2 мм. Фарфоровый тигель прокаливали в муфельной печи (550 – 650°С) до постоянной массы. Около 3 г (точная навеска) высушенного растительного сырья помещали в подготовленный тигель, равномерно распределяя анализируемую навеску по дну тигля. Испытуемый образец в тигле сжигали на электрической плитке до обугливания и далее проводили сжигание с последующим прокаливанием остатка образца при температуре 550 – 650 °С. Тигель охлаждали в эксикаторе и взвешивали. Прокаливание повторяли до постоянной массы, избегая сплавления золы и спекания её со стенками тигля.

Содержание общей золы (X) в процентах в растительном сырье вычисляли по формуле:

$$X = \frac{m_1 \cdot 100}{m_2},$$

m_1 – масса золы, г;

m_2 – масса растительного сырья, г.

Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте. В тигель, содержащий остаток после определения общей золы, прибавляли 25 мл кислоты хлористоводородной 10 %, тигель накрывали часовым стеклом и нагревали на электроплитке до закипания смеси, выдерживая в течение 10 мин. После охлаждения фильтровали содержимое тигля через беззольный фильтр, перенося на него осадок. Фильтр с осадком промывали горячей водой до нейтральной реакции промывных вод по универсальной индикаторной бумаге, переносили его в тот же тигель, сушили и прокаливали (550 – 650 °С), охлаждали в эксикаторе и взвешивали. Прокаливание проводили до постоянной массы остатка.

Содержание золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте 10 %, в сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(m_1 - m) \cdot 100}{m_2},$$

m – масса золы фильтра, г (если золы последнего более 0,002 г);

m_1 – масса золы, г;

m_2 – масса растительного сырья, г.

В результате проведенного исследования были получены следующие данные, представленные в Таблице 1 и Таблице 2.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЗОЛЫ ОБЩЕЙ ДЛЯ ТРАВЫ И КОРНЕЙ ГОРЧАКА ПОЛЗУЧЕГО (*ACROPTILON REPENS* L.)

№	Масса растительного сырья, г	Зола общая, %	S	ΔXср.	ε, %
	Трава горчака ползучего				
1	3,0022	8,0727	0,11113	0,30894	3,761
2	3,0012	8,1452			
3	3,0100	8,3621			
4	3,0027	8,2265			
5	3,0101	8,2651			
		Xср = 8,21432			
	Корни горчака ползучего				
1	3,0024	6,2449	0,06202	0,17242	2,729
2	3,0031	6,4049			
3	3,0027	6,3521			
4	3,0025	6,2849			
5	3,0030	6,3027			
		Xср = 6,3179			

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЗОЛЫ НЕРАСТВОРИМОЙ В ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЕ ДЛЯ ТРАВЫ И КОРНЕЙ ГОРЧАКА ПОЛЗУЧЕГО (*ACROPTILON REPENS* L.)

№	Масса растительного сырья, г	Зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте, %	S	ΔXср.	ε, %
	Трава горчака ползучего				
1	3,0022	2,2537	0,03151	0,08761	3,875
2	3,0012	2,2209			
3	3,0100	2,2997			
4	3,0027	2,2852			
5	3,0101	2,2459			
		Xср = 2,26108			
	Корни горчака ползучего				
1	3,0024	0,4071	0,00567	0,01576	3,838
2	3,0031	0,4156			
3	3,0027	0,4125			
4	3,0025	0,4028			
5	3,0030	0,4158			
		Xср = 0,41076			

Выводы

Установлено, что показатель общей золы для травы горчака ползучего составляет 8,21%, а для корней 6,32%, что входит в допустимые пределы (не более 15%) [3]. Показатель золы нерастворимой в 10%-й хлористоводородной кислоте для травы горчака ползучего составляет 2,26%, для корней этот показатель составил 0,41%. Ошибка опыта не превышала 5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молдаванова А.Ю., Ляховченко Н.С., Малютина А.Ю. Определение антимикробной активности травы горчака ползучего (Acroptilon repens L.). European research: сборник статей XXII Международной научно-практической конференции. Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2019; 196-198.
2. Ткаченко А.Н., Куликова М.Д., Малютина А.Ю. Acroptilon repens L. – перспективное растение народной медицины. Взгляд будущих специалистов на проблемы современной медицины: сборник тезисов научной сессии медицинского института НИУ «БелГУ», 2016; 112.
3. Рукавицина Н.П. Современные подходы к составлению фармакопейных стандартов качества на лекарственные средства растительного происхождения: дисс … канд. фарм. наук. 2017; 110 с.
4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.
5. Государственная фармакопея РФ XIII изд. Том 2. ОФС. 1.2.2.2.0013.15 «Зола общая». [Электронное издание]. Режим доступа: https://pharmacopoeia.ru.

SUMMARY

DETERMINATION OF ASH GENERAL ASH INSOLVED IN HYDROCHLORIC ACID OF HERBS AND ROOTS ACROPTILON REPENS L.

Moldavanova A.Yu., 5th year student
Belgorod state national research University;
85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russian Federation

For the first time, the indicator of total ash and ash insoluble in 10% hydrochloric acid for *Acroptilon repens* L., a promising plant material for the study, isolation of biologically active substances and the creation of effective drugs of natural origin based on it, was determined.

Keywords: *Acroptilon repens, total ash, insoluble ash in hydrochloric acid, general indicators.*

REFERENCES

1. Moldavanova A.Yu., Lyahovchenko N.S., Malyutina A.Yu. Opredelenie antimikrobnoj aktivnosti travy gorchaka polzuchego (Acroptilon repens L.) European research: sbornik statej XXII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Penza: MCNS «Nauka i Prosveshchenie», 2019: 196-198. (in Russian)
2. Tkachenko A.N., Kulikova M.D., Malyutina A.Yu. Acroptilon repens L. – perspektivnoe rastenie narodnoj mediciny. Vzglyad budushchih specialistov na problemy sovremennoj mediciny: sbornik tezisov nauchnoj sessii medicinskogo instituta NIU «BelGU», 2016; 112 p. (in Russian)
3. Rukavicina N.P. Sovremennye podhody k sostavleniyu farmakopejnyh standartov kachestva na lekarstvennye sredstva rastitel'nogo proiskhozhdeniya: diss … kand. farm. nauk, 2017; 110 p. (in Russian)
4. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.5.3.0005.15 «Zola, nerastvorimaya v hloristovodorodnoj kislote». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)
5. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIII izd. Tom 2. OFS. 1.2.2.2.0013.15 «Zola obshchaya». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: https://pharmacopoeia.ru. (in Russian).

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ КАК ФИТОСУБСТАНЦИИ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Нгуен Т.Ш., аспирант 3 года обучения,
Полякова М.В., химик-аналитик испытательной лаборатории
(центра контроля качества лекарственных средств)
Руководитель: **Каухова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nguyenthisen1992@gmail.com

Предложены показатели качества сухого экстракта клевера лугового травы.

Ключевые слова: *сухой экстракт, клевера лугового трава, стандартизация.*

Красный клевер или клевер луговой (*Trifolium pratense* L.) – представитель рода клевера (*Trifolium* L.), содержит значительное количество флавоноидов, особенно эстрогенных изофлавонов: формононетина, биоханина А, дайдзейна и генистеина. Актуальной задачей при разработке лекарственных препаратов на основе сухих экстрактов растительного происхождения является стандартизацией их качества.

Экспериментальная часть

Для получения сухого экстракта использовалась трава клевера лугового фирмы ООО «Компания Хорст», Барнаул, приобретенная в аптечной сети. Технология получения сухого экстракта травы клевера лугового была разработана ранее [1].

В разработанных условиях были получены партии сухого экстракта из травы клевера лугового и проведена стандартизация в соответствии с требованиями ГФ XIV изд. [2]. Изучение полученного сухого экстракта травы клевера лугового на присутствие в них действующих веществ проводили методом ТСХ на пластинке Sorbfil размером 10х15 (см) в системе бензол: этанол в соотношении 8:2. В качестве стандартов использовали растворы СО флавоноидов биоханина А, прунетина, формононетина, генистеина, дайдзеина. Хроматографическую пластинку проявляли в ультрафиолете на хроматографическом облучателе УФС- 254/365 при 254 нм. Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин проводили методом дифференциальной спектрофотомерии, а суммы изофлавоноидов – методом прямой спектрофотомерии. Содержание тяжелых металлов проводили методом масс-спектроскопии с индуктивно связанной плазмой в соответствии с требованиями ГФ XIV изд. [3]. Определение остаточных органических растворителей проводили в соответствии с ГФ XIV изд. ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» [4]. Полученные результаты по определению показателей качества сухого экстракта приведены в таблице.

Для определения гигроскопичности сухого экстракта использовались раствор хлорида натрия и вода очищенная (с влажностью 75,5 % и 100% соответственно). Результаты исследования представлены в рисунке.

Таблица

СПЕЦИФИКАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА

Наименование показателя	Метод определения	Требования к показателям качества сухого экстракта	Экспериментальные значения	
Описание	Визуально	–	Зеленый порошок с желтоватым оттенком со специфическим запахом и горьковатым вкусом	
Потеря в массе при высушивании, %	ГФXIV	Не более 5,00 %	Соответствует 1,50 ± 0,21	
Фракционный состав, %	ГФXIV	–	Диаметр отверстий сита (d), мм	
			d≥2	0,00
			1≤d≤2	6,14
			0,25≤d≤1	65,89
			d≤0,25	27,86
Сыпучесть, г/с	ГФXIV	–	2,65±0,08 (допустимая)	
Насыпной объем, г/см^3	ГФXIV	–	0,74±0,03	
Коэффициент прессуемости, %	ГФXIV	–	22,5±0,03 (достаточная сыпучесть)	
Прессуемость, Н		–	45,40±0,7	
Тяжелые металлы, %	ГФXIV	Не более 0,01	Соответствует (отсутствует кадмий, свинец, ртуть и мышьяк)	

Наименование показателя	Метод определения	Требования к показателям качества сухого экстракта	Экспериментальные значения
Остаточные органические растворители: 1. Гексан (2-ой класс) 2. Этиловый спирт (3-ий класс)	ГФXIV	1. ≤ 0,029% 2. ≤ 0,5%	Соответствует 1. 0,0005±0 % 2. 0,127±0,003%
Подлинность	ТСХ ГФXIV	–	Не менее 3 пятен голубого цвета изофлавоноидов с R_f=0,73 (биоханин А), R_f= 0,57 (формонетин), R_f= 0,36 (генистеин)
Количественное содержание флавоноидов, %	Спектрофото-метрический метод ГФXIV	–	▪ 1- образец: 25,35±1,28% ▪ 2- образец: 29,59±1,45%
Количественное содержание изофлавоноидов, %	Спектрофото-метрический метод ГФXIV	–	▪ 1-образец: 45,25±1,53% ▪ 2- образец: 45,83±1,85%
Микробиологичекая чистота	ГФXIV	Категория 3Б	Соответствует
Упаковка	В банках тёмного стекла с навинчиваемыми крышками		Соответствует
Хранение	В защищенном от света месте при температуре от 15ºС до 25ºС		Соответствует

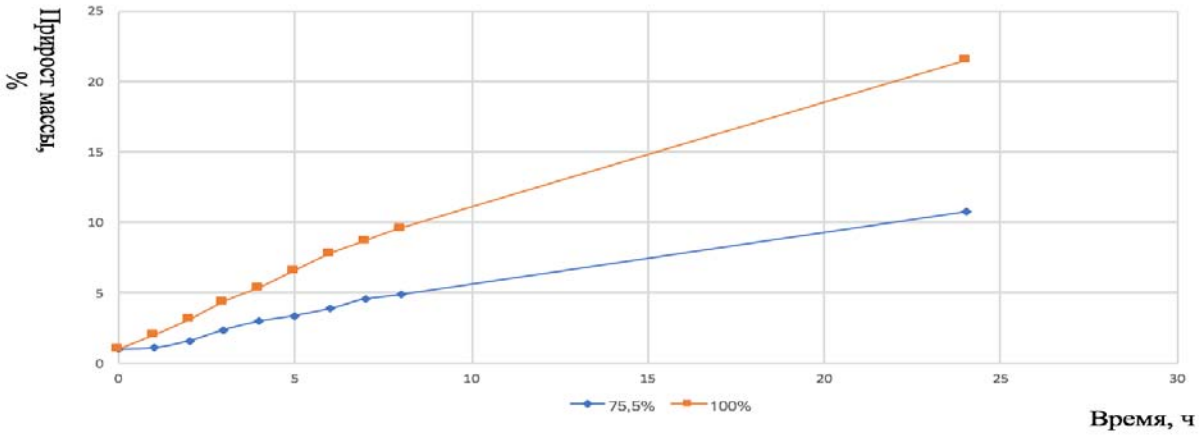


Рис. Зависимость изменения массы сухого экстракта от времени в условиях заданной влажности

Выводы

Разработаны показатели качества сухого экстракта клевера лугового травы. Установлено, что экстракт обладает повышенной гигроскопичностью. Спектрофотометрическим методом определено, что в сухом экстракте клевера лугового травы содержится не менее 25,35±1,28% флавоноидов в пересчете на рутин и 45,25±1,53% изофлавоноидов в пересчете на ононин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нгуен Т.Ш., Каухова И.Е., Сорокин В.В. Оптимизация процесса экстрагирования флавоноидов и изофлавоноидов из травы клевера лугового. Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2019 г. Санкт-Петербург: СПХФУ, 2019: 245-248.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.2.2.2.0012.15 «Тяжелые металлы». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

SUMMARY

STANDARDIZATION OF DRY EXTRACT OF RED CLOVER GRASS AS PHYTOSUBSTANTS IN THE TECHNOLOGY OF MEDICINES

Nguyen Thi Sen, 3rd year Post-graduate Student,
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Quality indicators of dry extract of red clover grass are proposed.

Keywords: *dry extract, red clover grass, standardization.*

REFERENCES

1. Nguyen T.S., Kauhova I.E., Sorokin V.V. Optimizacija processa jekstragirovanija flavonoidov i izoflavonoidov iz travy klevera lugovogo. Sbornik materialov IX Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem «Molodaja farmacija – potencial budushhego», Sankt-Peterburg, 22-23 aprelja 2019 St. Peterburg: SPFU, 2019: 245-248. (in Russian)

2. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.4.1.0021.15 «Jekstrakty». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)

3. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.2.2.2.0012.15 «Tjazhelye metally». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)

4. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.1.0008.15 «Ostatochnye organicheskie rastvoriteli». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МИКРОКЛОНОВ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Некрасова Д.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, д.б.н., канд. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии;
Пивоварова Н.С., канд.фарм.н., старший преподаватель
каф. промышленной технологии лекарственных препаратов
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** nekrasovadasha22@mail.ru

Рассмотрена возможность введения в культуру in vitro цикория обыкновенного, изучен качественный состав вторичных метаболитов, полученных микроклонов в сравнении с интактным растением.

Ключевые слова: *микроклональное размножение, растения in vitro, цикорий обыкновенный, лекарственное растениеводство, компонентный состав, высокоэффективная тонкослойная хроматография.*

Микроклональное размножение активно используется в декоративном и пищевом растениеводстве для получения большого количества генетически однородного растительного материала в короткие сроки. Преимущества данного метода позволяют рассматривать его как потенциальную сырьевую базу лекарственных растений.

Цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.) – многолетнее травянистое растение из семейства сложноцветных. В России распространен в европейской части, на Кавказе, в Сибири. Произрастает на лугах, лесных полянах, травянистых склонах.

Трава цикория содержит фенольные соединения – кофейную, хлорогеновую, цикориевую кислоты, флавоноиды, оксикумарины, а также витамины – аскорбиновую кислоту, тиамин, рибофлавин. В корнях

содержится большое количество инулина – полисахарида, используемого в медицине в качестве пребиотика, в составе диетического питания, и в качестве подсластителя [1]. Отвар корней цикория проявляет гипогликемическое действие и нормализует функции печени при диабете. Настой из соцветий цикория в эксперименте оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, тонизирует работу сердца, оказывает желчегонное действие. Трава и корни цикория перспективны для создания новых функциональных продуктов питания. В связи с этим изыскание новых способов получения качественного сырья цикория является актуальной задачей.

Целью данной работы является изучение возможности введения в культуру цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.), фитохимический анализ полученных микроклонов в сравнении с интактным растением.

Экспериментальная часть

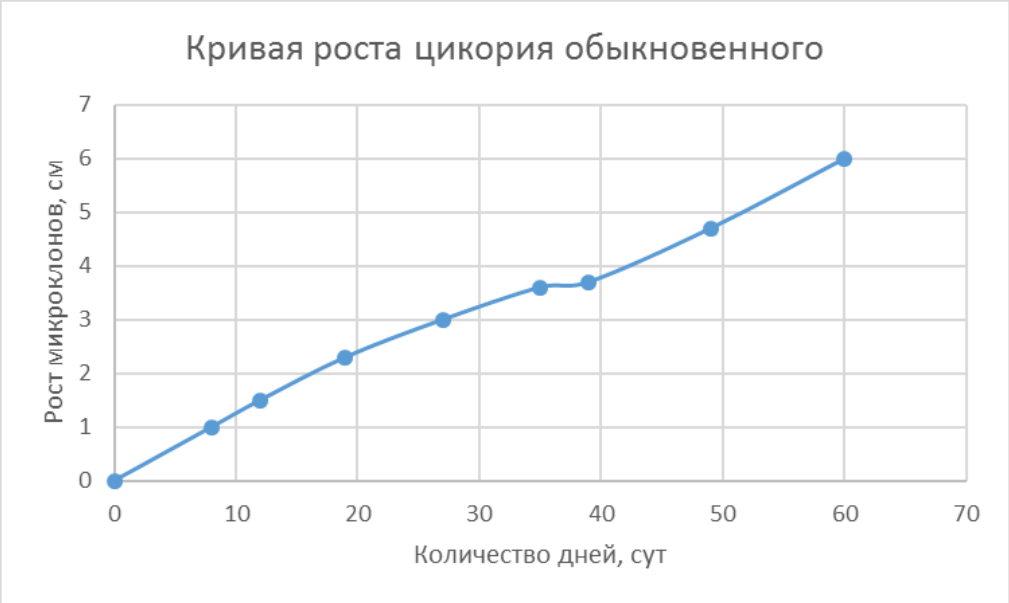


Рис. 1. Кривая роста цикория обыкновенного *in vitro*

Растения-экспланты выращивали из семян в условиях in vitro на безгормональной питательной среде MS, затем проводили черенкование объектов с целью получения микроклонов.

Микроклоны цикория культивировали на питательной среде Мурасиге-Скуга без добавления фитогормонов при температуре 23-26 °С и относительной влажности воздуха 65-70 %. Данные о росте растений в условиях in vitro отражены на рис.1.

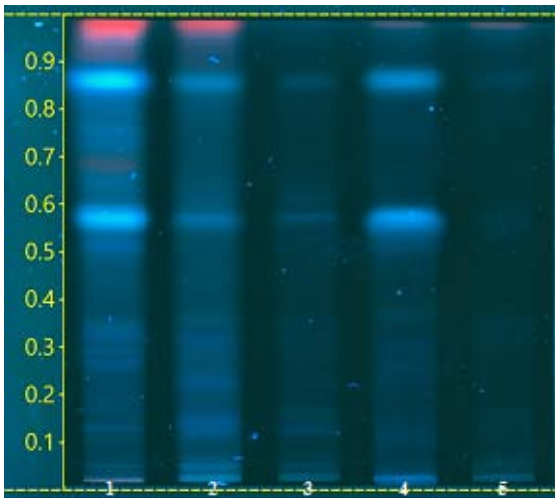
Полученные данные свидетельствуют о том, что подобранные условия являются комфортными для нормального роста и развития растений *in vitro*.

Для фитохимических исследований использовали высушенные при 40°С побеги и корни полученных микроклонов, биоматериал каллуса, полученного из надземной части микроклона, а также траву и корни интактного растения цикория обыкновенного.

Извлечения получали 70% спиртом этиловым путем нагревания на водяной бане с обратным холодильником в течение 15 минут при соотношении сырья и экстрагента 1:4. Извлечения фильтровали и наносили на пластину «HPTLC plates silica gel 60 F 254» (MERCK) в объеме 5 мкл. Хроматографирование проводили в системе растворителей, содержащей этилацетат, ацетон, воду и муравьиную кислоту (5:3:1:1) с использованием системы CAMAG HPTLC PRO SYSTEM. Хроматограммы обрабатывали с помощью программного обеспечения visionCATS CAMAG® HPTLC.

Результаты сравнительного анализа биологически активных веществ методом ВЭТСХ представлены на рисунке 2. На хроматограммах были обнаружены компоненты, встречающиеся во всех исследуемых объектах (Rf = 0,86, Rf = 0,57, Rf = 0,12), предварительно отнесенные к группе фенольных кислот. Согласно литературным данным, вещество с Rf=0,86 является цикориевой кислотой. В анализируемых объектах было обнаружено соединение, свойственное всем видам сырья, кроме каллусной ткани (Rf = 0,04). Было

выявлено не менее двух компонентов (Rf = 0,31, Rf = 0,35), накапливаемых травой и корнями интактных растений, надземной частью, но не корнями микроклонов. В траве микроклона и каллусной ткани было обнаружено уникальное соединение с Rf = 0,28. Для каждого анализируемого объекта характерны свои индивидуальные соединения, нигде более не встречающиеся: в траве интактного цикория их не менее трёх (Rf = 0,2, Rf = 0,25, Rf = 0,68), в корнях интактного растения (Rf = 0,1), каллусной ткани (Rf = 0,61), корнях микроклона (Rf = 0,15) было обнаружено не менее одного такого компонента.



1. Трава интактного цикория обыкновенного
2. Побеги микроклона цикория
3. Каллус цикория обыкновенного
4. Корни интактного цикория обыкновенного
5. Корни микроклона цикория обыкновенного

Рис. 2. ВЭТСХ хроматограмма извлечений из *Cichorium intybus* L. (1. Трава интактного растения цикория обыкновенного; 2. Трава цикория обыкновенного in vitro; 3. Каллус из надземной части микроклона цикория обыкновенного; 4. Корни интактного растения цикория обыкновенного; 5. Корни цикория обыкновенного *in vitro*)

Выводы

Полученные результаты показывают, что качественный состав надземной и подземной части микроклонов цикория лекарственного в целом близок к таковому у интактных растений. Однако обнаруженные вторичные метаболиты, характерные только для растений, выращенных в условиях in vitro, в том числе и для каллусной ткани, делают исследования по установлению структуры выявленных соединений, перспективным направлением для дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корожан Н.В., Теселкина А.Д Компонентный состав и противомикробное действие травы цикория обыкновенного. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики, 2016: 291.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF MICROCLONS OF CICHORIUM INTYBUS

Nekrasova D.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The possibility of introducing in vitro *Cichorium intybus* L. into culture, as well as studying their qualitative composition in comparison with the intact plant. The relevance of the topic is associated with the search for a new raw material base for medicinal plant materials and obtaining high-quality medicinal plant materials for the pharmaceutical industry.

Keywords: *microclonal propagation, in vitro plants, Chicorium intybus, medicinal plants, qualitative composition, Cichorium intybus herb, high-performance thin-layer chromatography*.

REFERENCES

1. Korozhan N.V., Teselkina A.D Komponentnyj sostav i protivomikrobnoe dejstvie travy cikoriya obyknovennogo Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki, 2016: 291. (in Russian).

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИРОПА ШИПОВНИКА ПЛОДОВ И ГИНКГО ДВУЛОПАСТНОГО ЛИСТЬЕВ

Никонова М.И., студ. 3 курса
Руководитель: **Круглая А.А.**, канд. фарм. наук
Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета,
357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11, Российская Федерация

E-mail: maychelo@mail.ru

Получен сироп, содержащий спирто-водное извлечение из гинкго двулопастного листьев и отвар шиповника плодов. Фитохимический анализ сиропа свидетельствует о наличии в составе флавоноидов, дубильных веществ, суммы органических кислот и аскорбиновой кислоты.

Ключевые слова: *шиповника плоды, гинкго двулопастного листья, сироп.*

На сегодняшний день в практической и научной фармации уделяется большое внимание разработке лекарственных растительных препаратов с антиоксидантной активностью. Это связано с ухудшающейся экологией, неправильным образом жизни, и, как следствие этого, возникновении целого ряда патологических процессов. В качестве лекарственной формы мы предлагаем сиропы, это удобно как с технологической точки зрения, так и с позиции применения.

Поэтому целью настоящей работы явилось фитохимическое изучение разработанного нами ранее сиропа. Основными действующими компонентами сиропа являются спирто-водное извлечение из гинкго двулопастного листьев и отвар шиповника плодов [4].

Экспериментальная часть

На первом этапе фитохимического изучения сиропа шиповника плодов и гинкго двулопастного листьев с помощью классических химических реакций проводили качественное определение флавоноидов, дубильных веществ, суммы органических кислот и аскорбиновой кислоты (табл. 1). Результаты проведенных реакций свидетельствует о наличии вышеуказанных групп веществ в сиропе.

Следующим этапом работы был количественный анализ действующих веществ. Количественное определение дубильных веществ в сиропе проводили методом перманганатометрии. Методика определения дубильных веществ: 10 мл сиропа помещали в колбу объемом 350 мл, добавляли 300 мл воды очищенной, 25 мл индигосульфокислоты и титровали 0,02 М раствором перманганата калия при постоянном помешивании до золотисто-медного окрашивания. Параллельно проводили контрольный опыт: 25 мл индигосульфокислоты помещали в колбу объемом 350 мл, добавляли 300 мл воды очищенной и тировали 0,02 М раствором перманганата калия при постоянном помешивании до золотисто-медного окрашивания [2, 3]. В результате установили, что дубильных веществ в сиропе содержится 0,311 ± 0,003 %.

Таблица 1

КАЧЕСТВЕННОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СИРОПЕ

Группа веществ	Качественная реакция	Аналитический эффект
Флавоноиды	Реакция с 15 % раствором алюминия хлорида	желто-лимонное окрашивание
	Цианидиновая реакция	красное окрашивание
Дубильные вещества	Реакция с 5 % раствором калия бихромата	потемнение раствора
	Реакция со свинца ацетатом в уксуснокислой среде; после добавления 1 % раствора железоаммониевых квасцов и 0,5 г натрия ацетата	выпадение белого осадка черно-зеленое окрашивание
	Реакция с хлоридом железа (III)	черно-зеленое окрашивание
Органические кислоты	Реакция с ацетатом свинца	постепенно образовывался белый осадок
Аскорбиновая кислота	Реакция с разведенной хлористоводородной кислотой и раствором (добавленным по каплям) 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия	появляется и исчезает розовое окрашивание

Далее проводили количественное определение органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в сиропе методом алкалиметрии. Методика анализа: 5 мл сиропа помещали в колбу объемом 200 мл, добавляли 100 мл воды очищенной, 0,5 мл 1 % раствора фенолфталеина, 1 мл 0,1 % раствора метиленового синего и тировали 0,1 М раствором гидроксида натрия от зелено-голубого до лилово-красного окрашивания [2, 3]. Органических кислот в сиропе содержится 0,202 ± 0,007 %.

Также определяли количественное содержание аскорбиновой кислоты в сиропе классическим методом титрования раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия. Методика: 3 мл сиропа помещали в колбу вместимостью 200 мл, добавляли 5 мл 2 % соляной кислоты, 50 мл воды очищенной, и титровали 0,001 М раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия до слабо-розового окрашивания, устойчивого в течение 60 секунд [2, 3]. Содержание аскорбиновой кислоты в сиропе составило 0,058 ± 0,005 %.

Количественное определение флавоноидов в пересчете на кверцетин в сиропе проводили методом дифференциальной спектрофотометрии по следующей методике: в мерную колбу вместимостью 100 мл помещали 10 мл сиропа, добавляли 10 мл 95 % спирта этилового и хорошо перемешивали. Затем к полученному раствору добавляли 2 мл 2 % раствора алюминия хлорида и 1-2 капли разведенной уксусной кислоты, доводили объем до метки 95 % спиртом этиловым, перемешивали. Параллельно готовили раствор стандартного образца кверцетина: точную массу (около 0,05 г) кверцетина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли да метки 95 % спиртом этиловым. Далее 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу, вместимостью 25 мл, добавляли 2 мл 2 % раствора алюминия хлорида и 2 капли разведенной уксусной кислоты, доводили до метки 95 % спиртом этиловым и перемешивали. Через 40 минут измеряли оптическую плотность растворов при длине волны 410 нм на спектрофотометре в кювете длиной 10 мм относительно раствора сравнения. Растворы сравнения готовили идентично испытуемым без добавления раствора хлорида алюминия [1].

На рисунке 1 приведен УФ-спектр поглощения сиропа.

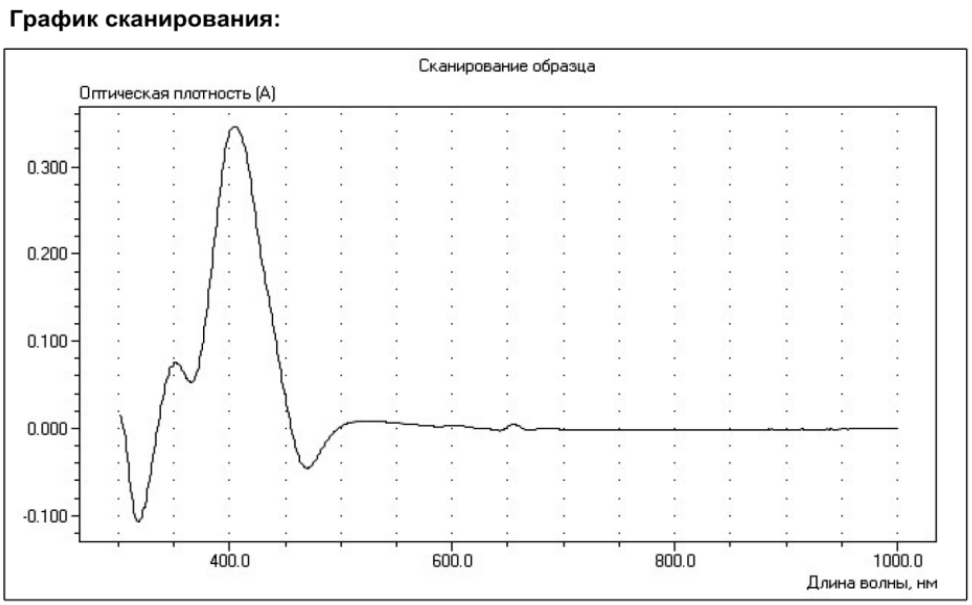


Рис. 1. УФ-спектр поглощения сиропа

Таким образом, флавоноидов в пересчете на кверцетин в сиропе содержится 0,346 ± 0,003%.

Выводы

В результате проведенного исследования установлен качественный и количественный состав сиропа шиповника плодов и гинкго двулопастного листьев. Полученные данные могут быть использованы для более детального фитохимического изучения и валидационных испытаний методов анализа изучаемого сиропа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марченко М.А., Зилфикаров И.Н., Ибрагимов Т.А. и др. Разработка методик стандартизации сухого экстракта и лекарственных препаратов гинкго двулопастного. Фармация и фармакология, 2017; 5 (3): 222-241.

2. Сергунова Е.В., Сорокина А.А. Исследования по стандартизации плодов шиповника. Фармация, 2011; 5: 12-15.

3. Сергунова Е.В., Сорокина А.А., Корнюшина М.А. Изучение экстракционных препаратов шиповника. Фармация, 2012; 2: 14-16.

4. Степанова Э.Ф., Темирбулатова А.М., Воронова Л.С. и др. Разработка сиропов композитного состава с фитокомпонентами адаптогенного действия. Научные Ведомости Белгородского государственного Университета, 2011; 16 (22): 131-137.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF ROSEHIP SYRUP FRUITS AND GINKGO BILOBED LEAVES

Nikonova M. I., 3rd year student

Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute-branch of Volgograd state medical University;

11, Kalinina Ave., Pyatigorsk, 357532, Russian Federation

The resulting syrup containing alcohol-water extract of *Ginkgo biloba* leaves and a decoction of rose hips fruits. Phytochemical analysis of the syrup indicates the presence of flavonoids, tannins, amounts of organic acids and ascorbic acid in the composition.

Keywords: *rose hips fruit, Ginkgo biloba leaves, syrup.*

REFERENCES

1. Marchenko M.A., Zilfikarov I.N., Ibragimov T.A. i dr. Razrabotka metodik standartizatsii sukhogo ekstrakta i lekarstvennykh preparatov ginkgo dvulopastnogo. Farmatsiya i farmakologiya, 2017; 5 (3): 222-241. (in Russian).

2. Sergunova E.V., Sorokina A.A. Issledovaniya po standartizatsii plodov shipovnika. Farmatsiya, 2011; 5: 12-15. (in Russian).

3. Sergunova E.V., Sorokina A.A., Kornyushina M.A. Izuchenie ekstraktsionnykh preparatov shipovnika. Farmatsiya, 2012; 2: 14-16. (in Russian).

4. Stepanova E.F., Temirbulatova A.M., Voronova L.S. et al. Razrabotka siropov kompozitnogo sostava s fitokomponentami adaptogennogo deistviya. Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo Universiteta, 2011; 16 (22): 131-137. (in Russian).

ПРОФИЛИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ТРАВЫ ГРАВИЛАТА РЕЧНОГО (*GEUM RIVALE* L.)

Орлова А.А., аспирант 2 года обучения

Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, д.б.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

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

Впервые проведено профилирование первичных метаболитов надземной части гравилата речного (*Geum rivale* L.). Установлен состав первичных метаболитов, выявлены соединения, ранее не описанные в литературных источниках.

Ключевые слова: *первичные метаболиты, профилирование, гравилат речной.*

Метаболом – это совокупность метаболитов органа, ткани или организма, являющихся промежуточными или конечными продуктами их жизнедеятельности. Профилирование первичных метаболитов дает полную информацию о метаболическом фоне анализируемого растительного сырья и может использоваться для фундаментальных и прикладных целей. В последнее десятилетие этот метод широко используется для установления влияния отдельных биотических и абиотических факторов на исследуемый объект, в пищевой промышленности и в исследовании растений [1-3]. Данный метод обладает большим потенциалом также и в фармацевтической отрасли, так как дает возможность оценить состав метаболитов потенциальных источников растительного сырья, выявить возможные фармакологические эффекты.

Гравилат речной ранее находил широкое применение в народной медицине, а на сегодняшний день является перспективным объектом для введения в официнальную медицину. Именно поэтому целью нашего исследования было профилирование первичных метаболитов травы гравилата речного.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовались образцы травы гравилата речного (*Geum rivale* L.), заготовленные в окрестностях питомника лекарственных растений СПХФУ (Ленинградская область, Всеволожский район) в 2018 году. Сырье собрали в период цветения, надземные части растений срезали ножницами на расстоянии 3-5 см от почвы, рыхло укладывали сырье в тканевые мешки и быстро доставляли к месту сушки.

Сушка сырья осуществлялась воздушно-теневым методом в хорошо проветриваемом помещении без доступа прямых солнечных лучей.

Для приготовления извлечений для анализа сырье измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстия 5 мм.

Выделение метаболитов проводилось методом водно-метанольной экстракции и последовательной дериватизации гидрохлоридом О-метилгидроксиламина (МОА) и N-метил-N-(триметилсилил)-трифлюроацетамидом (MSTFA). Анализ метаболитов проводился методом газовой хромато-масс-спектрометрии (GC-MS) с использованием 5%-фенил-95%-диметилсилоксановой колонки на хроматографе Agilent 7890, совмещенной с ионизацией в потоке электронов (EI)-TOF-MS. Обнаружение пиков производилось с использование программного обеспечение Automated Mass Spectral Deconvolution & Identification System (AMDIS), идентификация отдельных метаболитов основана на индексах времен удерживания и поиску по спектральному подобию с использованием библиотек NIST14, GMD и внутренних библиотек. Количественное определение основано на интегрировании площадей хроматографических пиков на ионных хроматограммах, реконструированных для характеристических значений m/z (XIC, ± 0,5 Da) и времен удерживания (RT) с использованием программного обеспечения LC-Quan.

В ходе проведенного исследования в траве гравилата речного выявлены более 500 первичных метаболитов, из которых были идентифицированы с использованием библиотечных баз данных более 150 соединений. Среди идентифицированных метаболитов обнаружены соединения, описанные ранее в литературе: эллаговая кислота, хлорогеновая и изохлорогеновая кислоты, кофейная кислота, п-кумаровая кислота, феруловая кислота, эпикатехин. Некоторые метаболиты: ксилоновая кислота, 2-кетоглюконовая кислота, рибоновая кислота, L-треоновая кислота, D-глюконовая кислота, ксилитол, сорбитол, мио-инозитол, галактинол, L-арабитол, адонитол, и некоторые другие – описаны для травы гравилата речного впервые.

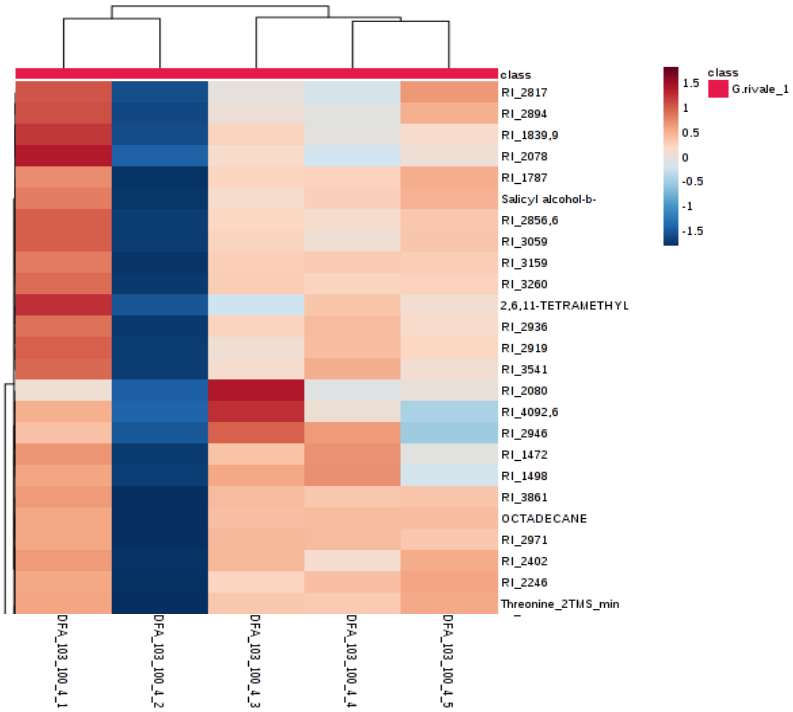


Рис. 1. Тепловая карта топ 25 первичных метаболитов травы гравилата речного (t-test)

Проведен статистический кластерный анализ полученных данных, составлена тепловая карта топ 25 метаболитов (на основании T-test), в которой отражены соотношения концентраций отображенных компонентов как между собой, так и в различных образцах исследуемого объекта (рис. 1).

Выводы

Проведено профилирование первичных метаболитов травы гравилата речного, выявлено более 500 первичных метаболитов, из которых идентифицировано более 150 соединений с использованием современных спектральных баз данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sumner L.W., Mendes P. & Dixon R.A. Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era. Phytochemistry, 2003; 62: 817–836.

2. Rochfort S. Metabolomics reviewed: A new 'omic' platform technology for systems biology and implications for natural products research. Journal of Natural Products, 2005; 68: 1813–1820.

3. Kim H.K., Choi Y.H., Verpoorte R. NMR-based metabolomics analysis of plants. Nature Protocols, 2010; 5(3): 536-549.

SUMMARY

PROFILING OF PRIMARY METABOLITES IN THE GEUM RIVALE L.

Orlova A.A., 2nd year PhD-student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

For the first time, profiling of the primary metabolites of the aerial part of *Geum rivale* L. was carried out. The composition of primary metabolites was established, compounds that were not previously described in literature were identified.

Keywords: *primary metabolites, profiling, Geum rivale* L.

REFERENCES

1. Sumner L.W., Mendes P. & Dixon R.A. Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era. Phytochemistry, 2003; 62: 817–836.

2. Rochfort S. Metabolomics reviewed: A new 'omic' platform technology for systems biology and implications for natural products research. Journal of Natural Products, 2005; 68: 1813–1820.

3. Kim H.K., Choi Y.H., Verpoorte R. NMR-based metabolomics analysis of plants. Nature Protocols, 2010; 5(3): 536-549.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЗАГОТОВКИ, СУШКИ И ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ АДОНИСА ЛЕТНЕГО (*ADONIS AESTIVALIS L.*)

Орынбекова С.О., докторант 2 курса; Келеке А.С., магистрант 2 курса
Руководители: **Сакипова З.Б.**, д.фарм.н., проф., **Ибрагимова Л.Н.**, к.фарм.н., доцент
НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова»
050012, Алматы, ул.Толе би 94,Республика Казахстан

E-mail: *saule_04_94@mail.ru*

В статье представлена концепция технологии заготовки, сушки и хранения лекарственного растительного сырья Адониса летнего (*Adonis aestivalis L.)*. Определен период сбора в зависимости от накопления действующего вещества в лекарственном растительном сырье. Качество фитосубстации в виде лекарственного растительного сырья соответствует требованиям нормативных документов Республики Казахстан.

Ключевые слова*: адонис летний, лекарственное растительное сырье, технология сбора, сушка, заготовка, хранение.*

Adonis aestivalis L. – однолетний вид растений рода *Adonis* L., семейства *Ranunculaceae*, известный в традиционной медицине влиянием на сердечно-сосудистую систему [1]. Травянистое однолетнее растение достигает в высоту максимум 50 сантиметров. Почти голое или в нижней части слегка тонко-пушистое, с тонким корнем, мало-ветвистым или простым прямостоячим стеблем. Нижние листья черешковые, дважды, трижды рассеченные на линейные дольки. Цветки немногочисленные, по 1 на верхушках стебля и ветвей, 1,8-3 см в диаметре. Чашелистики плоские, яйцевидные, голые, реже снизу волосистые. Лепестки вдвое превышают чашелистики, ярко-огненно-красные, реже желтые, с черным пятном у основания. Семянки, собранные в густую продолговатую головку, по поверхности морщинисто-ячеистые, вытянутые в впрямой носик, ниже своей середины окаймлены гребенчато-зубчатой окраиной, с одним островатым выступом и 2 зубчиками [2] .

Целью настоящего исследования является разработка технологии сбора, способа сушки и условий хранения лекарственного растительного сырья Адониса летнего в соответствии руководству «Надлежащая практика культивирования и сбора лекарственных растений» (GACP) [3].

Материалы и методы. Сбор и заготовку лекарственного растительного сырья Адониса летнего *(Adonis aestivalis* L.) осуществляли в соответствии с Надлежащей практикой сбора лекарственных растений (GACP) в весенне-летний период 2019 г. в фазах с начала цветения до начала созревания плодов для лабораторных серий.

Результаты и обсуждения

Концепция технологии заготовки травы *Adonis aestivalis* L. включает в себя: сбор травы, которой считается вся надземная часть растения, в начале цветения, когда отмечается наибольшее количество действующего вещества (Таблица 1), срезанием стеблей на высоте не более 10 см; сушку собранной травы в вакуумном дегидраторе при температуре 50-60˚С в течение 4-6 часов, не более чем через 6 часов после сбора; упаковку не более 200 г высушенного лекарственного растительного сырья в пакеты из крафт-бумаги или вакуумную упаковку и его хранение в сухом (влажность не более 60±5 %), защищенном от света месте при температуре не более 25˚С.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ АСТАКСАНТИНА

Фаза вегетации	Начало цветения	Конец цветения	Во время осыпания семян
Содержание астаксантина на 1 г ЛРС, г	0,017±0,005	0,011±0,004	0,006±0,002

Технология заготовки травы *Adonis aestivalis* L. разработана согласно руководству «Надлежащая практика культивирования и сбора лекарственных растений» (GACP), что позволяет получить лекарственного растительного сырья с высоким содержанием действующих биологически активных веществ.

Качество лабораторных серий лекарственного растительного сырья соответствует требованиям нормативных документов Республики Казахстан по следующим показателям: описание, идентификация, потеря в массе при высушивании, общая зола, посторонние примеси, количественное определение, микробиологическая чистота. Технологическая схема заготовки и сушки сырья представлена на рисунке 1.

Рис. 1. Технологическая схема сбора, сушки и хранения Адониса летнего *(Adonis aestivalis L.)*

Выводы

Таким образом, разработана концептуальная технология получения фитосубстанции из адониса летнего в соответствии с Надлежащей практикой сбора лекарственных растений (GACP), который способствует получению лекарственного растительного сырья фармакопейного качества с высоким содержанием сердечных гликозидов и доступной для отечественного рынка ценой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пошкурлат А.П. Горицветы СССР. Автореферат диссертации. М.: Государственный педагогический институт им. В. И. Ленина; 1973.

2. Павлов Н.В. Флора Казахстана. Т.4. Алматы: Издательство академии наук Казахской ССР; 1961: 547.

3. Руководство ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора лекарственных растений (GACP). ВОЗ: Женева; 2003: 86.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF PREPARATION, DRYING AND STORAGE OF MEDICAL PLANT RAW MATERIAL OF ADONIS AESTIVALIS L.

Orynbekova S. O., PhD student 2 course; Keleke A.S., undergraduate 2 course
Asfendiyarov Kazakh National Medical University
94, Tole bi St., Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan

The article presents the technology of harvesting, drying and storage of medicinal plant material of Adonis aestivalis L. The collection period is determined depending on the accumulation of the active substance in

the medicinal plant material. The quality of phytosubstance in the form of medicinal plant material meets the requirements of regulatory documents of the Republic of Kazakhstan.

Keywords: *Adonis aestivalis* L., *medicinal plant material, collection technology, drying, harvesting, storage.*

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ ПЛОДОВ

Петрова В.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Абросимова О.Н., доцент, канд. фарм. н.**
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: petrova.valeriya@pharminnotech.com

Для определения качества лекарственного растительного сырья проведен фитохимический анализ и определены числовые показатели семян расторопши.

Ключевые слова: *расторопша, лекарственное растительное сырье.*

Расторопша пятнистая – одно– или двулетнее колючее растение высотой до 1,5 м с веретенообразным корнем. Стебель прямой или ветвистый, с войлочным опушением. Листья очередные, перистолопастные, зеленые, с круглыми большими белыми пятнами, зубчатые по краю, с желтыми колючками. Цветки обоеполые, мелкие, лилово-малиновые, собраны в соцветия-корзинки, которые окружены оберткой с крепкими колючками [1].

Расторопша является одним из важнейших растительных источников флавоноидов, широко используемых в ряде фармацевтических препаратов. Кроме того, расторопша обладает антиоксидантными, антитоксическими и иммуномодулирующими действиями, а также адсорбционной активностью, за счет наличия более 200 различных полезных соединений [2].

Основная задача работы состояла в проведении фитохимического анализа для установления подлинности и степени чистоты сырья. Для анализа использовалось фасованное сырье фирмы «Житница здоровья». Анализ сырья проводился в соответствии с фармакопейной статьей [3].

При решении данной задачи были определены следующие показатели:

1. Влажность

Наличие избыточной влаги способствует протеканию процессов гидролиза, окисления и развитию микроорганизмов, поэтому содержание влаги в сырье регламентируется. Также количество влаги необходимо учитывать при расчетах. Под влажностью понимают потерю в массе при высушивании за счет удаления гигроскопической влаги и летучих веществ, которую определяют в лекарственном растительном сырье методами, описанными в фармакопейной статье (ГФ XIV, ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья») [4].

2. Зола общая

Общая зольность характеризует наличие примесей и особенности сырья. Данный показатель измеряется в связи с возможным загрязнением сырья минеральными примесями при заготовке лекарственных растений [4]. Для определения общей золы используются методы, описанные в фармакопейной статье (ГФ XIV, ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая»).

3. Посторонние примеси

Части растения, не соответствующие описанию лекарственного растительного сырья, минеральные и органические примеси не должны превышать установленных стандартов, иначе сырье бракуется. Определение посторонних примесей проводится в соответствии с фармакопейной статьей (ГФ XIV, ОФС.1.5.3.0004.15 «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»).

4. Экстрактивные вещества

Данный показатель характеризует содержание в лекарственном растительном сырье суммы биологически активных и балластных веществ, извлекаемых экстрагентом [4]. Для определения экстрактивных веществ в данной работе применялся один из методов (метод 1) описанных в фармакопейной статье (ГФ

XIV, ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном сырье и лекарственных растительных препаратах»).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ФИТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

№	Числовые показатели	Требования НД	Опытные данные
1.	Влажность	Не более 12 %	Не более 7,56 %
2.	Зола общая	Не более 6 %	Не более 4,13%
3.	Посторонние примеси	Другие части сырья – не более 2 %	-
		Органическая примесь – не более 0,5 %	-
		Минеральная примесь – не более 0,5 %	-
4.	Экстрактивные вещества	Не менее 4 %	Не менее 11, 08 %

Выводы

Результаты, полученные при проведении фитохимического анализа и определения числовых показателей качества, подтверждают подлинность и доброкачественность сырья, используемого на последующих этапах разработки лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подоляк А. Травник. Описание 300 лекарственных растений и способы их применения от 100 самых распространенных заболеваний. ООО «Издательство «Эксмо», 2015: 425.

2. Лечебные свойства, характеристика и правила применения шрота расторопши [Электронное издание]. Доступно на: https://lifegid.com/bok/2421-lechebnye-svoystva-harakteristika-i-pravila-primeneniya-shrota-rastoropshi.html [Дата обращения – 12.02.2020]

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ФС.2.5.0035.15 «Расторопши пятнистой плоды». [Электронное издание]. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/index.html. [Дата обращения – 20.01.2020]

4. Легостева А.Б., Абросимова О.Н., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов: учебно-методическое пособие к лабораторным работам для бакалавров по направлению подготовки 18.03.01 «Химическая технология». Спб: Изд-во СПХФУ, 2018: 126.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND DETERMINATION OF NUMERICAL PARAMETERS OF MILK THISTLE SPOTTED FRUIT

Petrova V.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

To determine the quality of medicinal plant raw materials, a phytochemical analysis was performed and numerical parameters of milk Thistle seeds were determined.

Keywords: *Milk thistle, medicinal plant material.*

REFERENCES

1. Podolyak A. Travnik. Description of 300 medicinal plants and methods of their application from 100 most common diseases. LLC “publishing house «Eksmo», 2015: 425. (in Russian).

2. Therapeutic properties, characteristics and rules of application of milk Thistle meal [Electronic edition]. Available at: https://lifegid.com/bok/2421-lechebnye-svoystva-harakteristika-i-pravila-primeneniya-shrota-rastoropshi.html [Date of access – 12.02.2020]. (in Russian).

3. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 2. FS.2.5.0035.15 «Milk thistle spotted fruit». [Electronic edition]. Mode of access: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/index.html [Date of access – 20.01.2020]. (in Russian).

4. Legosteva A.B., Abrosimova O.N., Kauhava I.E. Chemistry and technology of herbal remedies: teaching manual for laboratory works for bachelor training direction 18.03.01 «Chemical technology», SPb: Izd-vo SPCPU, 2018: 126. (in Russian).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ВОДЯНИКИ ЧЕРНОЙ (*EMPETRUM NIGRUM* L.)

Понкратова А.О., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Лужанин В.Г**., канд. биол. наук, доцент.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** anastasiya.ponkratova@yandex.ru

Водяника черная (*Empetrum nigrum* L.) содержит большое разнообразие биологически активных соединений полифенольной природы (производные халконов, дигидрохалконов, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот). Высокая биологическая активность данного вида растения, наряду с достаточной возобновляемой сырьевой базой, представляет водянику черную как перспективный источник для выделения новых природных биологически активных соединений, которые в дальнейшем могут являться перспективными фармацевтическими субстанциями.

Ключевые слова: *Empetrum nigrum* L., водяника черная., полифенольные соединения, халконы, дигидрохалконы, флавоноиды.

Empetrum nigrum L. представляет собой вечнозеленый кустарничек, с длинными стеблями, достигающими длины 1 м и более, относящийся к семейству Ericaceae [1]. За счет большого разнообразия биологически активных соединений водяника черная нашла широкое применение в народной медицине как гепатопротекторное, церебропротекторное, диуретическое [2-4]. В научной литературе имеются данные о противосудорожных, противогрибковых, антиоксидантных, антимикробных, церебропротектиных свойствах различных биологически активных веществ, обнаруженных в водянике черной [5-8].

Одним из важнейших классов соединений, содержащихся в водянике, являются полифенольные соединения. Преобладающей группой фенольных соединений являются флавоноиды и их гликозиды [9]. Также обнаружен ряд флавоноидов группы халконов и ретрохалконов. Также в надземной части обнаружены фенолкарбоновые кислоты, кумарины, бибензилы, дибенз[b,f]оксепина [10-12].

Целью данной работы является разработка методики выделения индивидуальных соединений из травы водяники черной используя различные методы экстракции, методы колоночной хроматографии с различными сорбентами (HP-20, Sephadex LH-20, Silica gel, Polyamide), высоко эффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), препаративной ВЭЖХ и дальнейшее определение структуры выделенных соединений методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Экспериментальная часть

Для получения наиболее полного извлечения была проведена многократная экстракция травы водяники черной 96% спиртом. Далее проводилась многократная последовательная жидкость-жидкостная экстракция с гексаном, дихлорметаном и бутанолом для удаления балластных веществ и разделения веществ по полярности. После чего проводилась очистка полученных экстрактов методами колоночной хроматографии на различных сорбентах (HP-20, Sephadex LH-20, Silica gel, Polyamide). Качественный состав полученных фракций определяли методами ВЭТСХ, ВЭЖХ и УФ-СФМ. Выделение индивидуальных соединений производили методом препаративной хроматографии.

Выводы

На данный момент из *Empetrum nigrun* L. нами выделены 11 индивидуальных соединений, предположительно относящиеся к группе флавоноидов, халконов и дигидрохаконов. Предстоит дальнейшее определение их структуры методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Получены перспективные фракции для дальнейшего их разделения и выделения индивидуальных соединений методом препаративной ВЭЖХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fernandez Pepi M.G., Arriaga M.O., and Zucol A.F. Leaf anatomy and biomineralization in *Empetrum rubrum* Valh ex Willd. (*Ericaceae*). Botanica complutensis, 2012; 36: 113-121.

2. Варлаков М.Н. Список растений Восточного Забайкалья, применяемых в тибетской медицине. Москва: Изд-во Медгиз, 1963: 106-171 с.

3. Вершинин Н.В., Яблоков Д.Д. Новые лекарственные средства из сибирского лекарственного растительного сырья и их применение. Томск: Труды 5-го пленума Ученого мед. совета М3 РСФСР, 1947: 215-230 с.

4. Горяев М.И. Лекарственные растения флоры Монголии. Алма-Ата: Изд-во Наука, 1980; 77 с.

5. Hyun T.K., Ra J.H., Han S.H., Kim J.S. Antioxidant, Antimicrobial, and Antidiabetic Activities of Crowberry Fruits. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018; 80 (3): 489-495. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000382

6. Краснов Е. А. Флора Сибири – источник биологически активных веществ и лекарственных средств. Бюллетень сибирской медицины. Приложение, 2006: 11-18 с.

7. Андреева Н.В., Малогулова И.Ш. Виды шикши как перспективный источник БАВ в условиях Якутии. Современные наукоемкие технологии, 2013; 9: 51-52.

8. Park, S.Y., Lee E.S., Han S.H., Lee H.Y. and Lee S. Antioxidative effects of two native berry species, *Empetrum nigrum* var. japonicum k. Koch and Rubus buergerimiq, from the Jeju island of Korea. Journal of Food Biochemistry, 2012; 36 (6): 675-682. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2011.00582.x.

9. Куваев В.Б., Краснов Е.А. Хемосистематика и поиски новых лекарственных растений. Хемосистематика и эволюционная биохимия высших растений. Москва: СБС АН СССР, 1990: 50-52 с.

10. Bao S., Wang Q., Bao W., Ao W., Structure elucidation and NMR assignments of a new dihydrochalcone from *Empetrum nigrum* subsp. *asiaticum* (Nakai ex H.Ito) Kuvaev. Natural product research, 2018; 1-5.DOI: 10.1080/14786419.2018.1542390

11. Wollenweber E.D., Dorr M., Stelzer R., Arriaga-Giner F. Lipophilic phenolics from the leaves of *Empetrum nigrum* – chemical structures and exudate localization. J. Bot. Acta., 1992; 105 (4): 300-305.

12. Arriaga-Giner F.J., Wollenweber E., Doerr M. Bibenzyl from crowberry leaves. Phytochemistry, 1993; 33 (3): 725-726.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL RESEARCH OF SHOOTS OF CROWBERRY (EMPETRUM NIGRUM L.)

Ponkratova A.O., 1st year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Currently, 8 individual compounds from Crowberry (*Empetrum nigrum* L.) have been isolated, allegedly belonging to the group of flavonoids, chalcones and dihydrochalcones. We plan to further determination of their structure by NMR-spectroscopy and mass-spectrometry.

Keywords: *Crowberry, Empetrum nigrum, flavonoids, chalcones, dihydrochalcones, NMR-spectroscopy, mass-spectrometry.*

REFERENCES

1. Fernández Pepi M.G., Arriaga M.O., and Zucol A.F. Leaf anatomy and biomineralization in *Empetrum rubrum* Valh ex Willd. (*Ericaceae*). Botanica complutensis., 2012; 36: 113-121.

2. Varlakov M.N. Spisok rasteniy Vostochnogo Zabaykalya, primenyaemyih v tibetskoy meditsine. Moskva: Izd-vo Medgiz, 1963: 106-171. (in Russian).

3. Vershinin N.V., Yablokov D.D. Novyie lekarstvennyie sredstva iz sibirskogo lekarstvennogo rastitelnogo syirya i ih primenenie. Tomsk: Trudyi 5-go plenuma Uchenogo med. soveta M3 RSFSR, 1947: 215-230. (in Russian).

4. Goryaev M.I. Lekarstvennyie rasteniya floryi Mongolii. Alma-Ata: Izd-vo Nauka, 1980: 77 s. (in Russian).

5. Hyun T.K., Ra J.H., Han S.H., Kim J.S. Antioxidant, Antimicrobial, and Antidiabetic Activities of Crowberry Fruits. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018; 80 (3): 489-495. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000382

6. Krasnov E.A. Flora Sibiri – istochnik biologicheski aktivnyih veschestv i lekarstvennyih sredstv. Byulleten sibirskoy meditsinyi. Prilozhenie, 2006: 11-18. (in Russian).

7. Andreeva N.V., Malogulova I. Sh. Vidyi shikshi kak perspektivnyiy istochnik BAV v usloviyah Yakutii. Sovremennyie naukoemkie tehnologii, 2013; 9: 51-52. (in Russian).

8. Park S.Y., Lee E.S., Han S.H., Lee H.Y., Lee S. Antioxidative effects of two native berry species, *Empetrum nigrum* var. japonicum k. Koch and Rubus buergerimiq, from the Jeju island of Korea. Journal of Food Biochemistry, 2012; 36 (6): 675-682. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2011.00582.x.

9. Kuvaev V.B., Krasnov E.A. Hemosistematika i poiski novyih lekarstvennyih rasteniy. Hemosistematika i evolyutsionnaya biohimiya vyisshih rasteniy. Moskva: SBS AN SSSR, 1990: 50-52. (in Russian).

10. Bao S., Wang Q., Bao W., Ao W., Structure elucidation and NMR assignments of a new dihydrochalcone from *Empetrum nigrum* subsp. *asiaticum* (Nakai ex H.Ito) Kuvaev. Natural product research., 2018; 1-5. DOI: 10.1080/14786419.2018.1542390

11. Wollenweber E.D., Dorr M., Stelzer R., Arriaga-Giner F. Lipophilic phenolics from the leaves of *Empetrum nigrum* – chemical structures and exudate localization. J. Bot. Acta., 1992; 105 (4): 300-305.

12. Arriaga-Giner F.J., Wollenweber E., Doerr M. Bibenzyl from crowberry leaves. Phytochemistry., 1993; 33 (3): 725-726.

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАЛЬВЫ ЛЕСНОЙ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Романова А.Р., студ. 4 курса

Руководитель: **Ароян М.В.,** ассистент кафедры ПТЛП

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** rom-gelya@yandex.ru

Был проведен качественный анализ некоторых групп веществ растительного сырья – мальвы лесной. Также были определены числовые показатели растительного сырья.

Ключевые слова: *мальва лесная, слизистые вещества, качественный анализ.*

Растительное сырье с древних времен находит широкое применение в жизни человека, благодаря своему богатому химическому составу, доступности и безопасности. В наши дни актуальность данной группы лекарственных средств постоянно растет, создавая почву для углубленного исследования малоизученного растительного сырья.

Одним из таких перспективных объектов исследования является мальва лесная – двулетнее травянистое растение, произрастающее в лесах, парках, на болотах, на морских берегах. Данный вид встречается в западной части России, Европе и Средней Азии.

Химический состав мальвы лесной отличается большим разнообразием. В него входят витамины А, С, слизистые вещества и пигмент – мальвин. Кроме того, в составе присутствуют флавоноиды, дубильные вещества и жирные масла [3].

Мальва лесная является старым народным средством от многих болезней. Препараты из цветков и листьев мальвы используются для регулирования функций желудочно-кишечного тракта. Настои и отвары мальвы употребляют внутрь или в качестве полосканий и ингаляций при кашле, простуде. Корни и

надземную часть мальвы применяют для лечения конъюнктивитов и блефаритов, листья и цветки – в виде компрессов при опухолях. Кроме того, мальва широко применяется в косметологии [2].

Мальва лесная имеет богатую историю использования в качестве лекарственного средства благодаря наличию слизистых веществ, которые представляют собой вещества, принадлежащие к классу полисахаридов, химическая формула которых напоминает целлюлозу и пектин. В состав слизистых веществ входят пентозаны и гектозаны [4].

Слизистые вещества оказывают обволакивающее и смягчающее действие на слизистые оболочки и защищают их чувствительные нервные окончания от повреждающего и раздражающего влияния различных факторов. Это способствует уменьшению воспалительного процесса и снятию болевых ощущений. Кроме того, активные вещества способствуют эпителизации поврежденных слизистых оболочек и участков кожи. Также слизистые вещества используют в качестве средств для замедления всасывания лекарственных средств и бактериальных токсинов и при отравлении ядами [1].

Экспериментальная часть

Объектом исследования служила трава мальвы лесной. Качественный анализ и определение силовых показателей был проводен согласно требованиям Государственной Фармакопеи 14 издания [5]. Результаты исследования представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛАЖНОСТИ

Масса до высушивания, г	Масса после высушивания, г	Влажность, %
26,2	26,1	0,3817

В качестве экстрагентов при определении экстрактивных веществ использовали спирт этиловый разных концентраций (70 %, 60 %, 50 %, 40 %) и воду очищенную.

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Экстрагент	Содержание экстрактивных веществ, %
Спирт этиловый 70 %	20,08
Спирт этиловый 60 %	20,08
Спирт этиловый 50 %	26,10
Спирт этиловый 40 %	30,11
Вода очищенная	44,17

По результатам исследования, наибольшее количество экстрактивных веществ извлекается водой очищенной.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ВЕЩЕСТВ

№	Реагент	Аналитическое ожидание	Объем водной вытяжки, мл	Объем реагента, мл	Результат
1	Этанол 96%	Выпадение хлопьевидных сгустков, образующих осадок при отстаивании, желтое окрашивание раствора	10 мл	10 мл	Выпадение хлопьевидных сгустков, образующих осадок при отстаивании, желтое окрашивание раствора
2	Ацетат свинца (р-р конц.)	Выпадение хлопьевидного осадка, желтое окрашивание раствора	2 мл	2 мл	Выпадение хлопьевидного осадка, желтое окрашивание раствора

По результатам качественных реакций слизистые вещества присутствуют в исследуемом растительном сырье, что следует из результатов качественных реакций.

Выводы

Был проведен анализ растительного сырья и определены некоторые числовые показатели и подтверждено наличие слизистых веществ в траве мальвы лесной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Червяков Д. К., Евдокимов П. Д., Вишкер А. С., Лекарственные средства в ветеринарии, 2 изд., М., 1977.

2. Мальва Лесная – свойства и фото растения. Доступно на: https://lectrava.ru/herbal/malva-lesnaya.html [Дата обращения – 28.02.2020.]

3. Мальва лесная – лекарственный цветок. Доступно на: https://prirodushka.ru/lekarstvennye-rasteniya/travy/malva-lesnaya [Дата обращения – 28.02.2020.]

4. Слизистые вещества. Доступно на: http://pomogyvcem.com/143-slizistye-veschestva.html [Дата обращения 29.02.2020]

5. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

SUMMARY

THE PROSPECT OF USING MALVA SYLVESTRIS IN DRUG DEVELOPMENT

Romanova A.R., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A qualitative analysis of some groups of substunces of plant raw materials – malva sylvestris was carried out. Also were determined the numerical indicators of plant materials.

Keywords: *yellow loosestrife, tannins, qualitative analysis, commodity analysis.*

REFERENCES

1. Chervyakov D.K., Evdokimov P.D., Visker A.S. Medicinal plants in veterinary medicine, 2 edition, M., 1977. (in Russian)

2. Malva sylvestris – plant properties and photos. Available on: https://lectrava.ru/herbal/malva-lesnaya.html [Accessed 28.02.2020].

3. Malva sylvestris – medicinal flower. Available on: https://prirodushka.ru/lekarstvennye-rasteniya/travy/malva-lesnaya [Accessed 28.02.2020].

4. Mucous substances. Available on: http://pomogyvcem.com/143-slizistye-veschestva.html [Accessed 28.02.2020].

5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 2. GPA.1.5.3.0007.15 “Determination of humidity of medicinal plant materials and herbal medicines”. [Electronic edition]. Available on: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ВЕРБЛЮЖЬЕЙ КОЛЮЧКИ

Руди Р.В., студ. 3 курса; Карыбаева Р.М., студ. 3 курса
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
050012, г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан
Руководитель: **Абросимова О.Н**. к. фарм. н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Richard_rudi@mail.ru

Верблюжья колючка внесена в Фармакопею Республики Казахстан, ее настои и отвары применяют для лечения многих заболеваний, поэтому перспективным направлением является создание препаратов на основе фитоэкстрактов из верблюжьей колючки.

Ключевые слова: *Alhagi, верблюжья колючка, бактерицидное средство, ранозаживляющие средство, лекарственное растительное сырье, фитоэкстракты.*

Фитотерапия сегодня является неотъемлемой частью клинической медицины. Она активно развивается, происходит углубление научно-практического потенциала метода и расширение показаний для его использования. В настоящее время лечение растениями широко применяется как в странах Европы, так и в странах других континентов. Отмечается широкое использование растений народами Восточной Азии, в Китае, Тибете, Индии, Японии, Корее, а также Болгарии, Франции, Украине, Таджикистане и других странах [1]. Перспективным лекарственным растительным сырьем является верблюжья колючка, которая произрастает на территории Казахстана и нашла применение в народной медицине при лечении многих заболеваний.

В Российской Федерации растения рода верблюжья колючка не являются фармакопейными и официальной медициной не используются, но в Реестр лекарственных средств республики Казахстан занесена верблюжья колючка киргизская. Растение разрешено к использованию в качестве лекарственного сырья, обладающего противовоспалительным, вяжущим и антисептическим действием [2].

Верблюжья колючка (*Alhagi* Gagnebin) – род многолетних растений-ксерофитов с характерной мощной корневой системой, способной извлекать влагу из глубоких горизонтов почвы, видоизмененными побегами-колючками и расположенными на ними розовыми или красными цветками [3]. В Казахстане можно встретить верблюжью колючку обыкновенную (*A. pseudoalhagi* (M. Biber.) Desv.) и верблюжью колючку киргизскую (*A. kirhisorum* Schrenk.), которые произрастают на сероземах, супесчаных и солонцеватых почвах, в долинах рек, а также как сорняк на поливных полях. Этот колючий полукустарник обычно вырастает не выше 1 метра в высоту, начинает цвести в начале лета и до глубокой осени, плоды же начинают созревать с июля. В качестве растительного сырья для производства лекарственных препаратов используют надземную часть, реже корни. Надземную часть полукустарника собирают с конца июля и до середины августа, так как содержание активных компонентов очень высокое в этот промежуток времени. После сбора частей, их высушивают до характерного потрескивания при надломе. Растение не является фармакопейным [3].

Химический состав верблюжьей колючки изучен не полностью. Трава содержит в себе органические кислоты, эфирное масло, витамин С, сапонины, флавоноиды, кумарины, лейкоантоцианы, витамины группы В и К, каротин, до 18% дубильных веществ, фитонциды и следы алкалоидов. Большое количество витамина С содержится в молодой траве растения [2].

Верблюжья колючка применение в научной медицине обрела сравнительно недавно. Тем не менее, она с успехом используется для предотвращения дизентерии, при лечении язвы желудка, желчного пузыря, воспалений толстой кишки, двенадцатиперстной кишки, гастритов. В некоторых случаях растение применяют для лечения простуды, неумеренного кашля, ангин [4]. Настой и отвар из травы верблюжьей колючки в официальной медицине применяется в качестве мочегонного и потогонного средства. В клинических условиях отваром лечат больных колитом, дизентерией, применяют при язве желудка и гастритах, заболеваниях печени как желчегонное и вяжущее средство. Отвар верблюжьей колючки в народной медицине применяют для лечения геморроя (ванночки, промывания), для наружного лечения экзем, гнойничков, нагноившихся ран и язв (обмывания, компрессы) [5,6].

В республике Казахстан из этого растения получена субстанция «Алхидин», где действующим началом является полимерный проантоцианидин. Субстанция «Алхидин» состоит из конденсированного дубильного вещества представляющий собой проантоцианидин на основе катехина и эпигаллокатехина, дубильного вещества гидролизуемого типа, флавоноидов, кверцетина, аминокислот, водорастворимого гетерополисахарида, витамина С, Е, каротина, макро- и микроэлементов [7]. Лекарственный препарат «Алхидин», полученный на основе верблюжьей колючки киргизской, обладает капилляроукрепляющим, антипролиферативным, антиоксидантным и гепатопротекторным действием. Доказано также мочегонное и потогонное действие данного растения. Казахская фармацевтическая промышленность выпускает мягкие лекарственные формы на основе Алхидина [8].

Таким образом, перспективным является разработка и применение в медицине лекарственных препаратов на основе верблюжьей колючки и позволяет решить проблему Государственной программы по импор-

тозамещению лекарственных средств, расширить отечественный рынок фитопрепаратов с максимальным терапевтическим эффектом и минимальным побочным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсун В.Ф., Корсун, Е.В., Лесиовская Е.Е. О перспективе развития фитотерапии в Российской Федерации. Вестник Бурятского государственного университета, 2008; 12: 9-12.

2. Устенова Г.О., Бейсебаева У.Т., Тюлеева А.М. Применение лекарственных растений флоры Казахстана при лечении дерматозов. Вестник КазНМУ, 2014; 5: 207-209.

3. Сырьевая база лекарственных растений Казахстана и ее рациональное использование. Учебно-методическое пособие. Караганда, 2008; 110.

4. Кухтенко Г.П., Кумарова А.К., Бевз Н.Ю., Стрелец О.П. Исследование густых экстрактов верблюжьей колючки. Рецепт, 2016; 19(4): 443-449.

5. Федько И.В., Китапова Р.Р. (2013). Перспективы использования верблюжьей колючки в медицине. Вестник ЗабГУ, 2013; 6 (97): 86–89.

6. Соколик В.И., Шестаков Ф.В. (2015). У истоков Легенды. Джантак – пустынный целитель. Известия Национальной академии наук Республики Казахстан, 2015; 65(312): 146–153.

7. Темирханова Г.Е., Мун Г.А. Новые отечественные ранозаживляющие повязки и мазей на основе алхидина и рихлокаина. Евразийский союз ученых, 2015; 6-6 (15): 25-28.

8. Бурашева Г.Ш., Рахимов К.Д., Абилов Ж.А. Химико-фармакологические особенности биологически активного комплекса из травы верблюжьей колючки киргизской. Доклады Национальной Академии наук Республики Казахстан, 2012; 2: 69-81.

SUMMARY

PROSPECTS FOR DRUG PRODUCTION BASED ON ALHAGI

Rudy R.V., 3rd year student; Karybaeva R.M., 3rd year student
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov;
050012, Alma-Ata, st. Tole Bi, 94, Republic of Kazakhstan

The review article is devoted to a medicinal plant that was used by our ancestors for the treatment of various diseases. *Alhagi* is included in the Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, it is considered as desert healer, infusions and decoctions are used to treat many diseases, so a promising direction is to create drugs based on phytoextracts from *Alhagi*.

***Keywords*:** *Alhagi*, *bactericidal agent, wound healing agent, medicinal plant raw materials, phytoextracts.*

REFERENCES

1. Korsun V.F., Korsun, E.V., Lesiovskaya E.E. On the Perspective of Phytotherapy Development in the Russian Federation Journal of Burat State University, 2008; 12: 9-12. (in Russian).

2. Ustenova G.O., Beisebayeva U.T., Tuleyeva A.M. Application of medicinal plants of flora of Kazakhstan in the treatment of dermatosis. Messenger of KAZNMU, 2014; 5: 207-209. (in Russian).

3. Raw material base of medicinal plants of Kazakhstan and its rational use. Educational and methodical grant. Karaganda, 2008; 110. (in Russian).

4. Kuzhtenko G.P., Kumarov A.K., Bevz N.Y., Strelets O.P. Study of thick extracts of camel barbed. Recipe, 2016; 19(4): 443-449. (in Russian).

5. Fedko I.V., Kitapova R.R. (2013). Prospects for camel barbed use in medicine. Messenger of ZABGU, 2013; 6 (97): 86–89. (in Russian).

6. Sokolik V.I., Shestakov F.V. (2015). At Legend sources. Jantak is a desert healer. News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015; 65(312): 146–153. (in Russian).

7. Temirhanova G.E., Moon G.A. New domestic wound healing bandages and ointments based on alhidine and richlocaine. Eurasian Union of Scientists, 2015; 6-6 (15): 25-28. (in Russian).

8. Burasheva G.S., Rakhimov K.D., Abilov Zh.A. Chemical-pharmacological features of biologically active complex of camel barbed grass of Kyrgyz. Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2012; 2: 69-81. (in Russian).

РАЗРАБОТКА ПЛЕНОК-МАТРИЦ ДЛЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ

Сабанова Л.Т., студ. 5 курса; Козонова З.Г., студ. 2 курса
Руководитель: **Морозова Е.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова,
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail: maychelo@mail.ru

В ходе предварительных работ по получению пленочных матриц для разработки раневых покрытий установлено, что введение в состав пленочных масс желатина повышает их прочность, время растворения пленочных матриц находится в пределах 40 ч, значение pH раствора пленочных матриц близко к нейтральному.

Ключевые слова: *лечение раны, покрытия на раны, желатин, альгинат натрия.*

На сегодняшний день лечение гнойных ран под повязкой остается основным методом, так как он наиболее удобен и выгоден экономически, но недостаточно эффективен, поэтому разработка новых современных покрытий, обладающих одновременно несколькими свойствами, является актуальной задачей. Раневые покрытия ускоряют заживление раны, сокращают необходимость частых перевязок, могут применяться на всех стадиях заживления, за исключением сильно инфицированных ран с выраженным воспалением на I стадии раневого процесса [1, 2].

Основной целью настоящей работы явилось проведение исследований по выбору компонентов для формирования пленок-матриц раневых покрытий.

Экспериментальная часть

При выборе компонентов для получения пленок-матриц раневых покрытий, помимо физико-химических свойств, необходимо учитывать биологическую безвредность веществ. В качестве основообразующих компонентов пленок-матриц нами рассматривались альгинат натрия и желатин, пластификаторами являлись глицерин и поливинилпирролидон (ПВП). Изучаемые составы приведены в таблице 1.

Таблица 1

КОМПОЗИЦИИ КОМПОНЕНТОВ ПЛЕНОК-МАТРИЦ

№ модельного состава	Наименование и количество компонента, г				
	Альгинат натрия	Глицерин	Желатин	ПВП	Вода очищенная
1	1,0	5,0	-	-	до 100,0
2	1,0	10,0	-	-	
3	1,0	-	-	2,0	
4	1,0	-	2,0	1,0	
5	-	5,0	5,0	1,0	
6	-	-	5,0	2,0	

Пленки-матрицы получали методом «полива» в пластиковых чашках Петри путем получения растворов основообразующих веществ с пластификаторами. Адгезионные свойства пленок-матриц оценивали путем снятия их с подложек с помощью скальпеля. В результате установлено, что модельные составы № 2, № 4 и № 5 являются наиболее прочными и легко отделяются от подложек без разрывов, трещин и царапин. Далее для выбранных композиций определяли фармако-технологические характеристики: эластичность, время деградации и паропроницаемость [3]. Эластичность пленок определяли путем их растяжения. Пленку с двух концов закрепляли между двумя предметными стеклами, закрепленными на миллиметровой линейке, на стекла сверху помещали гири массой 20 г. Замеряли начальную расчетную длину образца пленки. Затем медленно передвигали предметные стекла в противоположные стороны, после чего фиксировали длину пленки на момент разрыва. Время деградации пленок определяли путем погружения образцов в емкость с водой очищенной. Время деградации фиксировалось с момента, когда пленку невозможно было извлечь из

стакана в целом виде. Для оценки паропроницаемости образцы герметично закрепляли в емкостях с водой очищенной, взвешивали конструкции на аналитических весах, повторное взвешивание проводили через 24 часа. Результаты проведенного эксперимента приведены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, наименее эластичными являются пленки-матрицы композиционного состава № 2. Максимум эластичности приходится на состав № 5. Это обусловлено, на наш взгляд, более высоким содержанием желатина.

Таблица 2

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛЕНОК-МАТРИЦ

№ модельного состава	Наименование исследуемого показателя		
	Эластичность, %	Время деградации, ч	Паропроницаемость, г / м^2 · сут
2	58	38	298
4	60	40	216
5	65	42	198

Время деградации пленок-матриц в среднем составляет 40 часов. Введение в их состав ПВП способствует увеличению времени деградации, что может быть использовано в получении пролонгированных форм пленочных раневых покрытий. Значение pH водных растворов пленок-матриц близко к нейтральному. Наилучшим значением паропроницаемости характеризуется пленочный состав № 2. По мере увеличения содержания желатина и введение в композиционные массы ПВП паропроницаемость снижается. Этот факт негативно может сказаться на репарационных процессах в ране.

Выводы

В результате предварительных исследований по получению пленочных матриц для разработки раневых покрытий установлено, что введения в состав пленочных масс желатина повышает их эластичность, но негативно сказывается на паропроницаемости. Время растворения пленочных матриц находится в пределах 40 ч, значение pH раствора пленочных матриц близко к нейтральному. В дальнейшем в данные составы планируется введение антисептиков, анестетиков и веществ, способствующих заживлению ран, проведение биофармацевтических, технологических и фармакологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прокопчук Н.Р., Меламед В.Д., Прищепенко Д.В. Инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана. Труды БГТУ, 2017; 2 (11): 15-22.

2. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Соловьева Н.С. и др. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. Новости хирургии, 2015; 23 (5): 552-558.

3. Попадюк О.Я., Малышевская О.С., Ропяк Л.Я. Исследования лечебных и физико-механических свойств наносодержащих биополимерных пленок. Новости хирургии, 2019; 27 (1): 16-25.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF MATRIX FILMS FOR WOUND COATINGS

Sabanova L.T., 5th year student; Kozonova Z.G., 2nd year student
North Ossetian state University named after Kosta Levanovich Khetagurov;
44-46, Vatutina str, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

In the course of preliminary work on obtaining film matrices for the development of wound coatings, it was found that the introduction of gelatin into the composition of the film masses increases their strength, the dissolution time of the film matrices is within 40 h, the pH value of the film matrix solution is close to neutral.

Keywords: *wound treatment, wound coatings, gelatin, sodium alginate.*

REFERENCES

1. Prokopchuk N.R., Melamed V.D., Prishchepenko D.V. Innovatsionnye ranevye pokrytiya s nanovoloknami khitozana. Trudy BGTU, 2017; 2 (11): 15-22. (in Russian).

2. Vinnik Yu.S., Markelova N.M., Solov'eva N.S. et al. Sovremennye ranevye pokrytiya v lechenii gnoinykh ran. Novosti khirurgii, 2015; 23 (5): 552-558. (in Russian).

3. Popadyuk O.Ya., Malyshevskaya O.S., Ropyak L.Ya. Issledovaniya lechebnykh i fiziko-mekhanicheskikh svoistv nanosoderzhashchikh biopolimernykh plenok. Novosti khirurgii, 2019; 27 (1): 16-25. (in Russian).

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ СТЕВИИ МЕДОВОЙ И КОРИЦЫ В НАУЧНОЙ МЕДИЦИНЕ

Сокова Ю.В., студ. 3 курса

Руководитель: **Дудецкая Н.А.**, канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** dmitrieva.yuliya@pharminnotech.com

Предложен обзор научных исследований на предмет использования сырья листьев стевии медовой и коры корицы китайской в медицине.

Ключевые слова: *стевия, стевиозид, корица, натуральные подсластители, корригенты вкуса.*

Изучение эффективных безопасных натуральных подсластителей и корригентов вкуса является актуальной задачей для современной фармации. Перспективными видами для научных исследований по предложенному направлению являются стевия медовая (*Stevia rebaudiana* B.) и корица (*Cinnamomum verum* J.Presl). Аптечный ассортимент, содержащий стевию ограничен биологически активными добавками, выполняющими роль сахарозаменителя и применяемые для снижения веса. Коричное масло из листьев и коры корицы цейлонской можно встретить в косметических средствах.

Целью работы является изучение и анализ существующих исследовательских работ по выбранной теме.

Вид *Stevia rebaudiana* (стевия медовая или Ребо) относится к семейству *Asteraceae*, представлена кустарничком высотой до 65 см. Листья цельные, сидячие, простые, супротивные без прилистников с гладкой, матовой поверхностью, верхняя сторона имеет слабое опушение [1]. Заготовку сырья проводят в период цветения. Культивируется стевия в Японии, США, Израиле, Корее, а в последнее время в РФ, Молдове и на Украине. Местное население Парагвая обычно употребляет стевию в виде мелко нарезанного (как табак) или растертого в порошок сухого листа. Как лекарственное средство листья стевии зарегистрированы только в Республике Молдова с 1996 г. [1, 2].

Листья стевии богаты терпенами, витаминами, минеральными солями и флавоноидами. В 1931 году был открыт описан гликозид – стевиозид, основной вторичный метаболит листьев стевии в количестве 6-18%. Обнаружены и другие дитерпеновые гликозиды – стевиолбиозид, ребаудиозид A-E, дулькозид A [1, 2].

Согласно литературным данным экстракт листьев стевии обладает антимикробными, антиоксидантными и адаптогенными свойствами [3].

Стевиозид обладает антимикробной активностью в отношении различных штаммов бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Bacillus subtilis*, *Escherichiacoli* и грибковых штаммов, такие как *Sclerotinia minor* и *Curvularia lunata* [4].

Stevia rebaudiana можно использовать как противокариозное средство против *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus*. Клинические исследования показали, что 0,5% стевии ополаскиватель для рта не является ацидогенным, может снизить pH слюны и улучшить буферную способность. Противокариозная активность 0,5% стевии для полоскания рта значительно выше, чем 0,12% хлоргексидина [4].

В 2017 году канадские ученные обнаружили, что регулярное употребление стевиол-гликозидов улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, стимулируя секрецию инсулина in vitro и in vivo. Опыты на лабораторных мышах показали, что стевиол-гликозиды обостряют восприятие горького и сладкого вкуса; усиливают индуцируемую глюкозой секрецию инсулина TRMP5-зависимым образом. Результаты исследования объяснили механизм действия стевиозида на молекулярном уровне и назвали TRPM5 потенциальной фармакологической мишенью для разработки новых препаратов в профилактике и лечении сахарного диабета 2 типа [5].

В РФ стевиолгликозид (Е960) разрешён в качестве подсластителя в безалкогольные напитки, хлебобулочные и кондитерские изделия в количестве согласно ТИ (п. 3.15.6. СанПиН 2.3.2.1293-03); для розничной продажи (п. 2.21 СанПиН 2.3.2.1293-03) [6].

Вид *Cinnamomum zeylanicum* (коричное дерево цейлонское, коричник цейлонский) называется истинной корицей и относится к семейству *Lauraceae* (Лавровые). Корица является вечнозеленым тропическим растением, в высоту достигает около 9-15 метров. Заготовка корицы включает в себя сдирание внешней коры дерева, после высыхания внутренней образуются «перья» корицы. На рынке представлены цельные «перья» (палочки корицы), либо в виде молотого порошка [7]. Основными компонентами эфирных масел из коры корицы цейлонской являются транс-циннамальдегид, эвгенол и линалоол составляющие 82,5% от общего состава. Эфирные масла, полученные из коры, листьев и корней коры, значительно различаются по химическому составу, а значит могут различаться по своим фармакологическим эффектам [8].

Имеющиеся данные in vitro и in vivo свидетельствуют о том, что коричник обладает антипаразитарными и антиоксидантными свойствами. Снижает уровень глюкозы в крови, холестерина в сыворотке крови и артериального давления [9].

Этанольный экстракт коры CZ показал значительную антибактериальную активность против *S. aureus* в дозе 10 мг/мл, в то время как против *E. coli* не было. ДНК, выделенная из обработанных экстрактом раковых клеток, показала картину фрагментации, характерную для апоптоза [10].

Выводы

Выделение индивидуальных БАВ и их очищенных комплексов из стевии медовой и корицы китайской, определение их фармакологической активности и безопасности, а также создание фармакопейных статей на данные виды лекарственного растительного сырья, является целесообразной задачей для современных фармацевтических изысканий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенова Н.А. Стевия – растение XXI века. СПб: Диля, 2010. 160 с.

2. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Под. ред. Яковлева Г.П. СПб: СпецЛит, 2013; 771.

3. Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф. Макро- и микроморфологические особенности листьев стевии Ребо *Stevia rebaudiana* Bertoni при интродукции в Среднем Поволжье. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация, 2017; (26):137-144.

4. Dhanish J., Junia G. Remedial Potentials of Sweet Leaf: A Review on *Stevia rebaudiana*. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., January – February 201954(1); 91-95. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Dhanish_Joseph/ publication/330651479_2019_Remedial_Potentials_of_Sweet_Leaf_A_Review_on_Stevia_rebaudiana/links/5c4c169c458515a4c7413c47/2019-Remedial-Potentials-of-Sweet-Leaf-A-Review-on-Stevia-rebaudiana.pdf. [Дата обращения – 25.02.2020].

5. Philippaert K. Steviol glycosides enhance pancreatic beta-cell function and taste sensation by potentiation of TRPM5 channel activity. Nature Communications, 2017; 8: 14-33.

6. Стевиогликозид. Available at: http://saharmag.com/fix/sweeteners/ steviolglikozid. [Дата обращения – 20.02.2020]

7. Виноградов Б., Виноградова Н., Голан Л. Ароматерапия. Учебный курс. Fultus Books, Lulu, 2006; 327-328.

8. Shen, Q., Chen, Florida, and Luo, JB "Comparative studies of the chemical components of cinnamon Romulus essential oil and cinnamon bark GC-MS", Journal of Chinese medicinal materials, 2002; 25 (4): 257-258.

9. Ullah N., Khan M., Khan T., Ahmad W. Bioactive traditional plant *Cinnamomum zeylanicum* successfully combat against nephrotoxic effects of aminoglycosides. Bangladesh J Pharmacol 2013; 8: 15-21.

10. Husaina I., Ahmad R., Chandra A., Raza S., Shuklab Y., Mahdi F., Phytochemical characterization and biological activity evaluation of ethanolic extract of Cinnamomum zeylanicum. Journal of Ethnopharmacology, 2018; 219: 110-116.

11. Rychlik M. Quantification of Free Coumarin and Its Liberation from Glucosylated Precursors by Stable Isotope Dilution Assays Based on Liquid Chromatography−Tandem Mass Spectrometric Detection. J. Agric. Food Chem., 2008; 56(3): 796-801.

SUMMARY

PERSPECTIVES FOR THE STUDY OF STEVIA HONEY AND CINNAMON IN SCIENTIFIC MEDICINE

Sokova Yu. V., 3rd year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

A review of scientific research on the use of raw materials of honey stevia leaves and Chinese cinnamon bark in medicine is offered.

Keywords*: stevia, stevioside, cinnamon, physical and chemical properties, natural sweeteners*.

REFERENCES

1. Semenova H.A. Steviya – rastenie XXI veka. SPb: Dilya, 2010: 160. (in Russian).

2. Farmakognoziya. Lekarstvennoe syr'e rastitel'nogo i zhivotnogo proiskhozhdeniya. Pod.red. YAkovleva G.P. SPb: SpecLit, 2013: 771. (in Russian).

3. Kurdyukov E.E., Semenova E.F. Makro- i mikromorfologicheskie osobennosti list'ev stevii Rebo Stevia rebaudiana Bertoni pri introdukcii v Srednem Povolzh'e. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina. Farmaciya, 2017; 26: 137-144. (in Russian).

4. Dhanish J., Junia G. Remedial Potentials of Sweet Leaf: A Review on Stevia rebaudiana. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., January – February 2019; 54(1): 91-95.

5. Philippaert K. Steviol glycosides enhance pancreatic beta-cell function and taste sensation by potentiation of TRPM5 channel activity. Nature Communications. 2017; 8: 14-33.

6. Stevioglikozid. Available at: http://saharmag.com/fix/sweeteners/ steviolglikozid. [Accessed – 20.02.2020]

7. Vinogradov B., Vinogradova N., Golan L. Aromaterapiya. Uchebnyj kurs. Fultus Books, Lulu, 2006; 327-328. (in Russian).

8. Shen, Q., Chen, Florida, and Luo, JB "Comparative studies of the chemical components of cinnamon Romulus essential oil and cinnamon bark GC-MS", Journal of Chinese medicinal materials, 2002; 25 (4). 257-258.

9. Ullah N., Khan M., Khan T., Ahmad W. Bioactive traditional plant Cinnamomum zeylanicum successfully combat against nephrotoxic effects of aminoglycosides. Bangladesh J Pharmacol., 2013; 8: 15-21.

10. Husaina I., Ahmad R., Chandra A., Raza S., Shuklab Y., Mahdi F., Phytochemical characterization and biological activity evaluation of ethanolic extract of Cinnamomum zeylanicum. Journal of Ethnopharmacology, 2018; 219: 110-116.

11. Rychlik M. Quantification of Free Coumarin and Its Liberation from Glucosylated Precursors by Stable Isotope Dilution Assays Based on Liquid Chromatography−Tandem Mass Spectrometric Detection. J. Agric. Food Chem., 2008; 56 (3): 796-801.

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЕРБЕЙНИКА ОБЫКНОВЕННОГО В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Соколова Е.Д., студ. 4 курса

Руководитель: **Ароян М.В.,** ассистент кафедры ПТЛП

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** sokolova.ekaterina@pharminnotech.com

Был проведен качественный анализ некоторых групп веществ растительного сырья – вербейника обыкновенного. Также были определены числовые показатели растительного сырья.

Ключевые слова: *вербейник обыкновенный, дубильные вещества, качественный анализ.*

В настоящее время лекарственные средства на основе растительного сырья приобретают все большую популярность благодаря безопасности и разнообразному химическому составу, отвечающему за широкий спектр фармакологической активности.

Перспективным объектом является вербейник обыкновенный – многолетнее травянистое растение, которое встречается в лесах, на лугах, рядом с болотами, по берегам водоёмов. Вид распространён в Евразии (за исключением Арктики) и Северной Африке; один из двух видов вербейника, распространённых в европейской части России [1].

Химический состав растения очень богат. В нем содержатся: кремниевая и фенолкарбоновая кислоты, смолистые вещества и горечь, сапонины, флавоноиды и рутин. Кроме того, в листьях растения в больших количествах найдены витамин С и дубильные вещества [3].

Благодаря своему богатому химическому составу, растение нашло свое применение в народной медицине: настой принимают внутрь при лечении гастрита и диареи, а также для общего укрепления организма, наружно в виде компрессов используют при ушибах ранах и артрите. Хорошо справляется растение с бактериями и воспалительными процессами, оказывает вяжущее, обезболивающее, кровоостанавливающее действием и обладает противосудорожным эффектом. Также растение используется при лечении цинги и в косметологии.

Подобное применение, в большинстве своем, обусловлено наличием дубильных веществ, которые представляют собой группу разнообразных и сложных по составу растворимых в воде органических соединений ароматического ряда, содержащих гидроксильные радикалы фенольного характера.

Дубильные вещества обладают вяжущими и кровоостанавливающими свойствами. При взаимодействии с белками, вызывают их частичное свертывание, и создают водонепроницаемую защитную альбуминатную пленку, на чем основано их бактерицидное и противовоспалительное действие на слизистых оболочках и раневых поверхностях. Дубильные вещества являются эффективным противоядием при отравлении кофеином, никотином, морфином, кокаином, ртутью, солями свинца, медью, радионуклидами. Они способны предотвратить развитие белокровия, лучевой болезни и других последствий радиоактивного поражения [2].

Экспериментальная часть

Объектом исследования служила трава вербейника обыкновенного. Качественный анализ и определение силовых показателей проводили согласно требованиям Государственной Фармакопеи XIV издания. Результаты исследования представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛАЖНОСТИ

Масса до высушивания, г	Масса после высушивания, г	Влажность, %
27,8	27,7	0,3597

В качестве экстрагентов при определении экстактивных веществ использовали спирт этиловый разных концентраций (70 %, 60 %, 50 %, 40 %) и вода очищенная.

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Экстрагент	Содержание экстрактивных веществ, %
Спирт этиловый 70 %	40,14
Спирт этиловый 60 %	40,14
Спирт этиловый 50 %	50,18
Спирт этиловый 40 %	64,23
Вода очищенная	48,17

По результатам исследования, наибольшее количество экстрактивных веществ извлекается спиртом этиловым 40 %.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

№	Реагент	Объем водной вытяжки, мл	Объем реагента, мл	Результат
1	Железо-аммонийные квасцы (р-р 1 %)	4 мл	3 мл	Раствор приобрёл темно-зеленое окрашивание
2	Ацетат свинца (р-р конц.)	3 мл	3 мл	Выпадение творожистого осадка, желто-оранжевое окрашивание раствора
3	Желатина р-р 1 % в натрия хлорида р-ре 10 %	3 мл	3 мл	Помутнение раствора

По результатам качественных реакций дубильные вещества присутствуют в исследуемом растительном сырье и представлены преимущественно конденсированными дубильными веществами, что следует из результатов качественно реакции № 1.

Выводы

Был проведен анализ растительного сырья и определены некоторые числовые показатели и подтверждено наличие дубильных веществ в траве вербейника обыкновенного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков В.С., Губанов И.А. Популярный атлас-определитель. Дикорастущие растения. Москва: Дрофа, 2008: 307 с.

Электронные ресурсы:

2. Влияние дубильных веществ на организм. Доступно на: https://organicfact.ru/dubilnye-veshhestva/#i [Дата обращения – 27.02.2020].

3. Вербейник обыкновенный, польза и применение. Доступно на: https://on-line-wellness.com/raznoe/verbeynik-i-ego-pol-za-dlya-zdorov-ya.html#i-16 [Дата обращения – 27.02.2020].

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE MEDICINAL FORM BASED ON YELLOW LOOSESTRIFE

Sokolova E.D., 4th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

A qualitative analysis of the composition of plant raw materials – yellow loosestrife was carried out, in particular, a qualitative analysis was carried out for tannins. A commodity analysis of plant raw materials was also carried out.

Keywords: *yellow loosestrife, tannins, qualitative analysis, commodity analysis.*

REFERENCES

1. Novikov V. S., Gubanov I. A.'s Popular Atlas of the determinant. Wild plant. Moscow: Drofa, 2008: 307 p.

Electronic resource:

2. The effect of tannins on the body. Available at: https://organicfact.ru/dubilnye-veshhestva/#i [Accessed 27.02.2020].

3. Loosestrife, common use and application. Available at: https://on-line-wellness.com/raznoe/verbeynik-i-ego-pol-za-dlya-zdorov-ya.html#i-16 [Accessed 27.02.2020].

ХИМИМЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ТРАВЫ И КОРНЕЙ САБЕЛЬНИКА БОЛОТНОГО (*COMARUM PALUSTRE*)

Стругар Й., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Повыдыш М.Н.**, д.б.н., канд. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** jovana.strugar12@gmail.com

Проведен анализ профилей полифенольных соединении травы и корней сабельника болотного (*Comarum palustre*) с использованием современных хроматографических методов, а также иоценка антимикробного и антиоксидантного действия экстрактов.

Ключевые слова: *полифенолы, хроматография, биологическая активность, трава и корни сабельника болотного.*

Растения, богатые полифенольными соединениями, обладают широким спектром биологической активности и вызывают особый интерес исследователей. Одной из актуальных задач является рассмотрение сабельника болотного в качестве источника полифенольных соединений как перспективных фармацевтических субстанций.

Comarum palustre L. –многолетнее травянистое растение из семейства розоцветных (*Rosaceae*). Во всех частях растения содержатся дубильные вещества, флавоноиды, в надземной части – витамин С, фенолкарбоновые кислоты, липиды [1,2]. В сабельнике болотном наиболее подробно изучалисьлишь некоторые фенольные соединения: дубильные вещества, флавоноиды.

В эксперименте экстракт корневища сабельника обладает гипотензивными, диуретическими, нефроп ротекторными,антиэкссудативными, гипогликемическими, анальгетическими, жаропонижающими свойствами, оказывает выраженное антиоксидантное действие [3,4,5]. Водный экстракт надземной части обладает антикоагулянтными противовоспалительными свойствами, отвар и настой надземной части проявляет антибатериальную активность.

Данные, полученные в ходе исследования, могут быть использованы для расширения спектра фармакологического применения травы и корней сабельника болотного и создания продуктов на основе полученных фармацевтических субстанций (введение в состав фитопрепаратов, БАД, продуктов фунционального питания).

Целью настоящего исследования являлось изучение полифенольного метаболома сабельника болотного и выявление вторичных метаболитов, обладающих антиоксидантным и антимикробным действием.

Экспериментальная часть

Сырьем для исследования служили заготовленные в летний период 2019 года в окрестностях питомника лекарственных растений (пос. Лемболово) и высушенные надземные и подземные части сабельника болотного.

50,0 г высушенного измельченного растительного сырья, проходящего сквозь сито с диаметром пор 0,5 см, экстрагировали трехкратно десятикратным объемом смеси вода-ацетон (7:3). Полученные извлечения объединяли, ацетон упаривали с использованием роторного испарителя при температуре не выше 40ºС. Полученное водное извлечение подвергали исчерпывающей последовательной жидкость-жидкостной экстракции дихлорметаном и этилацетатом. Дихлорметановую фракцию отбрасывали. Этилацетатную фракцию упаривали досуха, сухой остаток растворяли (суспендировали) водой. Полученные водную и этилацетатную фракции высушивали при температуре не выше 40ºС.

Из водной фракции с использованием роторного испарителя отгоняли остатки органического растворителя. Водную фракцию замораживали и лиофильно высушивали.

1. Условия ВЭЖХ анализа

Параметры ВЭЖХ анализа: Supelcosil колонка LC-18,25cm,4,6mm,5μm при температуре 40 градусов, скорость потока 1ml/min.

Таблица 1

ОБЪЕМ АЦЕТОНИТРИЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ

Время	Объем ацето-нитрила
0,01	5%
5,0	5%
45,75	100%
50	100%
60,00	5%
65	5%

2. Исследование антимикробной активности.

Исследование антимикробной активности проводили методом радиальной диффузии в агарозном геле. В качестве тестовых организмов использовали *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus*.

Эксперимент 1.

Стоковый раствор из высушенных извлечений готовили с водой очищенной в концентрации 20 мг/мл. Из стокового раствора готовили серию двухкратных разведений. В чашки Петри диаметром 90 мм высеивали микроорганизмы в концентрации 4*106. В лунку диаметром 3 мм вносили по 5 мкл анализируемого образца (100 мкг/лунка, 50 мкг/лунка, 25 мкг/лунка, 12,5 мкг/лунка, 6,25 мкг/лунка)., инкубировали в термостате 3 часа при температуре 37 °С. Затем чашки заливали 6% ТГС и инкубировали 18 часов при температуре 37 °С. В качестве положительного контроля использовали стрептомицин и ампициллин в концентрации 10 мкг/100 мкл, в качестве отрицательного контроля – воду.

Эксперимент 2.

Использовали те же самые извлечение, тестовые организмы и стоковый раствор исследуемых образцов. В *лунки диаметром 6 мм вносили по 40 мкл* разведенных образцов (*800 мкг/лунка, 400 мкг/лунка, 200 мкг/лунка, 100 мкг/лунка*).

Эксперимент 3.

Антимикробную активность полученных экстрактов исследовали методом диффузии в агар [6,7] в отношении культуры тест-микроорганизма *Staphylococcus aureus* из коллекции культур кафедры микробиологии СПХФУ.В стеклянные чашки Петри диаметром 90 мм, установленные на столе со строго горизонтальной поверхностью, заливали по 20 мл расплавленной и охлажденной до температуры (49±1)ºС плотной питательной среды МПА. Далее вносили 0,1 мл подготовленной взвеси клеток тест-культуры с концентрацией $2 \cdot 10^6$кл/мл и тщательно перемешивали для равномерного распределения тест-микроорганизма. После застывания среды в толще питательного агара с помощью стерильного сверла вырезали лунки диаметром 6 мм. В лунки вносили равные объемы испытуемых образцов и препаратов сравнения. Посевы бактерий инкубировали при температуре 36±1 ºС в течение 18-24 ч. Диаметры зон угнетения роста тест-микроорганизмов измеряли с точностью до 0,1 мм.

Интерпретацию результатов проводили по следующим критериям: отсутствие зоны задержки роста – испытуемая культура не чувствительна к данному препарату; диаметр зоны задержки роста менее 8 мм – низкая чувствительность; диаметр зоны задержки роста 8–10 мм – умеренная чувствительность; диаметр зоны задержки роста более 10 мм – высокая чувствительность испытуемой культуры к данной концентрации испытуемого образца.

В качестве препарата сравнения использовали хлоргексидина биглюконат.

Результаты

1. Анализ химического состава экстрактов.

Проведённый анализ показал, что водный и этилацетатный экстракты корней и травы сабельника болотного в целом имеют сходный химический состав(рис.1,2). Предварительно было идентифицированные эпикатехин, эпигаллокатехин-3-О-галлат, эллаговая кислота, фенольные кислоты, и флавоны. В водном и этилацетатном экстратах корней и трави сабельитка болотного основными веществами являются танины.

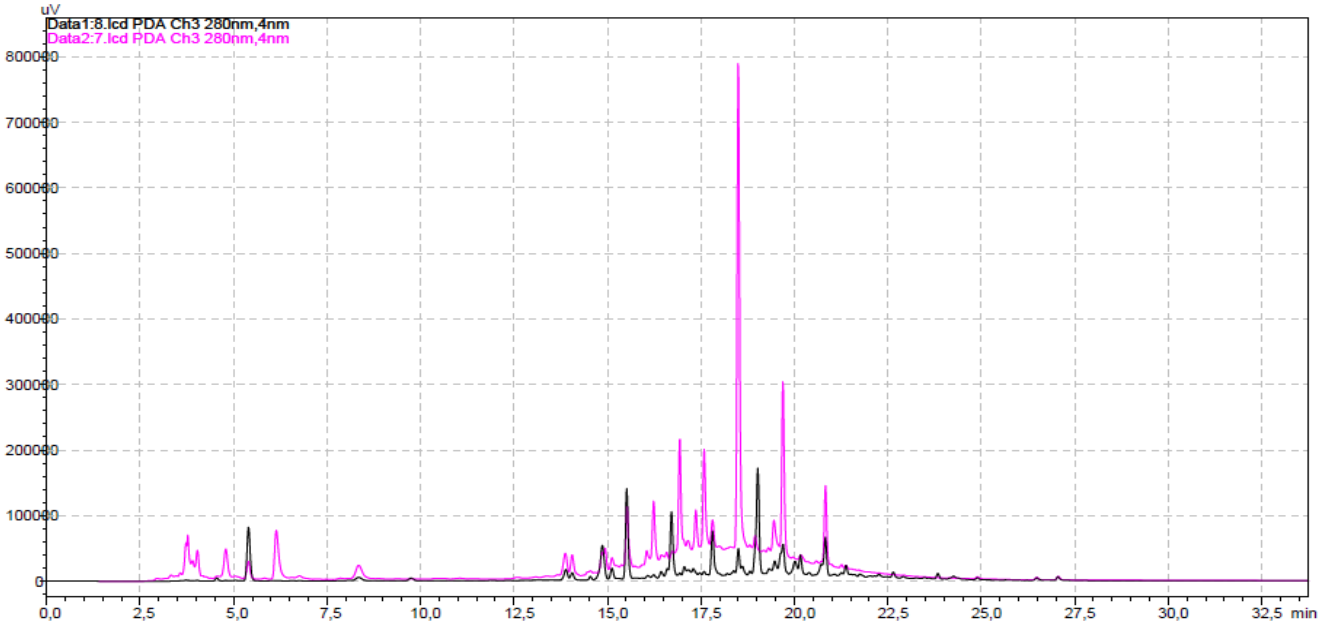


Рис. 1.Трава сабельника болотного, сравнение хроматограммэтилацетатного и водного экстрактов, длина волны 280nm

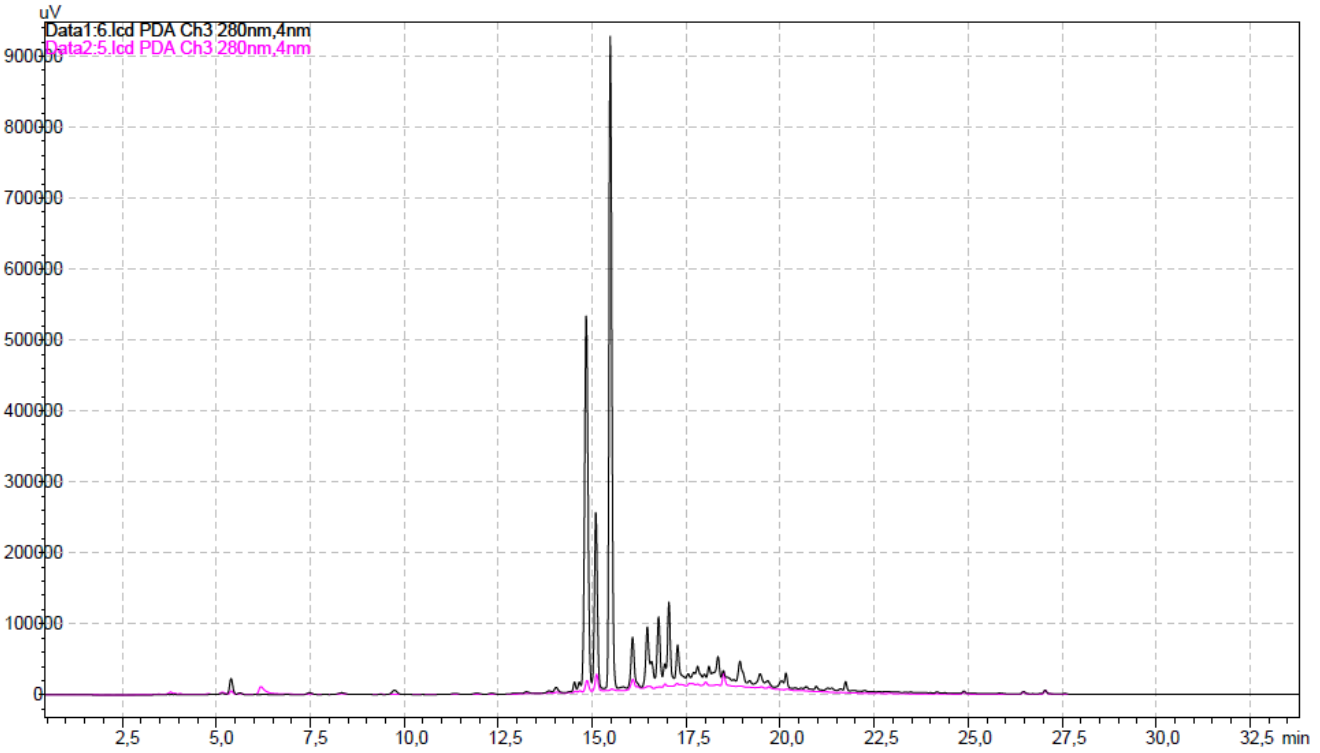


Рис. 2. Корни сабельника болотного, сравнение хроматограмм э/а и водного экстрактов, длина волны 280nm

2. Оценка антимикробной активности экстрактов.

Предварительный микробиологический анализ водных экстрактов корней и травы сабельника болотного позволил выявить антимикробную активность против *E. coli* и *L. monocytogenes* у водной фракции корней сабельника болотного и не выявил антимикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus*.

В результате эксперимента антимикробную активность в больших концентрациях против *E. coli* показали этилацетатное извлечение из гравилата речного и водное извлечение из сабельника болотного (1-2 лунки). Против *L. monocytogenes*выявлена активность водного и этилацетатного извлечений из гравилата речного, водного извлечения корней сабельника болотного в больших разведениях (1-2 лунки).

Выводы

Результаты ВЭЖХ анализа сухих экстрактов травы и корней сабельника болотного предварительнопоказали наличие танинов и веществ флавоноидного характера которые могут быть интересными с фитохимической точки зрения. В дальнейшем необходимо провести разделение индивидуальных соединений с целю поиска новых лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Somme Laurent, Mayer C., Jacquemart A. Multilevel spatial structure impacts on the pollination services of *Comarum palustre (Rosaceae)*. PLoS One 9.6, 2014.

2. Kashchenko N.I., Chirikova N.K., Olennikov D.N. Agrimoniin, an active ellagitannin from *Comarum palustre* herb with anti-α-glucosidase and antidiabetic potential in streptozotocin-induced diabetic rats. Molecules 22.1, 2017: 73.

3. Бикмулина Г.А., Попова Н.А. Исследование фармакотерапевтической эффективности сухого экстракта сабельника болотного при постишемической нефропатии у белых крыс. Acta Biomedica Scientifica, 2008; 3.

4. Попова Н.А. Фармакотерапевтическая эффективность сухого экстракта сабельника болотного при экспериментальных нефропатиях. Автореф. дисс… канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2007: 22.

5. Ферубко Е.В. Исследование фармакологических свойств сабельника болотного экстракта сухого: Автореф. дисс. канд. мед. наук.» *Автореф. дисс...* к. м. н., 2009.

6. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIII издание. Т. 1. М.: ФЭМБ, 2015: 1470 с.

7. Balouiri M., Sadiki M., Koraichi S.I. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: a review. J. Pharm. Anal., 2016; 6(2):71–79.

SUMMARY

CHEMICAL COMPOUNDS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF EXTRACTS FROM HERB AND ROOTS OF MARSH CINQUEFOIL (COMARUM PALUSTRE)

Strugar Y., 1st year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The analysis of profiles of polyphenolic compounds of grass and roots of the marsh cinquefoil (*Comarum palustre*) was conducted, using modern chromatographic methods, as well as the evaluation of the antimicrobial and antioxidant effects of the extracts.

Keywords: *polyphenols, chromatography, biological activity, grass and roots of marsh cinquefoil.*

REFERENCES

1. Somme Laurent, Mayer C., Jacquemart A. Multilevel spatial structure impacts on the pollination services of *Comarum palustre (Rosaceae).* PLoS One 9.6, 2014.

2. Kashchenko N.I., Chirikova N.K., Olennikov D.N. Agrimoniin, an active ellagitannin from *Comarum palustre* herb with anti-α-glucosidase and antidiabetic potential in streptozotocin-induced diabetic rats. Molecules 22.1, 2017: 73.

3. Bikumulina G.A., Popova N.A. Isledovanie farmakoterapevticheskoy efektivnosti suhogo ekstrakta sabelnika bolotnogo pri postishemitscheskoy nefropatii u belih kris. Acta Biomedica Scientifica, 2008; 3. (in Russian).

4. Popova N.A. Farmakoterapevticheskaya efektivnost suhogo ekstrakta sabelnika bolotnogo pri eksperimentalnih nefropatiyah. Avtoref. Diss…kand. med. nauk.-Ulan-Ude, 2007:22. (in Russian).

5. Ferbuko E.V. Isledovanie farmakologicheskih svoystv sabelnika bolotnogo ekstrakta suhogo: Avtoref. diss. kand. med. nauk." Avtoref. diss…k.m.n ,2009. (in Russian).

6. Gosudarstvenaya farmakopoeya Rosiyskoy Federacii. – XIII izdanie. – T.1. – M.: FEMB, 2015: 1470. (in Russian).

7. Balouiri M., Sadiki M., Koraichi S.I. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: a review. J. Pharm. Anal., 2016; 6(2):71–79.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ АРИСТОЛОХИЕВЫХ КИСЛОТ В ЭКСТРАКТАХ ИЗ ТРАВЫ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО

Суина И.О., ассистент кафедры фармацевтической химии,
Базанова Е.С., студ. 4 курса; Топоркова В.И., студ. 4 курса
Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, начальник ИЛ(ЦККЛС)
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Suina.irina@pharminnotech.com

Методом ВЭТСХ в экстрактах, полученных из сырья травы кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematitis* L.), было установлено наличие токсичных аристолохиевых кислот.

Ключевые слова: *кирказон ломоносовидный, экстракты, высокоэффективная тонкослойная хроматография, аристолохиевые кислоты.*

Растительные экстракты всегда находили применение, как в качестве самостоятельных средств, так и в качестве полупродуктов для получения различных лекарственных форм. Современные технологии позволили усовершенствовать способы получения экстрактов, при которых извлекается наибольшее количество биологически активных веществ (БАВ) [1, 2]. Так как экстракты содержат большое (суммарное) количество БАВ и достаточно просты в получении они являются оптимальной формой для фитохимического анализа, а также предварительной оценки фармакологической активности растительного сырья. Именно поэтому для изучения фармакологических и токсикометрических показателей кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematitis* L.) были получены сухие экстракты. Однако так как сырьё кирказона содержит токсичные агенты [3], то одним из этапов работы стало определение наличия в экстрактах аристолохиевых кислот.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовались сухие экстракты, полученные методом перколяции [4] из очищенной (экстрагент – спирт этиловый 50% и 70% (EO50 и EO70) и неочищенной (экстрагент – этанол 70% (NE70) травы кирказона ломоносовидного. Также исследовали этилацетатный экстракт (EAE), полученный из неочищенного сырья кирказона ломоносовидного. Трава кирказона ломоносовидного была заготовлена летом 2018 года, в городе Новый Оскол, Белгородской области. Сырьё высушено методом воздушно-теневой сушки. Соотношение сырья и экстрагента во всех случаях было 1:12.

Полученные экстракты исследовали на наличие аристолохиевых кислот с использованием набора для ВЭТСХ CAMAG с УФ-кабинетом (горизонтальная ВЭТСХ камера, полуавтоматический аппликатор Linomat 5, спектроденситометр CAMAG Scanner 3, программное обеспечение CAMAG HPTLC visionCATS). Предварительный анализ проводили методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии в системе растворителей рекомендованной Европейской Фармакопеей [5]: муравьиная кислота – вода – этилацетат – толуол (3:3:30:60). В качестве стандартного образца (SOAA) использовалась смесь аристолохиевых кислот I и II (С = 0,35мг/мл). Все экстракты наносились на пластинку в двух концентрациях – 5µlи 15µl, стандартный образец – 10µl и 20µl. Идентификацию веществ на хроматограммах проводили путём сравнения окраски, формы, цвета и факторов удерживания (Rf) пятен со стандартными образцами в видимом свете и при их флуоресценции в фильтрованном УФ-свете (254 нм).

По результатам ВЭТСХ во всех четырех экстрактах было обнаружено пятно, совпадающее с пятном стандартного образца смеси аристолохиевых кислот. Значения Rf данных пятен совпадали с Rf стандартного образца (Rf=0,54) (рис.1).

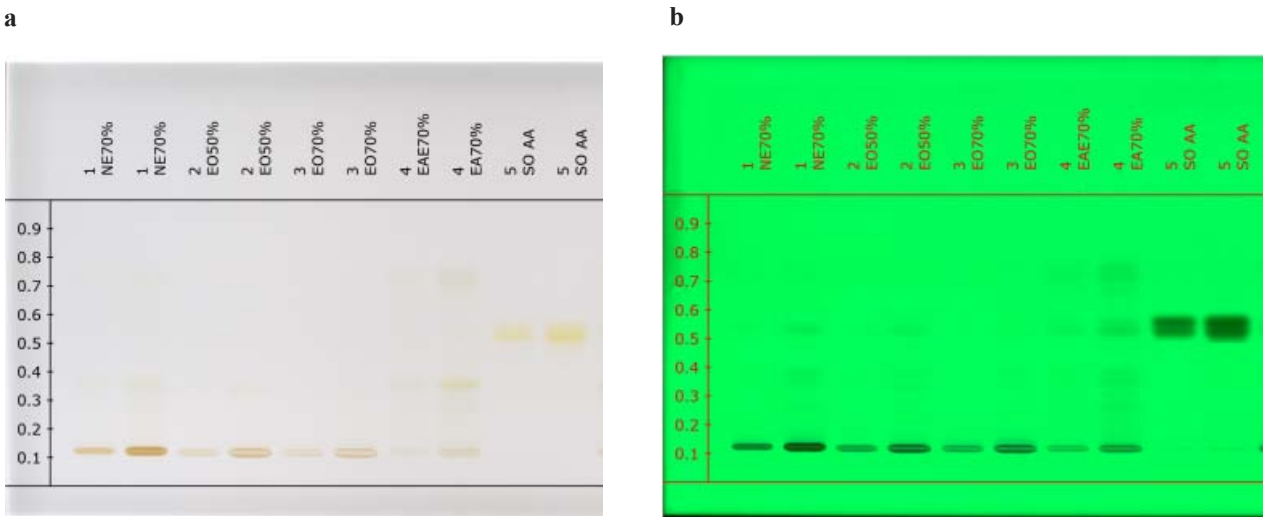


Рис. 1. Хроматограммы экстрактов из травы кирказона:**a** – видимый свет, **b** – УФ-свет (λ = 254 нм)

Выводы

Во всех четырех экстрактах были обнаружены аристолохиевые кислоты. Однако в сухих экстрактах содержание токсичных агентов меньше, чем в этиацетатном экстракте. После установления количественного содержания аристолохиевых кислот в экстрактах можно будет рассматривать практические аспекты применения травы кирказона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова О.М., Романцова Н.А., Лихота Т.Т. и др. Разработка технологии и анализа стоматологического спрея на основе экстракта шалфея лекарственного. Научные труды 10 международного конгресса «Здоровье и образование в 21 веке» «Инновационные технологии в биологии и медицине». М.: 2009; 716–718.

2. Шаталова Т.А., Айрапетова А.Ю., Мичник Л.А. и др. Разработка технологии и анализ экстракта листьев кизила жидкого. Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2012; 14(5): 768-770.

3. Li W., Chan C.K., Liu Yu.et al. Aristolochic acids as persistent soil pollutants: Determination of risk for human exposure and nephropathy from plant uptake. Journal of agricultural and food chemistry, 2018; 66(43):11468-11476. DOI: 10.1021/acs.jafk.8b04770.

4. Чуешов В.И., Чернов Л.М., Хохлова Л.М. и др. Промышленнаятехнологиялекарств. Харьков: МТК – Книга, НФаУ, 2002: 716.

5. European Pharmacopoeia. 9-th ed. Strasbourg: EDQM Council of Europe, 2017:3286.

SUMMARY

IDENTIFICATION ARISTOLOCHIC ACIDS IN THE EXTRACTS OF ARISTOLOCHIA CLEMATITIS L. HERB

Suina I.O., assistant of the Department of pharmaceutical chemistry,
Bazanova E.S., 4th year student; Toporkova V.I., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Thepresence of toxic aristolochic acids was determined in the extracts obtained from the raw materials of the *Aristolochiaclematitis* L. herb by the HPTLC method.

Keywords: *Aristolochia clematitis*, *extracts, high-performance thin-layer chromatography, aristolochic acids.*

REFERENCES

1. Markova O.M., Romancova N.A. Lichota T.T. Razrabotkatekhnologiiianalizastomatologicheskogospreyanaosnoveekstraktashalfeyalekarstvennogo. Nauchnye trudy 10 mezhdunarodnogo kongressa «Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke» «Innovacionnye tekhnologii v biologiii medicine». M.: 2009; 716–718. (in Russian).

2. Shatalova T.A., Ajrapetova A.Yu., Michnik L.A. i dr. Razrabotka tekhnologii i analiz ekstrakta list'ev kizila zhidkogo. Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk, 2012; 14(5): 768-770. (in Russian).

3. Li W., Chan C.K., Liu Yu.et al. Aristolochic acids as persistent soil pollutants: Determination of risk for human exposure and nephropathy from plant uptake. Journal of agricultural and food chemistry, 2018; 66(43): 11468-11476. DOI: 10.1021/acs.jafk.8b04770.

4. Chueshov V.I., Chernov L.M., Hohlova L.M. i dr. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv. Har'kov: MTK – Kniga, NFaU, 2002: 716. (in Russian).

5. European Pharmacopoeia. 9-th ed. Strasbourg: EDQM Council of Europe, 2017:3286.

КУЛЬТУРА КЛЕТОК ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ КАК ИСТОЧНИК СТЕРОИДНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Томилова С.В., асп. 4 года обучения

Руководитель: **Носов А.М.,** докт. биол. наук, проф.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,

119234, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Российская Федерация

E-mail: lanatomilova@yandex.ru

Растения рода *Digitalis* (наперстянка) – это продуценты сердечных гликозидов, в которых обнаружены стероидные гликозиды и фенольные соединения. Среди наперстянок много редких и эндемичных видов, поэтому использование культуры клеток *in vitro* для получения биологически активных соединений весьма актуально. Были получены культуры клеток и тканей трех видов наперстянки – *Digitalis lanata* Ehrh., *D. grandiflora* Mill. и *D. ciliata* Trautv., и исследованы их биосинтетические характеристики. Показано, что в полученных культурах отсутствуют сердечные гликозиды, но найдены стероидные гликозиды фуростанолового ряда и фенилэтаноиды.

Ключевые слова: *культура клеток in vitro, стероидные гликозиды, Digitalis, Dioscorea deltoidea, Tribulus terrestris.*

Многие ценные лекарственные растения являются редкими и эндемичными, поэтому идет постоянный поиск альтернативных источников растительных биологически активных веществ. Культура клеток высших растений может считаться подобным источником для получения экологически чистого возобновляемого растительного сырья с высоким содержанием целевых соединений независимо от климатических и погодных условий.

Растения рода *Digitalis* (наперстянка) – продуценты сердечных гликозидов, но в них также обнаружены стероидные гликозиды и фенольные соединения (антрахиноны, фенилэтаноиды, флавоноиды) [1]. Поскольку среди наперстянок встречается много редких и эндемичных видов, использование культуры клеток *in vitro* для получения фармацевтически ценных веществ весьма актуально. Известны работы, в которых культуры клеток *Digitalis* spp. использовали в качестве потенциального источника сердечных гликозидов, но в большинстве случаев в ходе длительного культивирования количество этих соединений уменьшается или полностью исчезает. Применение способов активации их накопления (элиситация, стрессовые факторы и др.), как правило, малоэффективно и выход целевых веществ остается крайне низким [2]. Образование других ценных вторичных метаболитов наперстянки, таких как стероидные гликозиды, в культуре клеток *in vitro* практически не изучено.

Стероидные гликозиды – изопреноиды с широким спектром биологической активности (антиоксидантная, адаптогенная, антибактериальная и др.). В зависимости от структуры агликона, их разделяют на спиростаноловые и фуростаноловые, биологическая активность которых во многом имеет альтернативный характер. Известный пример стабильного синтеза и сверхпродукции стероидных гликозидов в культуре клеток *in vitro* – суспензионная культура *Dioscorea deltoidea* Wall. Отмечено, что во всех штаммах и линиях этой культуры, данные соединения, в отличие от интактного растения, представлены исключительно в фуростаноловой форме, которая положительно влияет на пролиферацию клеток [3]. Другой интересный пример синтеза стероидных гликозидов в клетках *in vitro* – суспензионная культура *Tribulus terrestris* L., где эти вещества обнаруживаются в течение двух лет культивирования и также только в фуростаноловой форме [4].

Целью данной работы было получение культур клеток и тканей трех видов наперстянок – *Digitalis lanata* Ehrh., *D. grandiflora* Mill. и *D. ciliata* Trautv., и исследование их биосинтетических характеристик в сравнении с культурами клеток *Dioscorea deltoidea* Wall. и *Tribulus terrestris* L.

Экспериментальная часть

Для получения культур клеток и тканей использовали асептические проростки, выращенные из семян *D. lanata*, *D. grandiflora* и *D. ciliata,* взятых из Ботанического сада МГУ имени М.В.Ломоносова. Культуры клеток получали с использованием стандартных подходов на среде Мурасиге-Скуга (MS), дополненной α-нафтилуксусной кислотой (α-НУК) и кинетином. В результате было установлено, что на данной питательной среде у *D. lanata* формировались только ризогенные культуры. Для *D. grandiflora,* наряду с ризогенезом, был отмечен каллусогенез с образованием как миксотрофных (зеленых), так и гетеротрофных (бело-желтых) каллусов. У *D. ciliata* формировались преимущественно миксотрофные каллусы. Суспензионные культуры клеток *D. grandiflora* и *D. ciliata* имели бело-желтый или желто-зеленый цвет соответственно, содержали агрегаты меристемоподобных клеток, также одиночные паренхимоподобные и удлиненные клетки.

Для фитохимического анализа биомассы клеток и тканей *in vitro* использовали ультраэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием (УЭЖХ ЭР МС). УЭЖХ ЭР МС-анализ показал отсутствие в детектируемых количествах во всех исследуемых культурах клеток и тканей *Digitalis* spp. сердечных гликозидов, – основных соединений наперстянок. В свою очередь, в анализируемых образцах было обнаружено как минимум 13 пиков соединений, 6 из которых представляли собой гликозиды фенилэтаноидов (основные структуры: дигицилизид А, дигицилизид В и максозид) и 7 – стероидные гликозиды фуростанолового ряда, имеющие в качестве агликонов гитогенин и тигогенин.

Большой спектр фуростаноловых гликозидов отмечен в ризогенной культуре *D. lanata*, что возможно связано с ее дифференцированным состоянием. В биомассе каллусных и суспензионных культур *D. grandiflora* и *D. ciliata* в основном найдены фенилэтаноиды, но также встречаются в меньшем количестве и стероидные гликозиды фуростанолового ряда.

Для сопоставления было проведено сравнение образования стероидных гликозидов в культурах клеток диоскореи *Dioscorea deltoidea* Wall., якорцев *Tribulus terrestris* L. и *Digitalis* spp. Подтверждено, что все культуры клеток содержат стероидные гликозиды исключительно в фуростаноловой форме, но конкретный состав соединений специфичен для каждого объекта. В клетках *in vitro* диоскореи в основном встречается четыре соединения, имеющих в качестве агликонов диосгенин и его 25-S изомер ямогенин. Для культур клеток якорцев и наперстянок характерен более широкий спектр соединений, агликонами которых, помимо диосгенина, являются гитогенин и тигогенин.

Выводы

1. В культурах клеток и тканей наперстянок основными соединениями являются фуростаноловые гликозиды и фенилэтаноиды, сердечные гликозиды в детектируемых количествах не обнаружены.

2. В дифференцированной ризогенной культуре *D. lanata* встречаются преимущественно фуростаноловые гликозиды, в отличие от недифференцированных каллусных и суспензионных культур клеток *D. grandiflora* и *D. ciliata,* где преобладают фенилэтаноиды.

3. Образование фуростаноловых гликозидов в культурах клеток и тканей высших растений (*Digitalis* spp., *Dioscorea deltoidea* Wall., *Tribulus terrestris* L.) может свидетельствовать о ценности этих соединений для данной биологической системы, возможно благодаря наличию у них свойств, способствующих пролиферации клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке Мегагранта Правительства Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2019-1882) на базе «Научно-производственного биотехнологического комплекса для проведения работ по изучению, сохранению и практическому применению культивируемых клеток и органов высших растений и микроводорослей».

ЛИТЕРАТУРА

1. Kreis W. The foxgloves (*Digitalis*) revisited. Planta Med. 2017; 83: 962–976. DOI: 10.1055/s-0043-111240.

2. Verma S.K., Das A.K., Cingoz G.S. et al. *In vitro* culture of *Digitalis* L. (foxglove) and the production of cardenolides: An up-to-date review. Industrial Crops and Products. 2016; 94: 20–51. DOI: 10.1016/j.indcrop.2016.08.031.

3. Paek K.Y., Murthy H.N., Zhong J.J. (eds). Production of biomass and bioactive compounds using bioreactor technology. Dordrecht: Springer; 2014: 709 p. DOI: 10.1007/978-94-017-9223-3.

4. Khandy M.T., Kochkin D.V., Tomilova S.V. et al. Obtaining and study of callus and suspension plant cell cultures of *Tribulus terrestris* L., a producer of steroidal glycosides. Applied Biochemistry and Microbiology. 2017; 53 (8): 800–806. DOI: 10.1134/S0003683817080038.

SUMMARY

PLANT CELL CULTURE AS A SOURCE OF STEROIDAL GLYCOSIDES

Tomilova S.V., postgraduate student
Lomonosov Moscow State University;
1/12, Leninskie gory St., Moscow, 119234, Russian Federation

Digitalis (foxglove) are producers of cardiac glycosides, but steroidal glycosides and phenolic compounds there are also found. Among foxgloves are many rare and endemic species, so the use of *in vitro* cell culture to produce biologically active substances is highly relevant. Cell and tissue cultures of three species foxgloves were obtained – *Digitalis lanata* Ehrh., *D. grandiflora* Mill. and *D. ciliata* Trautv., and investigated their biosynthetic characteristics. It was shown that in the obtained cultures there are no cardiac glycosides, but steroidal glycosides of furostanol type and phenylethanoids were detected.

Keywords: *cell culture in vitro, steroidal glycosides, Digitalis* spp.*, Dioscorea deltoidea* Wall.*, Tribulus terrestris* L.

REFERENCES

1. Kreis W. The foxgloves (*Digitalis*) revisited. Planta Med. 2017; 83: 962–976. DOI: 10.1055/s-0043-111240.

2. Verma S.K., Das A.K., Cingoz G.S. et al. *In vitro* culture of *Digitalis* L. (foxglove) and the production of cardenolides: An up-to-date review. Industrial Crops and Products. 2016; 94: 20–51. DOI: 10.1016/j.indcrop.2016.08.031.

3. Paek K.Y., Murthy H.N., Zhong J.J. (eds). Production of biomass and bioactive compounds using bioreactor technology. Dordrecht: Springer; 2014: 709 p. DOI: 10.1007/978-94-017-9223-3.

4. Khandy M.T., Kochkin D.V., Tomilova S.V. et al. Obtaining and study of callus and suspension plant cell cultures of *Tribulus terrestris* L., a producer of steroidal glycosides. Applied Biochemistry and Microbiology. 2017; 53 (8): 800–806. DOI: 10.1134/S0003683817080038.

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ЛИСТЬЕВ МОРОШКИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*RUBUS CHAMAEMORUS* L.)

Уэйли А.К., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Лужанин В.Г.**, к.б.н., доц. Зав. Кафедры Фармакогнозии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** 9968639@gmail.com

Путем фитохимического анализа морошки обыкновенной было установлено, что основные классы вторичных метаболитов листьев морошки являются гликозиды флавонолов и гидролизуемые танины.

Ключевые слова: *Rubus chamaemorus, морошка обыкновенная, листья морошки, фитохимический анализ, полифенолы, флавоноиды, таннины.*

Морошка обыкновенная (*Rubus chamaemorus* L.) сем. Розоцветные (Rosaceae) является многолетним травянистым растением, произрастающим в арктической и северной лесной полосе северного полушария.

Встречается на торфяных болотах, в заболоченных лесах, моховых и кустарниковых тундрах, в средней полосе европейской части России, в Белоруссии, Сибири и на Дальнем Востоке. Морошка обыкновенная применяется как в пищевых, так и в медицинских целях, например, листья морошки обыкновенной находят применение в народной медицине, где используется как противовоспалительное, ранозаживляющее, кровоостанавливающее, мочегонное, вяжущее, потогонное и витаминное средство [1-2].

Листья морошки обыкновенной содержат различные группы полифенольных соединений [3,4]:

1. Флавоноиды: агликоны – кверцетин, кемпферол и мирцетин. Гликозиды – рутин, гиперин.

2. Гидролизуемые танины: ламбертианин С, пединкулагин, касуаринин, сангуиин Н-6.

3. Фенолкарбоновые кислоты: эллаговая кислота, галловая кислота, п-кумаровая кислота, кофейная кислота.

Исследования фитохимического состава морошки в основном проводились для плодов и семян, поскольку они имеют важное пищевое значение. Остальные вегетативные части растения крайне малоизучены [3,4,5]. В ходе проведения настоящего исследования мы планируем охарактеризовать основные группы вторичных метаболитов, содержащиеся в листьях морошки, путем их выделения в индивидуальном виде.

Используя хроматографию на открытых стеклянных колонках с различными сорбентами (НР-20, Полиамид, Сефадекс LH-20) и последующую препаративную ВЭЖХ, нам удалось впервые выделить 6 новых природных соединения в индивидуальном виде, являющиеся С-гликозидами. В настоящий момент проводятся исследования по установлению структуры выделенных соединений методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. По предварительным данным, изолированные нами вещества являются изомерами эмбинина и его моно- и диацетатных производных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thiem B., Goslinska O. Antimicrobial activity of *Rubus chamaemorus* leaves. Fitoterapia, 2004; 75(1): 93-95. DOI:10.1016/j.fitote.2003.08.014.

2. Ferlemi A., Lamari F. Berry leaves: an alternative source of bioactive natural products of nutritional and medicinal value. Antioxidants, 2016; 17(5): 1-20.

3. Thiem B. *Rubus chamaemorus* L. – a boreal plant rich in biologically active metabolites: a review. Biological Letters, 2003; 40 (1): 3–13.

4. Anu K.Johanssona. Päivi H.Kuusistoa., Päivi H.Laaksoa. et al. Geographical variations in seed oils from Rubus chamaemorus and Empetrum nigrum. Phytochemistry, 1997; 44(8): 1421-1427. DOI: 10.1016/S0031-9422(96)00762-5.

5. Jaakkola M., Korpelainen V., Hoppulab K., Virtanena V. Chemical composition of ripe fruits of *Rubus chamaemorus* L. grown in different habitats. J Sci Food Agric., 2012; 92(6): 1324-1330. DOI: 10.1002/jsfa.4705.

SUMMARY

PRELIMINARYPHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF RUBUS CHAMAEMORUS LEAVES

Whaley A.K., 2nd year PhD student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

As a result of the phytochemical analysis of cloudberry leaves it has been established that the main classes of secondary metabolites contained in the cloudberry leaves are flavone glycosides and hydrolysable tannins. We have also isolated for the first time sex new flavone C-glycosides from the leaves of Rubus chamaemorus.

Keywords: *Rubus chamaemorus*, *cloudberry, cloudberry leaves, phytochemical analysis, polyphenols, flavonoids, ellagothannins.*

REFERENCES

1. Thiem B., Goslinska O. Antimicrobial activity of *Rubus chamaemorus* leaves. Fitoterapia, 2004; 75(1): 93-95. DOI:10.1016/j.fitote.2003.08.014.

2. Ferlemi A., Lamari F. Berry leaves: an alternative source of bioactive natural products of nutritional and medicinal value. Antioxidants, 2016; 17(5): 1-20.

3. Thiem B. *Rubus chamaemorus* L. – a boreal plant rich in biologically active metabolites: a review. Biological Letters, 2003; 40 (1): 3–13.

4. Anu K.Johanssona. Päivi H.Kuusistoa., Päivi H.Laaksoa. et al. Geographical variations in seed oils from Rubus chamaemorus and Empetrum nigrum. Phytochemistry, 1997; 44(8): 1421-1427. DOI: 10.1016/S0031-9422(96)00762-5.

5. Jaakkola M., Korpelainen V., Hoppulab K., Virtanena V. Chemical composition of ripe fruits of *Rubus chamaemorus* L. grown in different habitats. J Sci Food Agric., 2012; 92(6): 1324-1330. DOI: 10.1002/jsfa.4705.

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ БУЗИНЫ ЧЕРНОЙ ЦВЕТКОВ (*SAMBUCUS NIGRA FLOS*)

Фицева Н.С., студ. 4 курса

Руководитель: **Лукашов Р.И.,** канд. фарм. наук, доц.

Белорусский государственный медицинский университет

220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, Республика Беларуси

E-mail: nadyha1098@gmail.com

При помощи спектрофотометрии определено содержание флавоноидов в извлечениях из цветков бузины черной при экстракции различными растворителями. Выявлена антиоксидантная активность данных извлечений и установлен ее дозозависимый эффект.

Ключевые слова: *бузины черной цветки (Sambucus nigra flos), антиоксидантная активность, флавоноиды, спектрофотометрия.*

Бузина черная (*Sambucus nigra*) является одним из перспективных лекарственных растений Беларуси и России, ее цветки включены в Государственные фармакопеи Российской Федерации и Республики Беларусь [1]. Наибольшее разнообразие химического состава и фармакологических свойств отмечено для цветков и плодов бузины черной в сравнении с другими частями растения. Обнаружена антиоксидантная (АОА) [2, 3, 4], антитирозинкиназная, противовоспалительная, гипогликемическая [2], гепатопротекторная активность [3], показано ингибирование процессов фотостарения кожи [4], исследована противовирусная активность на стадии репликации патогена [5]. Химический состав цветков и плодов представлен преимущественно полифенольными соединениями, при этом флавоноиды (рутин, изокверцитрин и др.) преобладают в цветках [3, 4].

Экспериментальная часть

Для извлечения флавоноидов из точных навесок бузины черной цветков (массой около 0,2 г) использовали следующие растворители: метанол, этанол, пропанол, изопропанол, ацетонитрил, ацетон, диметилсульфоксид (ДМСО), глицерин, этиленгликоль. Экстракцию проводили на кипящей водяной бане в течение 30 мин при объемных долях экстрагентов: 20, 40, 60, 80 и 100%.

Флавоноиды в составе полученных извлечений вступали в реакцию комплексообразования с алюминия хлоридом. Реакцию проводили по фармакопейной методике [1]. Аналогичную методику воспроизводили для стандартного образца рутина. Каждое испытание повторяли три раза.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали при помощи программы Microsoft Excel 2013.

Для измерения уровня АОА использовали спектрофотометрический метод, который основан на взаимодействии антиоксидантов со стабильным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH). Субстанцию DPPH растворяли в 100 мл 96% этанола для получения рабочего раствора. Полученный раствор должен иметь оптическую плотность около единицы при 517 нм. К 3,00 мл рабочего раствора DPPH добавляли 0,150 мл исследуемых извлечений (для установления дозозависимого эффекта объем извлечения последовательно уменьшали), перемешивали и регистрировали оптическую плотность раствора по истечении одной минуты после смешивания при длине волны 517 нм. В качестве контрольного образца использовали 96% этанол. Уровень АОА оценивали по формуле: $АОА, \% = ((A_{контр} – A_{х})/A_{контр}) * 100\%$

Содержание флавоноидов в полученных извлечениях представлено в предыдущих работах.

Уровень АОА в изучаемом диапазоне концентраций практически не изменялся в зависимости от процентного содержания флавоноидов, поэтому для выявления дозовой зависимости антиоксидантного эф-

фекты снижали объем добавляемого извлечения. Выбрали извлечения с максимальной концентрацией флавоноидов: глицерин 20%, этиленгликоль 40%, ДМСО 80%, ацетонитрил 60%, этанол 40%, метанол 20%, ацетон 40%, пропанол 20% и изопропанол 40% (рисунки 1, 2).

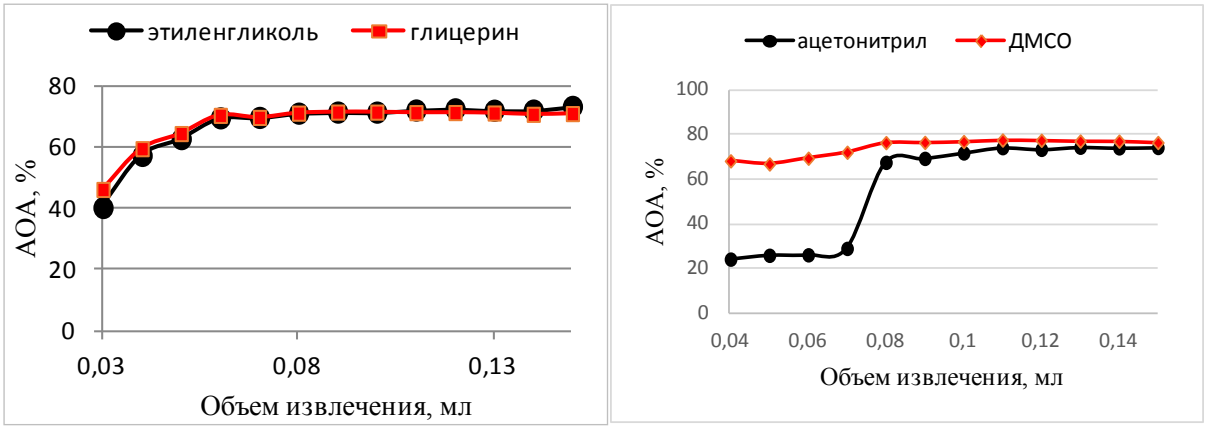


Рис. 1. Уменьшение уровня АОА извлечений из цветков бузины черной в зависимости от объема добавляемого извлечения при уменьшении объема

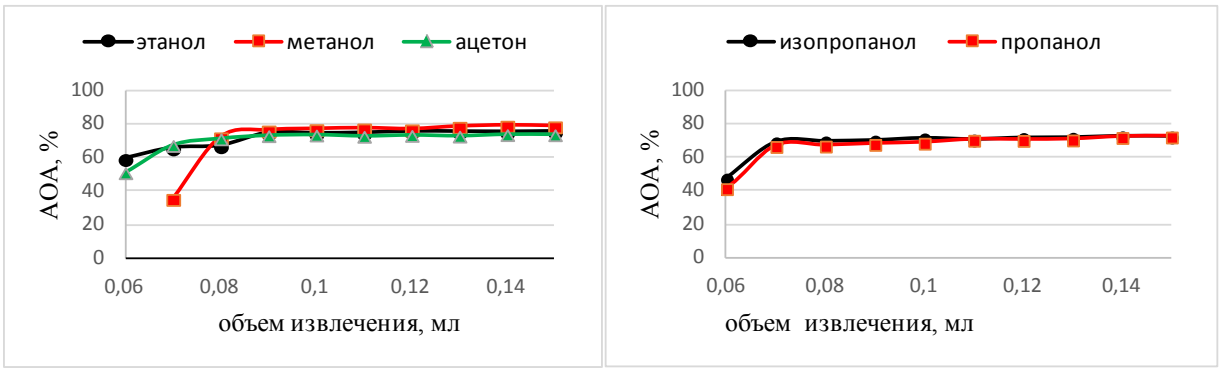


Рис. 2. Уменьшение уровня АОА извлечений из цветков бузины черной в зависимости от объема добавляемого извлечения

Использованные в работе растворители выбраны в качестве протонных агентов. При этом наличие такого подвижного атома в молекуле протонного растворителя может способствовать лучшему извлечению флавоноидов, т.к. они в своей структуре также содержат подвижные атомы водорода в фенольных гидроксилах и гидроксильных группах сахаров у гликозидов, поэтому повышается вероятность образования водородных связей между экстрагентом и извлекаемыми веществами.

Выявлено, что каждый из растворителей в достаточной степени извлекал флавоноиды, при этом большей извлекающей способностью обладали водные растворы, т.к. вода за счет смачивания частиц сырья улучшала десорбцию и дальнейшую диффузию веществ из растительного материала в экстрагенты.

Высокую АОА проявляли извлечения на безводных растворителях. Выявлен объем извлечения, при котором уровень АОА начинал снижаться, т.е. АОА выходила с плато эффекта. В данном направлении требуется проведение дальнейших исследований с уменьшением концентрации извлечений.

Выводы

В результате проведения эксперимента, можно сделать вывод об универсальности экстракции флавоноидов из бузины изучаемыми экстрагентами, т.к. каждый из исследованных растворителей проявил достаточную извлекающую способность. Поскольку АОА в извлечениях любой концентрации достигала достаточно высокого уровня, для изучения дозозависимого эффекта были выбраны растворители, содержание флавоноидов в которых было максимальным. Далее доза исследуемых извлечений уменьшалась для установления минимального объема такого извлечения, при котором сохранялась бы достаточная антирадикальная активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 2. “Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья”. сост. С.И. Марченко [и др.], 2-е изд. Молодечно, 2016.

2. Salvador A. et al. Effect of elderberry (Sambucus nigra L.) extract supplementation in STZ-induced diabetic rats fed with a high-fat diet. International journal of molecular sciences, 2017; 18: 13. DOI. 10.3390/ijms18010013.

3. Джафарова Р.Э., Зульфугарова М.Б. и др. Исследование действия экстрактов цветков, листьев и плодов бузины черной на функциональное состояние печени на фоне экспериментальной модели токсического гепатита. Вестник Российской военно-медицинской академии, 2017; 1: 124– 128.

4. Lin P., Hwang E. et al. Sambucus nigra L. ameliorates UVB-induced photoaging and inflammatory response in human skin keratinocytes. Cytotechnology, 2019; 71 (5): 1003–1017. DOI. 10.1007/s10616-019-00342-1.

5. Chen C., Zuckerman D.M. et al. Sambucus nigra extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. BMC veterinary research, 2014; 10 (1): 24. DOI. 10.1186/1746-6148-10-24.

SUMMARY

DOSE-DEPENDENT ANTIOXIDANT EFFECT OF EXTRACTS OF BLACK ELDERBERRY FLOWERS (SAMBUCUS NIGRA FLOS)

Fitseva N.S., 4th year student
Belorussian State Medical University
83 Dzerzhinsky Ave. Minsk, 220045, Republic of Belarus

Using spectrophotometry, the content of flavonoids in extracts from black elderberry flowers during extraction with various solvents was determined. The antioxidant activity of these extracts was revealed and its dose-dependent effect was established.

Keywords*: elderflower (Sambucus nigra flos), antioxidant activity, flavonoids, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Belarus’. Tom 2. “Kontrol’ kachestva substancij dlja farmacevticheskogo ispol’zovanija i lekarstvennogo rastitel’nogo syr’ja”. sost. S.I. Marchenko [i dr.], 2-e izd. Molodechno, 2016.

2. Salvador A. et al. Effect of elderberry (Sambucus nigra L.) extract supplementation in STZ-induced diabetic rats fed with a high-fat diet. International journal of molecular sciences, 2017; 18: 13. DOI. 10.3390/ijms18010013.

3. Dzhafarova R.E., Zul’fugarova M.B. i dr. Issledovanie deistviya ekstraktov tsvetkov, list’ev i plodov buziny chernoi na funktsional’noe sostoyanie pecheni na fone eksperimental’noi modeli toksicheskogo gepatita. Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii, 2017; 1: 124– 128. (in Russian).

4. Lin P., Hwang E. et al. *Sambucus nigra* L. ameliorates UVB-induced photoaging and inflammatory response in human skin keratinocytes. Cytotechnology, 2019; 71 (5): 1003–1017. DOI. 10.1007/s10616-019-00342-1.

5. Chen C., Zuckerman D.M. et al. *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. BMC veterinary research, 2014; 10 (1): 24. DOI. 10.1186/1746-6148-10-24.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛИСТЬЕВ, КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЦВЕТКОВ, ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО ТРАВЫ, КРОВОХЛЁБКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРНЕВИЩА И КОРНЕЙ И АСТРАГАЛА ШЕРСТИТОЦВЕТКОВОГО ТРАВЫ

Фролова Ю.И., студ. 5 курса
Руководитель: **Абросимова О.Н.,** канд. фарм. наук, доцент
Консультант: **Гончаров М.Ю.,** канд. биол. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** YuliyaFrolova-97@mail.ru

Проведено исследование основных числовых показателе и фитохимический анализ шалфея лекарственного листьев, календулы лекарственной цветков, тысячелистника обыкновенного травы, кровохлёбки лекарственной корневища и корней и астрагала шерститоцветкового травы для определения возможности использования в качестве растительной субстанции в производстве готовой лекарственно формы.

Ключевые слова: *фитопрепараты, качественный анализ, показатели качества сырья, лекарственное растительное сырье, шалфея лекарственного листья, календулы лекарственной цветки, тысячелистника обыкновенного травы, кровохлёбки лекарственной корневища и корней, астрагала шерстистоцветкового трава.*

Среди актуальных проблем современной стоматологии лечение и профилактика заболеваний полости рта занимают важное место. В практике комплексное лечение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта чаще всего осуществляют с применением антибактериальных средств. Однако длительное, бесконтрольное их применение приводит к многочисленным осложнениям: лекарственной толерантности, ослаблению лечебного эффекта, дисбактериозу полости рта и желудочно-кишечного тракта и др. Поэтому в наше время актуально стоит вопрос поиска альтернативы антибактериальной терапии [1]. В качестве альтернативы можно предложить эффективные и безопасные лекарственные средства растительного происхождения, так как они оказывают мягкое, регулирующее, нормализующее действие, легко усваиваются, менее токсичны, практически не вызывают побочных явлений и аллергических реакций.

Выбор сырья для разработки стоматологического средства обусловлен фармакологическим действием фитоэкстрактов из шалфея лекарственного листьев (ФС 2.5.0051.15 Шалфея лекарственного листья), календулы лекарственной цветков (ФС 2.5.0030.15 Календулы лекарственной цветки), тысячелистника обыкновенного травы (ФС 2.5.0101.18 Тысячелистника обыкновенного трава), кровохлёбки лекарственной корневища и корней (ФС 2.5.0078.18 Кровохлебки лекарственной корневища и корни) [2], астрагала шерстистоцветкового травы [3], которые обладают противовоспалительным, противомикробным, кровоостанавливающим и регенеративным свойствами.

Первый этап научно-исследовательской работы заключался в определении основных числовых показателей и проведении фитохимического анализа лекарственного растительного сырья с целью подтверждения доброкачественности и наличия основных биологически активных веществ (БАВ). Для исследования использованы фармакопейные методики [4]. Результаты исследования представлены в таблице 1 и 2.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫРЬЯ

№	Числовые показатели	Сырье		
		Календулы лекарственной цветки	**Кровохлёбки лекарственной корневища и корни**	**Тысячелистника обыкновенного трава**
1.	Содержание примесей ОФС 1.5.3.0004.15	не более 0,1%	не более 0,1%	не более 0,1%
2.	Общая зола ОФС 1.2.2.2.0013.15	не более 20,2%	не более 27,3 %	не более 20,7%
3.	Влажность ОФС 1.5.3.0007.15	не более 8,7%	не более 8,9%	не более 8,2%
4.	Содержание экстрактивных веществ, ОФС 1.5.3.0006.15	не менее 35,8 %	не менее 20,1 %	не менее 21,6%

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫРЬЯ

№	Числовые показатели	Сырье	
		Шалфея лекарственного листья	**Астрагала шерстистоцветкового трава**
1.	Содержание примесей ОФС 1.5.3.0004.15	не более 0,1%	не более 0,1%
2.	Общая зола ОФС 1.2.2.2.0013.15	не более 8,7%	не более 11,1%
3.	Влажность ОФС 1.5.3.0007.15	не более 10,3%	не более 8,3%

№	Числовые показатели	Сырье	
		Шалфея лекарственного листья	Астрагала шерстистоцветкового трава
4.	Содержание экстрактивных веществ, ОФС 1.5.3.0006.15	не менее 40,5%	не менее 19,6%

Качественный состав природных соединений, содержащихся в сырье, определяли с помощью общепринятых методов [5]. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ БАВ

Сырье	Группа БАВ				
	Флавоноиды	Каротиноиды	Тритерпеновые соединения	Дубильные вещества	Эфирные масла
календулы лекарственной цветки	+	+	+	-	+
кровохлёбки лекарственной корневища и корни	+	-	+	+	+
тысячелистника обыкновенного трава	+	-	-	+	+
шалфея лекарственного листья	-	-	+	-	+
астрагала шерстистоцветкового трава	+		+	+	+

Выводы

Результаты, полученные при проведении фитохимического анализа и определения числовых показателей качества, подтверждают подлинность и доброкачественность сырья, используемого на последующих этапах разработки стоматологического средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарова Е.И. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта. Российский стоматологический журнал. 2012; 3: 48-52.

2. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. Т.4 [Электронное издание]. Режим доступа: http:// femb.ru/femb/pharmacopea.php.

3. Ласый Е.С., Ахадова Д.А., Ясенявская А.Л., Сергалиева М.У., Гречухин А.И. Биологически активные вещества травы астрагала шерстистоцветкового. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию фармацевтического факультета КГМУ, Курск, 2016; 491.

4. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. Т.1 [Электронное издание]. Режим доступа: http:// femb.ru/femb/pharmacopea.php.

5. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов. М.:ГЭОТАР-МЕД; 2009: 560.

SUMMARY

DETERMINATION OF QUALITY INDICATORS OF SAGE OF MEDICINAL LEAVES, CALENDULA OF MEDICINAL FLOWERS, THOUSAND HERRING OF COMMON GRASS, BLOODBOWL OF MEDICINAL RHIZOME AND ROOTS AND ASTRAGAL OF SHERSTITIC FLOWER GRASS

Frolova Yu.I., 5th year student

St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;

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

The study of the main numerical parametera and phytochemical analysis of sage of medicinal leaves, calendula of medicinal flowers, thousand-year-old common grass, bloodbath of medicinal rhizome and roots and astragal

of sherstitic flower grass to determine the possibility of using as a plant substance in the production of finished dosage form.

Keywords**:** *phytopreparations, qualitative analysis, quality indicators of raw materials, medicinal plant raw materials, sage of medicinal leaves, calendula of medicinal flower, thousand plants of common grass, bloodbeds of medicinal rhizome and roots, astragal of sherst-flower grass.*

REFERENCES

1. Goncharova E.I. Herbal remedies in the prevention and treatment of periodontal disease. Russian Dental Journal, 2012; 3: 48-52. (in Russian).

2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. T.4 [Electronic Edition]. Access mode: http: // femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

3. Lasyy E.S., Akhadova D.A., Yasenyavskaya A.L., Sergalieva M.U., Grechukhin A.I. Biologically active substances of the herb Astragalus Sherstistotsvetkovoy. Materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation dedicated to The 50th anniversary of the pharmaceutical faculty of KSMU, Kursk, 2016; 491. (in Russian).

4. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed.T.1 [Electronic Edition]. Access mode: http: // femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

5. Minina S.A., Kaukhova I.E. Chemistry and technology of herbal remedies. M.: GEOTAR-MED; 2009: 560. (in Russian).

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО НА ЛОКАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ-ОСЕТИЯ АЛАНИЯ

Харкиладзе Н.Ф., студ. 5 курса; Поладашвили Р.О., студ. 2 курса
Руководитель: **Морозов В.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова,
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail:maychelo@mail.ru

На основе контент анализа источников информации изучен ассортимент целевого сегмента регионального фармацевтического рынка г. Владикавказ – лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: *сахарный диабет, инсулин, маркетинговые исследования, анализ ассортимента, г. Владикавказ.*

Специалисты Всемирной организации здравоохранения оценивают ситуацию с заболеваемостью и распространенностью сахарного диабета (СД) как эпидемию неинфекционного характера, по отдельным оценкам, каждые десять лет количество больных удваивается. По данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2019 г. 3,12 % населения Российской Федерации, страдают данным недугом, при этом распространенность СД 1 типа – 256,2 тыс. (5,59 %), СД 2 типа – 4,24 млн. (92,49 %), на другие типы СД приходится 89,9 тыс. (1,96 %) человек [1].

В Республике Северная Осетия-Алания (РСО-Алания) наблюдается рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета, по отдельным показателям динамика превышает среднероссийскую. Количественный рост, и вызванные этим изменения в структуре потребления препаратов обуславливают необходимость проведения комплексных исследований по оптимизации лекарственного обеспечения больных СД РСО – Алания. В рамках общего проекта, направленного на поиск путей оптимизации сложившейся проблемы, были проведены исследования, целью которых является изучение ассортимента противодиабетических лекарственных препаратов (ЛП), представленного на региональном фармацевтическом рынке РСО-Алания [2, 3].

Экспериментальная часть

По результатам контент анализа источников о зарегистрированных препаратах изучаемой группы, в настоящее время на рынке присутствует 251 противодиабетический ЛП. Пероральные ЛП составля-

ют 74,9 % (187) от общего количества, на долю препаратов инсулина приходится 25 % (64). Пероральные гипогликемические средства представлены следующими фармакотерапевтическими группами и составляют: бигуаниды – 77 ЛП (30,5%), препараты сульфонилмочевины – 63 ЛП (24,7 %), ингибиторы ДПП-4 – 19 ЛП (7,7%), агонисты рецепторов глюкагоноподобного полипептида -1 – 10 ЛП (3,8 %), ингибиторы НГЛТ-2 – 9 ЛП (3,5 %), тиазолидиндионы – 5 ЛП (1,9 %), меглитиниды – 3 ЛП (1,4 %), ингибиторы альфаглюкозидаз 1 ЛП (1 %).

Далее была проанализирована структура пероральных гипогликемических средств по формам выпуска. Все пероральные противодиабетические ЛП представляют собой твердые лекарственные формы (ЛФ). Среди них лидирующее место занимают таблетки, покрытые оболочкой (31,6 %), далее следуют ЛФ таблетки (29,3 %), а также: таблетки с пролонгированным высвобождением (25,6 %), таблетки с модифицированным высвобождением (4,8 %), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (5,2 %), таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (2 %) и таблетки пролонгированного действия (1,5 %). Анализируя рынок изучаемых ЛП по производственному признаку, выяснили, что большая часть пероральных гипогликемических средств производится на территории РФ – 93 ЛП (57,5 %). За Россией следует Германия – 18 ЛП (10,6 %); Франция – 10 ЛП (5,9 %); Великобритания и Нидерланды, поставляющие по 6 ЛП, составляющих по 3,9 % каждый; Дания – 5ЛП (2,9 %); по 4 ЛП поставляются из США, Швеции, Индии и Швейцарии (10,2 %), а также по 3 ЛП (5,5 %) из Словении и Республики Хорватия.

На следующем этапе исследований был изучен ассортимент инсулинов. Всего на российском фармацевтическом рынке зарегистрировано 18 МНН, включающих 64 торговых наименования. На региональном фармацевтическом рынке присутствуют 58 видов инсулинов, из которых 56 инсулинов (87,5 %) входит в перечень жизненно важных и необходимых. Большинство приходится на инсулины ультракороткого действия – 22 лекарственных препарата – (34,5 %). На втором месте по количеству, находятся инсулины со средней продолжительностью действия- 14 ЛП (21,6 %). Далее следуют 13 ЛП (19,7 %) – инсулины короткой и средней продолжительности действия и 13 ЛП (19,5 %) длительного действия. Также на рынке представлен 1 ЛП (2,5 %) – инсулин длительного действия агонист рецепторов глюкагоноподобного полипептида, и 1 ЛП (2,5 %) – инсулин со средней или длительной и короткой продолжительностью действия. Из 64 видов инсулинов, отечественными являются 23 ЛП (36,4 %). Далее следуют: Дания – 16 ЛП (24,6 %), Швейцария -8 ЛП (11,9 %), Германия -7 ЛП (11,2 %), Украина – 6 ЛП (8,6 %), Индия – 3 ЛП (5,6 %), Франция -1 ЛП (1,5%).

Коэффициент глубины ассортимента на региональном рынке г. Владикавказа, который составил 0,906. Анализ, проводимый в аптеках республики, показал, что наибольшая скорость реализации приходится на следующие препараты инсулина (табл. 1).

Такие данные могут быть связаны с тем, что потребление ультракороткого инсулина человеку статистически выше, что обусловлено частотой приема данных видов инсулинов. Инсулины длительного действия назначаются для регуляции уровня глюкозы в крови в промежутках между приемами пищи. В то время как инсулины ультракороткого действия, применяются исходя из расчета хлебных единиц перед каждым приемом пищи.

Таблица 1

СКОРОСТЬ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА В АПТЕКАХ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ

№ п.п.	Наименование ЛП	Скорость реализации, шт/месяц
1	Инсулин лизпро (Хумалог®) 100 МЕ/мл, 3 мл – картриджи (5)	29
2	Инсулин аспарт (НовоРапид®ФлексПен ®) – 100 МЕ/мл, 3 мл – картриджи в шприц ручках (5)	23
3	Инсулин глулизин (Апидра®) – 100 МЕ/мл, 3 мл – шприц-ручки «СолоСтар» (5)	28
4	Инсулин гларгин (ТуджеоСолоСтар®) – 300 ЕД/мл, 1,5 мл- картриджи в шприц-ручках «СолоСтар®» (3)	18
5	Инсулин гларгин (Лантус ® СолоСтар®) 100 ЕД/мл,3 мл – картриджи в шприц-ручках «СолоСтар®» (5)	16

Выводы

На основе проведенных исследований официальных источников информации изучен ассортимент целевого сегмента регионального фармацевтического рынка г. Владикавказ – ЛП для лечения СД, рассчитаны показатели обновления ассортимента и скорости реализации. Полученные результаты будут использованы при проведении дальнейших этапов комплексных исследований по оптимизации лекарственного обеспечения больных СД РСО-Алания

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 10: 4-13.

2. Кузнецов Н.Д., Крикова А.В., Рафальский В.В. Исследование структуры рынка противодиабетических лекарственных препаратов. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013; 12 (2): 32-37.

3. Мирошниченко Ю.В., Васягина Ю.А., Щерба М.П. Анализ ассортимента противодиабетических средств, представленного на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга. Фармация и фармакология. 2015; 4 (11): 57-62.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF DIABETES PRESENTED ON THE LOCAL PHARMACEUTICAL MARKET OF THE REPUBLIC OF NORTH OSSETIA-ALANIA

Kharkiladze N.F., 5th year student; Poladashvili R.O. 2th year student
North Ossetian state University named after Kosta Levanovich Khetagurov;
44-46, Vatutina str, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Based on the content analysis of information sources, we studied the range of target segment of the regional pharmaceutical market of Vladikavkaz-medicines for the treatment of diabetes.

Keywords: *diabetes mellitus, insulin, marketing research, assortment analysis, Vladikavkaz.*

REFERENCES

1. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desyatiletie? Terapevticheskii arkhiv. 2019; 10: 4-13. (in Russian).

2. Kuznetsov N.D., Krikova A.V., Rafal'skii V.V. Issledovanie struktury rynka protivodiabeticheskikh lekarstvennykh preparatov. Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii. 2013; 12 (2): 32-37. (in Russian).

3. Miroshnichenko Yu.V., Vasyagina Yu.A., Shcherba M.P. Analiz assortimenta protivodiabeticheskikh sredstv, predstavlennogo na farmatsevticheskom rynke Sankt-Peterburga. Farmatsiya i farmakologiya. 2015; 4 (11): 57-62. (in Russian).

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАССИЧЕСКИХ АНАЛИТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФИТОПРЕПАРАТОВ К АНАЛИЗУ РАСТИТЕЛЬНЫХ БАДОВ

Юрова И.В., студ. 5 курса, Кислов Г.Л., студ. 2 курса
Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: inna.jurova@pharminnotech.com

Получены предварительные результаты использования аналитических подходов контроля качества ЛС к аналогичным им по составу БАДам, которые относятся к фармакотерапевтическим группам заболеваний

желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, центральной нервной системы. Проведена промежуточная оценка необходимости введения новых требований к сертификации и регистрации данного вида продукции и применения стандартных аналитических методик фитопрепаратов к контролю качества БАД.

Ключевые слова: *биологически активная добавка, лекарственный препарат, лекарственное растительное сырье, фитохимический анализ, показатели качества.*

В последнее время отмечается тенденция увеличения интереса к здоровому образу жизни во всем мире, что обусловлено мотивацией повышения качества жизни, профилактики заболеваний и дегенеративных процессов и, как следствие, замедлением процессов старения, смещению границ возрастной периодизации, установленных ВОЗ. Одной из важных функциональных составляющих здорового образа жизни является правильное и сбалансированное питание, которое сложно обеспечить на фоне высокого ритма жизни, относительно низкого качества продуктов питания, появления синтетических и генномодифицированных компонентов пищи. Значительную роль в укреплении здоровья населения, а также в профилактической медицине играют БАД.

БАДы в Российской Федерации реализуются по упрощенной схеме, то есть в отличие от ЛС не проводится полный контроль качества по наличию и содержанию основных компонентов, а также их примесей, терапевтический эффект не подтверждается обязательными клиническими и токсикометрическими испытаниями, что приводит к увеличению числа фальсифицированной и недоброкачественной продукции [1].

В связи с расширением ассортимента производимых и реализуемых БАДов, усовершенствование их стандартизации 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.

Целью работы было провести предварительный анализ растительных БАДов и ЛС с использованием классических аналитических подходов к контролю качества фитопрепаратов.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были выбраны фитопрепараты и аналогичные им по составу БАДы, представленные в таблице 1.

Таблица 1

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

БАД	Лекарственный препарат
Сенны листья 1,5г фильтр-пакет №20	Сенны листья 1,5 №20 ф/пак/ ФармаЦвет
Валериана-экстрасила 200мг драже №50	Валерианы экстракт 0,02 №50 табл п/о/ Борисовский завод медицинских препаратов
Шалфей 25мг 450мг драже №15	Шалфей таблетки для рассасывания №20/ Natur Produkt Europe B.V.
Вечернее (валериана+мята+мелисса) 200мг драже №50	-

Выбор объектов обоснован анализом данных среднегодовых объемов продаж (за 2017-2019 гг.), предоставленных аптечной сетью [2], а также наличием методик анализа на исходное лекарственное растительное сырье (ЛРС) в ГФ РФ, для возможности оценки их применимости к анализу БАДов [3].

Все объекты исследования анализировали согласно методикам, представленным в ГФ XIV на соответствующее ЛРС [3]. Контроль качества проводился по показателям, представленным в таблице 2.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА, ВЫБРАННЫЕ ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ

Наименование объекта исследования	Показатели	
	Подлинность	Количественное определение
Сенны листья	*1. ТСХ* Раствор СО – Барбалоина. Система: уксусная кислота ледяная : вода : этилацетат : пропанол (0,5:10:20:20) Р-р для детектирования: КОН спирт 5% *2. Качественная реакция на оксиантрахиноны* *3. Влажность не более 12%*	*СФМ* Сумма агликонов антраценового ряда не менее 1,35% в пересчете на хризофановую кислоту
Шалфей таблетки для рассасывания	*1. ТСХ* А) Лютеолин-7-глюкозид – система: этилацетат : муравьиная кислота безводная : вода (14:3:3) Р-р для детектирования: AlCl3 5% р-р в спирте 70%. Б) Цинеол – система: толуол : этилацетат (93:7) Р-р для детектирования: ванилин 1% р-р в спирте 96% и серной кислоты р-р спиртовой 10% (1:1) *2. Качественная реакция на дубильные вещества* *3. Влажность – не более 14%*	1. Определение эфирных масел (ГЖХ анализ хроматографического профиля) 2. Определение дубильных веществ (титриметрически).
Валериана таблетки п/о	*1. ТСХ* Раствор СО – флуоресцеин; Система: ацетон : гексан (1:2); Р-р для детектирования: анисового альдегида раствор уксуснокислый в этаноле *2. Влажность – не более 15%*	Определение эфирных масел (ГЖХ анализ хроматографического профиля)
Вечернее (валериана+мята+мелисса):		
Экстракт мяты листьев	*1. ТСХ* Раствор СО тимол, ментол; Система: толуол : этилацетат (95:5) Р-р для детектирования: анисового альдегида раствор уксуснокислый в этаноле. *2. Влажность – не более 14%*	1. Определение содержания эфирных масел (ГЖХ анализ хроматографического профиля) *2. СФМ* Сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин не менее 0,6%.
Экстракт мелиссы травы	*1. ТСХ* Раствор СО хлорогеновой кислоты, лютеолин-7-О-гликозид система: хлороформ : спирт (96%) : вода (26:16:3). Р-р для детектирования: Диазореактив *2. Влажность – не более 12%*	*СФМ* Содержание фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту не менее 2% ГЖХ анализ хроматографического профиля с выделением маркерных компонентов

Результаты

Промежуточные результаты оценки качества, представленные в таблице 3, показывают применимость методик контроля качества, рекомендованных для стандартизации ЛС в отношении оценки БАД. При этом необходимо отметить, что указанные нормы, в соответствии с которыми проводили оценку качества, рекомендованы для ЛРС и показатели количественного содержания действующих веществ для экстрактов будут выше, а показатели влажности, соответственно, ниже. Окончательная оценка полученных результатов (в т.ч. и в сравнении с нормами сертификатов качества на соответствующие ЛС) будет проведена после окончания всего испытания.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФИТОПРЕПАРАТОВ И БАДОВ

Наименование объекта	Показатели	Нормы по ГФ РФ для ЛРС	Результаты	
			ЛП	БАД
Сенны листья	*Определение основных групп БАВ* 1. ТСХ	Зона красно-коричневого цвета на уровне зоны адсорбции барбалоина (антраценпроиз-водные)	Есть	Есть
	2. Качественная реакция на оксиантрахиноны	Вишнево-красное окрашивание	Есть	Есть
	Испытания 1. Влажность	Не более 12%	Соотв. 5,6%	Соотв. 6,2%
	2. Количественное определение	Суммы агликонов антраценового ряда в пересчете на хризофановую кислоту – не менее 1,35%	Соотв. (1,8±1,7) %	**Не соотв.** (0,9±0,7) %
Шалфея лекарственного таблетки	*Определение основных групп БАВ* 1. ТСХ (СО цинеол)	Зона адсорбции синего цвета на уровне СО; Сине-фиолетового цвета ниже уровня зоны адсорбции СО, зона адсорбции красно-коричневого цвета выше зоны адсорбции.	Есть	Есть
	2. Качественная реакция на дубильные вещества	Черно-зеленое окрашивание	Есть	Есть
	Испытания 1. Влажность	Не более 14%	Соотв. (7,0±1,0)%	Соотв. (8,5±1,7)%
Валерианы лекарственной таблетки	*Определение основных групп БАВ* 1. ТСХ	Зона адсорбции синего цвета ниже зоны СО флуоресцеина	Есть	Есть
	Испытания 1. Влажность	Не более 15%	Соотв (10,0±2,0)%	Соотв (11,6±3,1)%

Из данных таблицы следует, что содержание суммы агликонов антраценового ряда в пересчете на хризофановую кислоту в БАД «Сенны листья 1,5г фильтр-пакет №20», в 1,5 раза ниже нормы (0,9% против 1,35%), рекомендованной для ЛРС сенны листьев. Т.о. можно говорить о недоброкачественности анализируемых БАД и, как следствие, невозможности достижения ожидаемого фармакологического эффекта.

Выводы

На основании полученных данных можно заключить, что БАД растительного происхождения «Сенны листья 1,5г фильтр-пакет №20» не соответствует основному показателю качества – содержание действующего вещества. Как одной из причин данного факта может быть отсутствие обязательного входного контроля качества ЛРС, используемого для производства. Однако отсутствие требования обязательной стандартизации БАД приводит к попаданию к потребителю недоброкачественной продукции. Это доказывает необходимость введения новых требований к сертификации и регистрации данного вида продукции и применения стандартных аналитических методик фитопрепаратов к контролю качества БАД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лютая А.А., Юрова И.В., Тернинко И.И. Анализ законодательной базы РФ по обороту биологически активных добавок. Современные достижения фармацевтической науки и практики – МАТЕРИАЛЫ Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Витебск: ВГМУ, 2019: 403 с.

2. Юрова И.В., Лютая А.А., Тернинко И.И. Оценка спроса на биологически активные добавки и характеристика регулирования их оборота. 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.

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том IV. ФС.2.5.0009.15 «Валерианы лекарственной корневища с корнями», ФС.2.5.0038.15 «Сенны листья», ФС.2.5.0084.18 «Мелиссы лекарственной трава», ФС.2.5.0029.15 «Мяты перечной листья», ФС.2.5.0051.15 «Шалфея лекарственного листья», [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

EVALUATION OF THE POSSIBILITY OF APPLICATION OF CLASSICAL ANALYTICAL APPROACHES OF QUALITY CONTROL OF PHYTO DRUGS TO ANALYSIS OF VEGETABLE FOOD SUPPLEMENTS

Yurova I.V., 5th year student; Kislov G.L., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The possibility of applying analytical approaches to drug quality control to similar dietary supplements in their composition, which belong to the pharmacotherapeutic groups of diseases of the gastrointestinal tract, bronchopulmonary system, and central nervous system, is assessed.

Keywords: *biologically active additive, drug, qualitative analysis, quantitative analysis, herbal remedies.*

REFERENCES

1. Lutaja A.A., Yurova I.V., Terninko I.I. Analiz zakonodatel'noj bazy RF po oborotu biologicheski aktivnyh dobavok. Sovremennye dostizhenija farmacevticheskoj nauki i praktiki – materialy Mezhdunarodnoj konferencii, posvjashhennoj 60-letiju farmacevticheskogo fakul'teta uchrezhdenija obrazovanija «Vitebskij gosudarstvennyj ordena Druzhby narodov medicinskij universitet». Vitebsk: VGMU, 2019: 403. (in Russian).

2. Yurova I.V., Lutaja A.A., Terninko I.I. Ocenka sprosa na biologicheski aktivnye dobavki i harakteristika regulirovanija ih oborota. Sbornik materialov VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii», Sankt-Peterburg, 07-08 nojabrja. SPb.: Izd-vo SPHFU, 2019: 589. (in Russian).

3. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom IV. FS.2.5.0009.15 «Valeriany lekarstvennoj kornevishha s kornjami», FS.2.5.0038.15 «Senny list'ja», FS.2.5.0084.18 «Melissy lekarstvennoj trava», FS.2.5.0029.15 «Mjaty perechnoj list'ja», FS.2.5.0051.15 «Shalfeja lekarstvennogo list'ja», [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВ ДЕРЕЗЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (ГОДЖИ) – *LYCIUM BARBARUM* L.

Юсупов Б.А., магистр 2 года обучения
Руководитель: **Муллажонова М.Т.**, канд. фарм. наук, доц.
Ташкентского фармацевтического института,
100015, Ташкент, ул. Айбек, д. 45, Республика Узбекистан

E-mail: robiya1903@gmail.com

В работе приведены результаты исследования аминокислотного состава плодов дерезы обыкновенной (годжи) – *Lycium barbarum* L. с целью продвижения в медицинскую практику. Показано, что специфический набор аминокислот плодов дерезы обыкновенной включает, 20 аминокислот, среди которых 8 незаменимых.

Ключевые слова: *дереза обыкновенная (годжи), плоды, аминокислоты, хроматограф Agilent Technologies.*

Дереза обыкновенная (годжи) (*Lycium barbarum* L.) из семейства пасленовые (*Solanaceae*) – листопадный ветвистый кустарник 1 – 2,5 м высотой. В практической медицине используют сушеные плоды годжи как антиастматическое, антиревматическое, противолихорадочное, противотуберкулезное, тонизирующее средство [1-2].

Целью настоящей работы является изучение аминокислотного состава плодов дерезы обыкновенной, культивируемой в Узбекистане.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили высушенные плоды дерезы обыкновенной, заготовленные в период созревания в Ташкентской области. Осаждение белков и пептидов водного экстракта проводили в центрифужных стаканах. Для этого к 1 мл исследуемого образца добавляли 1 мл (точный объём) 20% трихлоруксусной кислоты (ТХУК). Через 10 минут осадок отделяли центрифугированием при 8000 об/мин в течение 15 минут. Отобрав 0,1 мл над осадочной жидкости, лиофильно высушивали.

Синтез ФТК (фенилтиокарбомаил) производных свободных аминокислот проводили по методу Steven A., Cohen Daviel. Определение ФТК-аминокислот проводили на хроматографе Agilent Technologies 1200 на колонке 75x4.6 mm Discovery HS C18. Раствор А: 0,14М CH_3COONa + 0,05% ТЭА pH 6,4, B:CH_3CN. Скорость потока 1,2 мл/мин, поглощение- 269нм. Градиент В % /мин: 1-6%/0-2.5мин; 6-30%/2.51-40мин; 30-60%/40,1-45мин; 60-60%/45,1-50мин; 60-0%/50,1-55мин (табл.1.) [3].

Результаты определения представлены в таблице 1.

Таблица 1

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ПЛОДОВ ДЕРЕЗЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

№	Название аминокислоты	Концентрация , мг/г
1	Аспарагиновая к-та	0,7868
2	Глутаминовая к-та	0,2595
3	Серин	0,3791
4	Глицин	1,1308
5	Аспарагин	1,1427
6	Глутамин	1,7630
7	Цистеин	0,8495
8	Треонин*	0,3794
9	Аргинин*	0,2757
10	Аланин	3,1919
11	Пролин	7,9140
12	Тирозин*	0,4520
13	Валин*	0,4776
14	Метионин	0,2554
15	Изолейцин*	0,2688
16	Лейцин*	0,4126
17	Гистидин*	0,2997
18	Триптофан	0,2491
19	Фенилаланин*	0,1827
20	Лизин гидрохлорид	0,6533
Всего		**21,3245**

Выводы

Как видно из полученных данных, аминокислотный состав плодов дерезы обыкновенной представлен 20 аминокислотами, из которых восемь, отмеченных звёздочкой, являются незаменимыми. Среди обнаруженных аминокислот в количественном отношении преобладают пролин (7,9140 мг/г), аланин (3,1919 мг/г), глутамин (1,7630 мг/г), аспарагин (1,1427 мг/г), глицин (1,1308 мг/г).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных растений. Москва: ЭКС- МО-Пресс; 2001: 990 с.

2. Лавренов В.К., Лавренова Г.В. Современная энциклопедия лекарственных растений. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2009: 272с.

3. Эшбоев Ф.Б. и др. Выделение и изучение аминокислотного состава белков из сои для получения конъюгатов для ИФА. Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн., 2019; 11.

SUMMARY

STUDY OF THE AMINO ACID COMPOSITION OF FRUITS LYCIUM BARBARUM (L.)

Yusupov B.A., 2nd year student of master degree
Tashkent Pharmaceutical Institute;
45, Oybek street, Tashkent, 100015, Republic of Uzbekistan

The research presents the results of the study amino acid composition of the *Lycium barbarum* L. fruits for the purpose of promotion into the medical practice. There have been shown that specific composition of amino acids of the *Lycium barbarum* fruits includes 20 amino acids among which 8 are irreplaceable.

Keywords: *Lycium barbarum* (L.)*, fruits, amino acids, chromatograph Agilent Technologies.*

REFERENCES

1. Kyosev P.A. Acomplete directory of medicinal plants. Moscow: EX-MO-Press; 2001: 990p. (in Russian).

2. Lavrenov V.K., Lavrenova G.K. Modern encyclopedia of medicinal plants. Moscow: OLMA Media Group; 2009: 272p. (in Russian).

3. Eshboyev F.B. et al. Isolation and study of the amino acid composition of proteins from soybeans to obtain conjugates for ELISA. Universum: Chemistry and Biology: Electron. scientific journal. 2019; 11. (in Russian).

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ТРУТОВИКА ОБЫКНОВЕННОГО FOMES FOMENTARIUS

Яговкин И.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Лужанин В.Г.,** к.б.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** igor.jagovkin@pharminnotech.com

Получены перспективные для дальнейшего изучения фракции, содержащие мажорные группы целевых биологически активных веществ.

В дальнейшем предполагается выделение индивидуальных веществ методом препаративной ВЭЖХ и установление их структуры методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (МС).

Ключевые слова: *фитохимический анализ, Трутовик Обыкновенный, Fomes Fomentarius, фоментариол, биологически активные вещества.*

В настоящее время природные объекты и фармацевтические субстанции на их основе занимают значительное место в традиционной и народной медицинах.

Поиск новых источников БАВ, изучение их физико-химических свойств является одной из важнейших задач фармацевтической науки. Все больше внимания уделяется изучению нефармакопейных видов природного сырья, которые нашли широкое применение в народной медицине. Данные по фармакологии указывают на наличие противодиабетической активности БАВ трутовика обыкновенного *Fomes fomentarius* [2,3].

Целью настоящего исследования является изучение фитохимического состава и медицинского применения трутовика обыкновенного *Fomes fomentarius*.

Анализ литературных данных показал, что фитохимический состав трутовика обыкновенного в значительной степени представлен пигментом фоментариолом и его различными производными, структура которых изучена недостаточно [1,2].

Экспериментальная часть

В рамках настоящего исследования проводилась экстракция этилацетатом, метанолом, этанолом из высушенных плодовых тел трутовика обыкновенного, собранных в пределах Санкт-Петербурга и Ленинградской области в марте 2019 года. Затем полученные экстракты очищали методом колоночной хроматографии с использованием различных сорбентов (HP-20, Polyamide, Sephadex) и растворителей (вода, спирт, ацетон). Контроль хроматографического разделения осуществляли методом ВЭЖХ. УФ-спектрофотометрия показала наличие характерных для фоментариола максимумов поглощения в области 200 – 800 нм (280, 332, 460).

Выводы

В результате были получены перспективные для дальнейшего изучения фракции, содержащие мажорные группы целевых химических веществ.

В дальнейшем предполагается выделение индивидуальных веществ методом препаративной ВЭЖХ и установление их структуры методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (МС).

ЛИТЕРАТУРА

1. Arpin N., Favre-Bonvin J., Steglich W. Le fomentariol: Nouvelle benzotropolone isolée de *Fomes fomentarius*. Phytochemistry., 1974; 9 (13): 1949-1952.

2. Zang Y., Xiong J., Zhai W.-Zh. et al. Fomentarols A–D, sterols from the polypore macrofungus Fomes fomentarius. Phytochemistry., 2013; 92: 137-145.

3. Lee J. S. Effects of *Fomes fomentarius* supplementation on antioxidant enzyme activities, blood glucose, and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. Nutrition Research., 2005; 2 (25):187–195.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF SECOND METABOLITES OF FOMES FOMENTARIUS

Yagovkin I.V., 5th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

Fractions containing major groups of target biologically active substances that are promising for further study have been obtained. In the future, the isolation of individual substances by preparative HPLC and the establishment of their structure by NMR spectroscopy and mass spectrometry are assumed.

Keywords: *phytochemical analysis, Fomes fomentarius, fomentariol, biologically active substances.*

REFERENCES

1. Arpin N., Favre-Bonvin J., Steglich W. Le fomentariol: Nouvelle benzotropolone isolée de *Fomes fomentarius*. Phytochemistry., 1974; 9 (13): 1949-1952.

2. Zang Y., Xiong J., Zhai W.-Zh. et al. Fomentarols A–D, sterols from the polypore macrofungus *Fomes fomentarius*. Phytochemistry., 2013; 92: 137-145.

3. Lee J. S. Effects of Fomes fomentarius supplementation on antioxidant enzyme activities, blood glucose, and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. Nutrition Research., 2005; 2 (25):187–195.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КРАСНЫХ ВОДОРОСЛЕЙ КЛАССА *FLORIDEOPHYCEAE* В КОНТЕКСТЕ ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Яньшин Н.А., студ. 3 курса бакалавриата; Лемешева В.С., аспирант 1 года

Руководитель: **Тараховская Е.Р.**, к.б.н, доцент.

Санкт-Петербургский государственный университет,

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7-9-11, Российская Федерация

E-mail: kolya1256@gmail.com

В данной работе детально исследован химический и биохимический состав ряда морских красных водорослей Арктического региона. Результаты обсуждаются в контексте потенциальной ценности водорослей как источников фармакологически активных веществ и компонентов здорового питания. Было исследовано содержание общего и растворимого белка водорослей, общее содержание углеводов, содержание ключевых минеральных элементов и обширного спектра низкомолекулярных метаболитов (незаменимые аминокислоты, витамины, биологически активные непротеиногенные аминокислоты, флоридозид и др.).

Ключевые слова: *красные водоросли, β-аланин, флоридозид, незаменимые аминокислоты.*

Морские организмы, на сегодняшний день, являются перспективным ресурсом для пищевой, фармакологической и сельскохозяйственной промышленности. В частности, красные водоросли традиционно используются в качестве компонентов здорового питания в странах Юго-Восточной Азии (Япония, Китай, Филиппины) и Скандинавии (Норвегия, Исландия). Помимо основных макро- и микронутриентов, красные водоросли содержат в себе уникальные для данной систематической группы метаболиты (специфические полисахариды, непротеиногенные микоспорин-подобные аминокислоты, флоридозид и др.). Многие из этих веществ в настоящее время привлекают внимание исследователей в связи с возможностью их использования в качестве лекарственных препаратов и биологически активных пищевых добавок. Этим определяется актуальность детальных исследований биохимического состава красных водорослей разных таксономических групп и районов произрастания. Целью данной работы является изучение минерального и биохимического состава 10 видов красных водорослей класса *Florideophyceae* в контексте их потенциального использования в медицине и пищевой промышленности.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили 10 видов красных водорослей класса *Florideophyceae*: *Polyides rotunda, Coccotylus brodiei, Euthora cristata* (*Gigartinales*); *Palmaria palmata* (*Palmariales*); *Ceramium virgatum, Ptilota gunneri, Polysiphonia stricta, Vertebrata fucoides, Rhodomela subfusca* и *Odonthalia dentata* (*Ceramiales*). Все образцы были собраны в Кандалакшском заливе Белого моря. Для изучения элементного состава образцов был использован метод атомно-эмиссионной спектроскопии (ICPE-9000, Shimadzu, Japan). Предварительно пробы были подвергнуты мокрому озолению. Количественное определение общего и растворимого белка осуществлялось с помощью метода Лоури-Фолина. Концентрация общих углеводов оценивалась с использованием антронового реактива, после полного кислотного гидролиза проб. Содержание низкомолекулярных метаболитов было определено с помощью газовой хроматографии – масс-спектрометрии (Agilent HP-MSD 6980/5973N).

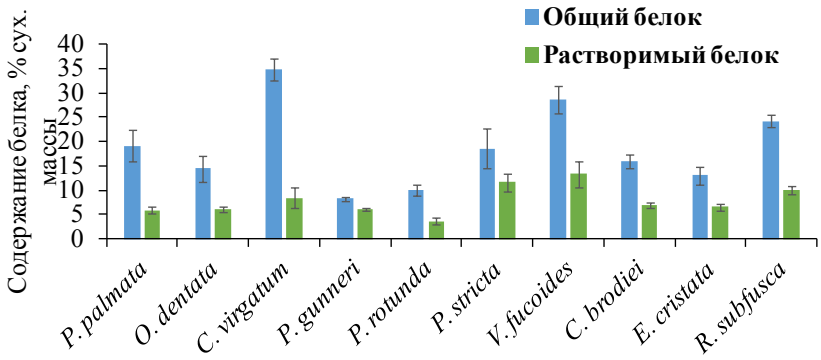


Рис. 1. Содержание белка в красных водорослях класса Florideophyceae

Относительно высокое содержание белка (до 35% сух. массы) было обнаружено в талломах *C. virgatum, V. fucoides, R. subfusca, P. palmata* и *P. stricta* (рис. 1). Красные водоросли обладают сравнительно низким коэффициентом усвоения белка – это объясняется наличием в составе белкового вещества большого количества гликопротеинов [1]. Поэтому, говоря о пищевой ценности, необходимо обращать внимание на растворимые белки, которые легче усваиваются человеческим организмом. Таким образом, несмотря на высокое содержание общего белка у *C. virgatum,* самыми перспективными для пищевой промышленности можно считать виды *P. stricta* и *V. fucoides.* Талломы этих видов также характеризуются относительно низким содержанием углеводов (30-35% сух. массы).

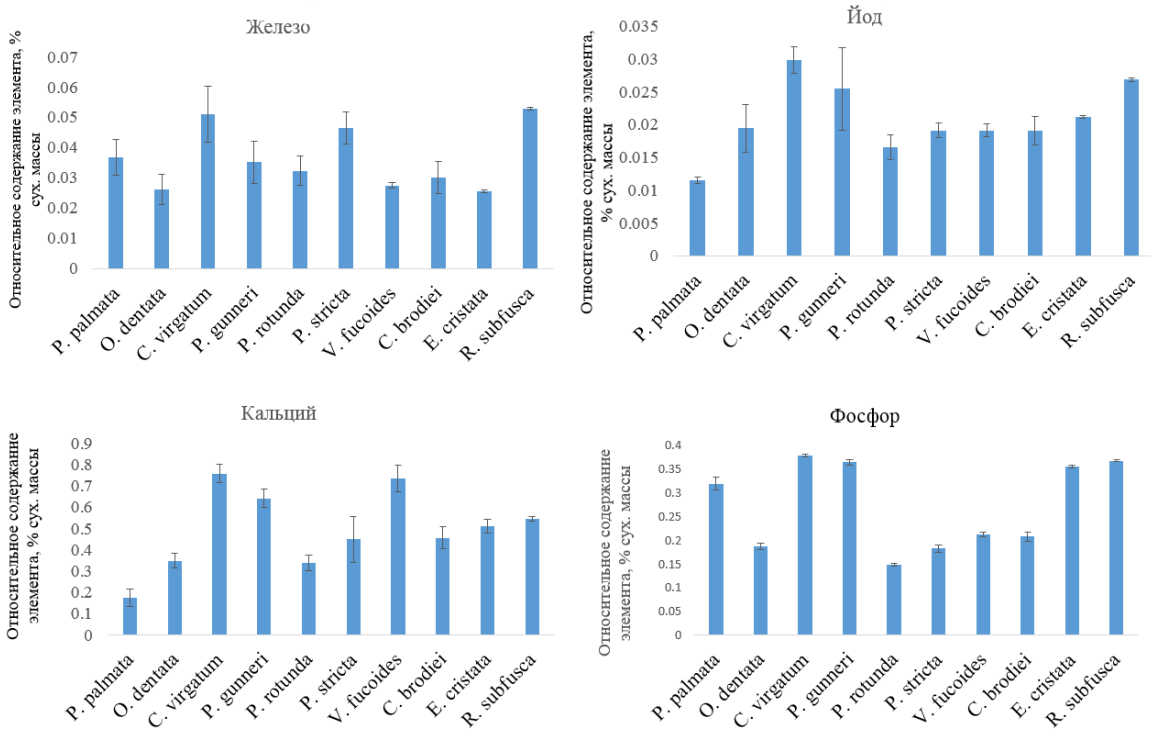


Рис. 2. Содержание ряда макро- и микроэлементов в талломах красных водорослей

Минеральный анализ показал, что такие водоросли как *C. virgatum, P. gunneri, E. cristata* и *R. subfusca* отличаются высоким содержанием некоторых макро- и микроэлементов, в частности, железа, кальция, фосфора и йода (рис. 2).

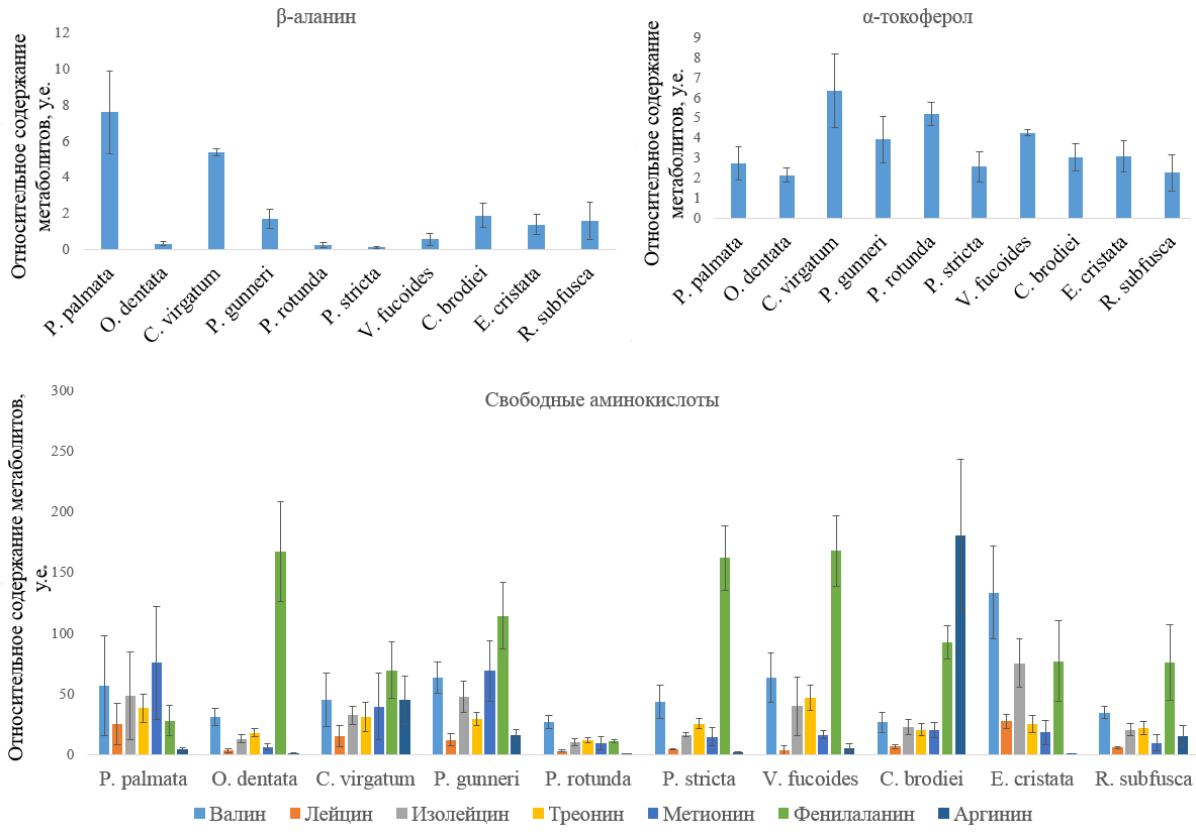


Рис. 3. Относительное содержание ряда низкомолекулярных метаболитов в талломах красных водорослей

Во всех исследованных водорослях отмечено высокое содержание свободных аминокислот, в т. ч. тех незаменимых аминокислот, которые, как правило, не накапливаются в тканях высших растений (метионин) (рис. 3). В талломах *P. palmata,* и *C. virgatum* в высоких концентрациях содержится непротеиногенная аминокислота β-аланин, использующаяся в качестве альтернативы и дополнения гормональной заместительной терапии у женщин в постменопаузе, а также как компонент спортивного питания, повышающий результативность при физической нагрузке за счёт ускорения восстановления мышц. *P. rotunda, C. virgatum,* и *V. fucoides* накапливают α-токоферол (витамин Е), являющийся одним из самых мощных природных антиоксидантов. В талломах ряда исследованных видов содержится большое количество специфического метаболита красных водорослей, флоридозида (α-D-галактопиранозилглицерол). Талломы представителей пор. *Ceramiales* накапливают другое, химически близкое соединение – дигенеазид (α-D-маннопиранозилглицерат). В клинических медицинских исследованиях у этих веществ выявлен иммуностимулирующий эффект – показана активность флоридозида в качестве активатора каскада комплемента и противовоспалительного агента, отмечен гипохолестеринемический эффект [2,3]. Противовоспалительный эффект флоридозида на микроглиях может применяться при лечении нейродегенеративных заболеваний [4].

Выводы

Полученные данные позволяют прийти к заключению, что некоторые виды красных водорослей Арктического региона, в настоящее время не используемые в промышленности, могут служить ценными источниками лекарственного растительного сырья. Особый интерес, с этой точки зрения, представляют виды пор. *Ceramiales* (*V. fucoides*, *C. virgatum*, *P.stricta*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fleurence J. Seaweed proteins: biochemical, nutritional aspects and potential uses. Trends in Food Science & Technology, 1999; 10: 25-28.

2. Lapidot M., Shrestha R. P., Weinstein Y., Arad S. Red microalgae: from basic know-how to biotechnology. Red algae in the genomic age. Dordrecht: Springer, 2010: 205-225.

3. Courtois A., Simon-Colin C., Boisset C., Berthou C., Deslandes E., Guézennec J., Bordron A. Floridoside extracted from the red alga *Mastocarpus stellatus* is a potent activator of the classical complement pathway. Marine drugs, 2008; 6 (3):407-417.

4. Kim M. J., Li Y. X., Dewapriya P., Ryu B., Kim S. K. Floridoside suppresses proinflammatory responses by blocking MAPK signaling in activated microglia. BMB reports, 2013; 46(8): 398-403.

SUMMARY

ANALYSIS OF ELEMENTAL AND BIOCHEMICAL COMPOSITION OF RED ALGAE (RHODOPHYTA, FLORIDEOPHYCEAE) FOR THEIR POTENTIAL APPLIED RELEVANCE IN MEDICINE AND FOOD INDUSTRY

Yanshin N. A., 3rd year student; V. Lemesheva, 1st year post-graduate student
Saint Petersburg State University;
7-9-11, Universitetskaya nab. Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

In this study we analyzed chemical and biochemical composition of several marine red algae, inhabiting Arctic region. The results are put into the context of potential applied relevance of these algae as sources of pharmacologically active substances and healthy food. We studied content of total and soluble protein, total carbohydrates, content of key mineral elements and a broad spectrum of low molecular weight metabolites (essential amino acids, vitamins, biologically active non-proteinogenic amino acids, floridoside etc.).

Keywords: *red algae, β-Alanine, floridoside, essential amino acid.*

REFERENCES

1. Fleurence J. Seaweed proteins: biochemical, nutritional aspects and potential uses. Trends in Food Science & Technology, 1999; 10: 25-28.

2. Lapidot M., Shrestha R. P., Weinstein Y., Arad S. Red microalgae: from basic know-how to biotechnology. Red algae in the genomic age. Dordrecht: Springer, 2010: 205-225.

3. Courtois A., Simon-Colin C., Boisset C., Berthou C., Deslandes E., Guézennec J., Bordron A. Floridoside extracted from the red alga *Mastocarpus stellatus* is a potent activator of the classical complement pathway. Marine drugs, 2008; 6 (3):407-417.

4. Kim M. J., Li Y. X., Dewapriya P., Ryu B., Kim S. K. Floridoside suppresses proinflammatory responses by blocking MAPK signaling in activated microglia. BMB reports, 2013; 46(8): 398-403.

СЕКЦИЯ 3. АНАЛИТИЧЕСКАЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

К ВОПРОСУ СТАНДАРТИЗАЦИИ ТАБЛЕТОК «АМБРОЛ»

Абдижалилова З.Х., докторант
Руководитель: **Юнусова Х.М.,** докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: zilola.pharm@mail.ru

В статье представлены результаты исследования по стандартизации препарата «Амброл». Проведенные исследования позволили определить методы стандартизации исследуемых таблеток.

Ключевые слова: *спектрофотометрия, количественное определения, стандартизация, методы, качества.*

Одним из наиболее часто используемых методов качественного и количественного анализа на сегодняшний день является спектрофотометрия. Причинами широкого использования данного метода не только при стандартизации лекарственных средств, но и в различных отраслях науки и техники, можно назвать следующие показатели: высокая специфичность, универсальность, сравнительная лёгкость измерений, возможность широкого выбора полос поглощения, наличие современной аппаратуры [1].

В литературных источниках имеется достаточное количество сведений об использовании спектрофотометрического метода определения биологически активных веществ в растительных препаратах. Создание и внедрение новых высокочувствительных методик контроля качества лекарственных средств является одной из главных задач фармацевтической науки [2,3].

В современной медицинской практике применяется широкий ассортимент готовых лекарственных форм муколитического действия. Разработка методов оценки качества данных лекарственных средств является актуальной задачей, которая может быть решена с применением методов спектрофотометрии, позволяющих совместить стадии идентификации и количественного определения.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным провести теоретические исследования по подбору оптимальных условий анализа многокомпонентных лекарственных средств муколитического действия методом спектрофотометрии. На основе полученных теоретических данных появится возможность научного подхода при создании унифицированной методики оценки качества сложных лекарственных форм [4].

Целью работы является проведение исследований, по оптимизации условий анализа методом спектрофотометрии и созданию высокоэффективных и научно обоснованных методик качественного и количественного определения таблеток содержащих амброксола гидрохлорид.

Экспериментальная часть

Объектами наших исследований выбраны таблетки «Амброл», полученные нами рекомендуемым составом и технологией.

Условия исследования заключались в следующем: около 0,24 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты, взбалтывают в течение 15 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтрует сквозь бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

5 мл полученного фильтрата помещают мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора сравнения 4 измеряют на спектрофотометре при длине волны 308 нм, используя в качестве компенсационного раствора 0,1 М хлористоводородной кислоты.

Содержание амброксола гидрохлорида (X) в одной таблетке, в граммах, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A_1 \text{ x } m_0 \text{ x } 5 \text{ x}100\text{x}25\text{xbxP}}{A_0 \text{x}100\text{x}25\text{x } m_1\text{x}5\text{x}100} = \frac{A_1 \text{ x } m_0 \text{ xbxP}}{A_0\text{x } m_1\text{x}100},$$

где:

A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора сравнения 4;

m_1 – масса навески препарата, в граммах;

m_0 – масса навески ФСО ГФУ или РСО амброксола гидрохлорида, в граммах;

P – содержание основного вещества в ФСО ГФУ или РСО амброксола гидрохлорида, в процентах;

b – средняя масса таблетки, в граммах.

Содержание $C_{13}H_{18}Br_2N_2O$x HCl (амброксола гидрохлорида) в одной таблетке, в пересчете на среднюю массу одной таблетки, должно быть:

На момент выпуска: от 0,0285 г до 0,0315 г.

На протяжении срока годности: от 0,0277 г до 0,0322 г.

Примечание. Приготовление раствора сравнения 4. Около 0,03 г (точная навеска) амброксола гидрохлорида (ФСО ГФУ или РСО) Помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты, взбалтывают до растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки, перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание: Реактивы, титрованные растворы, и питательные среды, приведенные в этих методах контроля качества лекарственного средства, описаны в соответствующих разделах Ф. Евр.

Выводы

Таким образом, учитывая чувствительность и точность, спектрофото-метрический метод для рекомендуемых таблеток «Амброл» приемлем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миназова Г.И. Стандарты качества лекарственных средств и требования, предъявляемые к ним. Фармация, 2011; 5: 51-52.

2. H. Zhao, S. Cafiero, Z. Williams, K.C. Bynum. Practical Considerations for the Development of a Robust Two-Step Dissolution Test for Enteric-Coated Immediate- and Extended-Release Solid Oral Dosage Formulations. Dissolution Technologies, 2011; February: 6-10.

3. Ковалева Е.Л., Митькина Л.И., Заинкова Н.В. и др. Стандартизация лекарственной формы «Таблетки». Фармация, 2010; 7: 3-7.

4. B. Yan, X. Lu, R. Lozano. Feasibility Study on Qualification of USP Dissolution Apparatus 1 and 2 Using the Enhanced Mechanical Calibration Procedure . Dissolution Technologies, 2011; May: 17-23.

SUMMARY

TO THE QUESTION OF STANDARDIZING «AMBROL» TABLETS

Abdizhalilova Z.Kh., applicant

Tashkent Pharmaceutical Institute,

100015, Tashkent, st. Aybek, 45, Republic of Uzbekistan

The article presents the results of a study on the standardization of the drug “Ambrol”. The studies conducted allowed us to determine the standardization methods of the studied tablets.

Keywords**:** *spectrophotometry, quantitative determination, standardization, methods, qualities.*

REFERENCES

1. Minasov G. I. Quality Standards of medicinal products and requirements to them. Pharmacy, 2011; 5: 51-52. (in Russian).

2. H. Zhao, S. Cafiero, Z. Williams, K.C. Bynum. Practical Considerations for the Development of a Robust Two-Step Dissolution Test for Enteric-Coated Immediate- and Extended-Release Solid Oral Dosage Formulations. Dissolution Technologies, 2011; February: 6-10.

3. Kovaleva E. L., Mitkina L. I., Zankova N. V. et al. Standardization of the dosage form "Tablets". Pharmacy, 2010; 7: 3-7. (in Russian).

4. B. Yan, X. Lu, R. Lozano. Feasibility Study on Qualification of USP Dissolution Apparatus 1 and 2 Using the Enhanced Mechanical Calibration Procedure . Dissolution Technologies, 2011; May: 17-23.

СОЕДИНЕНИЕ N-(4-БУТИЛОКСИ-3-ХЛОРФЕНИЛ)-2-ГИДРОКСИ-3,5-ДИХЛОРБЕНЗАМИДА И РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ЕГО АНАЛИЗА

Агафонова А.Р., студ. 5 курса

Руководитель: **Малахова А.Ю.**, канд. фарм. наук, ст. преп.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: anastasija.agafonova@pharminnotech.com

Ранее на кафедре фармацевтической химии было синтезировано соединение N-(4-бутилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамид, который проявляет более высокую противогименолепидозую активность по сравнению с базовым препаратом фенасалом. Соединение синтезировано впервые, поэтому необходимо его охарактеризовать и создать стандартный образец.

Ключевые слова: *салициланилиды, антигельминтные препараты, стандартный образец.*

В Российской Федерации паразитарные болезни занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционных и паразитарных заболеваний по данным государственного доклада « О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2018 году» [1]. Во многих регионах страны остается сложная эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью гельминтозами. Одной из причин оказалось отсутствие отечественных дешевых, высокоэффективных и малотоксичных антигельминтных средств. Поэтому создание новых антигельминтных препаратов является актуальным.

Ранее на кафедре фармацевтической химии было синтезировано соединение N-(4-бутилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамид, который проявляет более высокую противогименолепидозую активность по сравнению с базовым препаратом фенасалом [2].

Соединение синтезировано впервые, поэтому необходимо его охарактеризовать и создать стандартный образец.

Экспериментальная часть

Разработку стандартного образца проводили в соответствии с рекомендациями ГФ XIV [3] и статьей [4].

Получение стандартного образца соединения проводили методом трехкратной перекристаллизации соединения из этанола до сокращения интервала значений температуры плавления от 126 до 127 ^{0}C и до постоянного значения оптической плотности при длине волны 295±2 нм. Температура плавления определяли на приборе автоматическом анализаторе EZ-Melt с диапазоном измерений в пределах от 20 до 396 ^{0}C с электрическим обогревом.

Были оценены внешний вид, растворимость, потеря в массе при высушивании. В рамках изучения спектральных характеристик, а также с целью подтверждения подлинности были сняты УФ, ИК, ЯМР^{1}H и ^{13}C трех образцов соединения. Для определения посторонних примесей была разработана методика тонкослойной хроматографии. Для взятия навесок использовались электронные аналитические весы марки Sartorius CP224S (Германия).

Соединение представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, умеренно растворим в этаноле и ацетонитриле, легко растворим в N,N-диметилформамиде. Потеря в массе при высушивании не более 0,5%.

Ультрафиолетовые спектры снимали на спектрофотометре СФ-56 «ОКБ СПЕКТР», (Россия). УФ-спектр 0,0007% раствора образца соединения в этаноле в области от 210 нм до 360 нм имеет максимум при (295±2) нм и минимум при (260±2) нм.

Инфракрасные спектры были сняты на спектрофотометре ИК-Фурье – спектрометр, модель ФСМ-1201 «СПб Инструментс» (Россия) в дисках с калия бромидом и вазелиновом масле. ИК-спектры регистрировались инженером Любовью Николаевной Зинчук в аналитическом центре СПХФА. ИК-спектры были обработаны с помощью программы FSpec 4.0 (ООО «Мониторинг»). ИК-спектр, снятый в диске с калия бромидом, образца соединения, характеризуется валентными и деформационными колебаниями связей: амидной O=C–NH [~3290 $см^{-1}$ (ν N-H), 1635 $см^{-1}$ (ν C=O, «амид I»), 1530$см^{-1}$ (δ N-H, «амид II»)].

Спектры ЯМР-^{1}H и ^{13}C регистрировались на спектрометре «Bruker» Avance III 400MHz (Германия). Спектры ЯМР-^{1}H регистрировались при частоте 400 Мгц, а спектры ЯМР-^{13}C при 100 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d_6); внутренний стандарт − тетраметилсилан (SiMe4). Спектры ЯМР были сняты в Санкт-Петербургском государственном технологическом институте спектроскопистом Валентиным Ивановичем Захаровым. ЯМР- спектры были обработаны с помощью программы ACD/SpecManager 10.0 (AdvancedChemistryDevelopment, Inc.). ЯМР^{1}H – спектр соединения: δ=12.95 м.д. (s,1H) от фенольного гидроксила; δ=10.52 м.д. (s,1H) N-H амидный; δ=7.80 м.д. (d, J=2.51 Hz, 1H) и δ=7.67 м.д. (d, J=2.51 Hz, 1H) – два протона 3,5-дихлорсалицилата; δ=8.12 м.д. (d, J=2.26 Hz, 1H) и δ=7.57 м.д. (dd, J=9.03, 2.51 Hz,1H), δ=7.10 м.д. (d, J=9.03 Hz, 1H) – три протона фениламида; δ=4.04 м.д. (t, J=6.27 Hz, 2H), δ =1.68-1.84 м.д. (m, 2H), δ=1.41-1.59 м. д. (m, 2H) и δ=0.98 м.д. (t, J=7.53 Hz, 3H) – 9 протонов бутилоксигруппы. В ЯМР^{13}C–спектре соединения, снятом в растворе ДМСО-d_6, наблюдаются сигналы атомов углерода (164.7 м. д.,156.2 м. д., 147.0 м. д., 135.2 м. д, 130.5 м. д., 128. 4 м. д., 127.0 м. д., 127.0 м. д., 126.9 м. д., 122.6 м. д., 122.6 м. д., 122.6 м. д. 121.0 м. д., 120.3 м. д., 116.0 м. д.,116.0 м. д. ,67.9, м. д., 31.8 м. д., 19.0 м. д., 14.1 м. д.).

Чистоту образца соединения подтверждали методом ТСХ. Использовали: пластинке «Сорбфил» ПТСХ-П-А-УФ; система бензол – хлористый метилен – гексан – пропанол-1 – муравьиная кислота (4:2:2:0,5:0,1); детекцию пятен осуществляли монохроматором КФ-4 со светофильтром УФ-2 при длине волны 254 нм. При исследовании образца соединения, перекристаллизованного из этанола, на хроматограмме проявляется только одно пятно, соответствующие N-(4-бутилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамида с Rf=0,71±0,02.

При исследовании чистоты стандартного образца рекомендуется определение остаточных растворителей методом ГЖХ. При синтезе соединения применялись органические растворители, относящиеся к первому и второму классам токсичности (бензол, пиридин, N,N-диметилформамид). Определение этанола, относящегося к третьему классу токсичности, не проводили, так как потеря массы при высушивании составляла не более 0,5%.

Выводы

Таким образом, был получен стандартный образец соединения N-(4-бутилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамида методом трехкратной перекристаллизации соединения из этанола до сокращения интервала значений температуры плавления от 126 до 127 ^{0}C и до постоянного значения оптической плотности при длине волны 295±2 нм.

Были оценены внешний вид, растворимость, потеря в массе при высушивании. В рамках изучения спектральных характеристик, а также с целью подтверждения подлинности были сняты УФ, ИК, ЯМР^{1}H и ^{13}C трех образцов соединения. Для определения посторонних примесей была разработана методика тонкослойной хроматографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад.– М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019: 254 с.

2. Сафарова А. Я., Трусов С. Н., Севбо Д. П., Михайлицын Ф. С., Гицу Г. А., Лебедева М. Н., Самочатова Е. И. Получение салициланилида МСТ-27 и изучение его противогименолепидозной активности. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 2013; 2: 42 – 43.

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.1.0007.18 «Стандартные образцы». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. [Дата обращения – 29.02.2020].

4. Ковалева Е. Л., Багирова В. Л., Шахназаров К. С. Совершенствование методологических подходов к стандартизации фармацевтических субстанций. Химико-фармацевтический журнал, 2010; 44 (1): 35 – 42.

SUMMARY

COMPOUND OF N- (4-BUTYLOXY-3-CHLOROPHENYL) -2-HYDROXY-3,5-DICHLOROBENZAMIDE AND DEVELOPMENT OF ITS ANALYSIS TECHNIQUES

Agafonova A.R., 5th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

Previously, at the Department of Pharmaceutical Chemistry, the compound N- (4-butyloxy-3-chlorophenyl) -2-hydroxy-3,5-dichlorobenzamide was synthesized, which exhibits a higher anti-hymenolepidose activity compared to the base drug phenasal. The compound was synthesized for the first time, so it is necessary to characterize it and create a standard sample.

Keywords: *salicylanilides, anthelmintic drugs, standard sample.*

REFERENCES

1. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018: State report.- Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2019:254 p. (in Russian).

2. Safarova A. Ja., Trusov S. N., Sevbo D. P., Mihajlicyn F. S., Gicu G. A., Lebedeva M. N., Samochatova E. I. Preparation of salicylanilide MST-27 and study of its antihymenolepidotic activity. Medical Parasitology and parasitic diseases, 2013; 2: 42-43. (in Russian).

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 1. OFC.1.1.0007.18 "Standard samples". [Electronic edition]. Mode of access: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. [Accessed 29 February, 2020]. (in Russian).

4. Kovaleva E. L., Bagirova V. L., Shakhnazarov K. S. Improvement of methodological approaches to standardization of pharmaceutical substances. Chemical and pharmaceutical journal, 2010; 44 (1): 35-42. (in Russian).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА ОРГАНИЧЕСКОГО РАСТВОРИТЕЛЯ В СУБСТАНЦИИ КОАМИД

Аглоходжаева Ш.М., магистр 1 года обучения

Руководитель: **Ташпулатова А.Д.**, к.фарм.н., доцент

Ташкентский Фармацевтический Институт, 100015, Ташкент, ул. Айбек 45, Республика Узбекистан

E-mail: agloxodjayevashaxnoza@gmail.com

Разработана методика определения остаточных количеств органических растворителей в субстанции Коамид методом газо-жидкостной хроматографии .

Ключевые слова: *остаточные органические растворители, Коамид, газо-жидкостная хроматография.*

В последние годы наиболее актуальными проблемами здравоохранения во всем мире являются качество, эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС). Высокий уровень качества действующих и вспомогательных субстанций, используемых для их производства, является одним из условий, обеспечивающих эффективность и безопасность готовых лекарственных средств. Этот уровень гарантируется совокупностью таких критериев и норм, которые позволяют судить об уровне технологии их получения и соответствии по качеству тем образцам, которые были предъявлены для регистрации. Особое место в контроле качества занимает стандартизация новых биологически активных соединений, которые перспективны как потенциальные лекарственные средства. Под стандартизацией лекарственных препаратов понимают процесс определения качественных или количественных показателей, характеризующих их свойства. Следует отметить, что одним из самых важных этапов в разработке и внедрении в производство новых лекарственных средств является разработка методик контроля их качества, которая обеспечивает их безопасность. Одним из таких показателей качества является содержание остаточных органических растворителей. Остаточные органические растворители – летучие растворители, которые используются или образуются на любой стадии производства фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственного препарата и полностью не удаляются после завершения технологического процесса. Контролю на содержание органических растворителей подлежат фармацевтические субстанции и вспо-

могательные вещества, а также лекарственные препараты независимо от способа применения, если при их получении или очистке используются органические растворители, или они могут образоваться в процессе производства. Нормативная документация, регламентирующая качество таких фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, а также лекарственных препаратов, должна иметь раздел «Остаточные органические растворители». Предельно допустимое содержание органических растворителей в лекарственных средствах определяется степенью их возможного риска для здоровья человека.

Созданное в Ташкентском фармацевтическом институте под руководством профессора М.А. Азизовым лекарственное средство, стимулирующее эритропоэз, Коамид, представляющее собой координационное соединение кобальта с никотинамидом, прошло широкую клиническую апробацию и показало свою эффективность при различных степенях анемии. До медицинского применения доведен 1% инъекционный раствор Коамида.

Технология синтеза субстанции Коамида предусматривает использование на стадии очистки этилового спирта, который принадлежит к растворителям третьего класса токсичности и подлежит нормированию. В современных фармакопеях установленным методом для анализа остаточных органических растворителей является газо-жидкостная хроматография с пламенно-ионизационным детектированием. Исследование проводят на высокоэффективных капиллярных колонках, рекомендуемым режимом ввода пробы является парогазовый анализ из водных растворов либо из органических разбавителей. Нормативная документация на субстанцию Коамид не содержит показатель качества «Остаточные органические растворители». Учитывая это, целью настоящей работы явилась разработка методики определения содержания этилового спирта методом газо-жидкостной хроматографии с учетом современных требований.

Экспериментальная часть

Разработка условий хроматографического определения этилового спирта осуществлялась на газовом хроматографе Clarus-400 с пламенно-ионизационным детектором (ПИД) на капиллярной колонке Elite-Wax, длиной 60 м, внутренним диаметром 0,32 мм, внешним диаметром 0,5 или 1,0 мм.

1. Приготовление испытуемой пробы.

Подготовка пробы на исследование содержания остаточных органических растворителей осуществлялась следующим методом:

Около 0,5г испытуемого образца (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 5 мл воды для инъекций, растворяли при постоянном перемешивании, осторожно доводили до метки этим же растворителем. Затем фильтровали через бумажный или стеклянный фильтр с размером пор 0,45мкм. 1 мкл полученного раствора вводили в инжектор хроматографа.

2. Приготовление раствора рабочего стандартного образца (РСО).

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мл охлажденной до 10^{O} С воды и 0,2 г (точная навеска) этилового спирта. Содержимое колбы тщательно перемешивали и доводили объем до метки водой при постоянном помешивании (раствор А). отбирали 50 мл раствора А, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки при постоянном помешивании водой (раствор Б). 50 мл раствора Б помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки водой (раствор В).

3. Методика.

Условия хроматографирования:

Прибор: Газовый хроматограф Clarus-400, PerkinElmer (USA) или аналогичный;

Колонка: Капиллярная: Elite-Wax, длина 60м, внутренний диаметр 0,32 мм, внешний диаметр 0,5 или 1,0 мм, температурный диапазон (20-250)°С или колонка аналогичного типа;

Детектор: Пламенно-ионизационный (ПИД);

Температура колонки (камера): 80 °С;

Температура инжектора: 200 °С;

Температура детектора: 250 °С;

Сплит: 65 мл/мин;

Поток водорода: 45 мл/мин;

00Поток воздуха: 450 мл/мин;

Объем образца: 1 мкл;

4. Идентификация

Идентификация осуществлялась на основании сопоставления времен удерживания пиков этилового спирта в испытуемой пробе и соответствующего РСО. Время удерживания этилового спирта около 5,0-6,0.

5. Количественное определение

Количественное определение проводили методом сравнения со стандартным образцом в варианте абсолютной калибровки для каждого исследуемого органического растворителя.

1 мкл фильтрата пробы вводили в хроматограф, получая не менее 3 хроматограмм.

Выводы

Разработана методика определения этилового спирта в субстанции Коамид методом газо-жидкостной хроматографии. В результате анализа был обнаружен этанол – растворитель 3 класса с низким токсическим потенциалом, количество которого с субстанции составляет 0,2% и не превышает регламентируемые нормы. Присутствие в субстанции Коамид этанола объясняется участием его как на основной стадии процесса производства данного препарата, так и на последней стадии очистки, включающей перекристаллизацию из данного растворителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сабирзянов Д.Р., Тумилович Е.Ю., Карпенко Ю.Н. Анализ остаточных растворителей в субстанции анилокаина. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке», 2017; 19 (10): 359-362. DOI:615.072.:543.544.43

2. Завада О.А., Журавель И.А. Остаточные количества органических растворителей как один из показателей качества АФИ. Вестник КазНМУ, 2017; 2: 293-295. DOI 54.057:547.781

3. Мархабулина Р.Ш., Юсупова Л.М. Валидация аналитической методики определения остаточных органических растворителей для стандартизации субстанции 5,7-бис-(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуроксана. Стандартные образцы, 2014; 1: 55-61. DOI:543.4:544.2

SUMMARY

DETERMINATION OF RECIDUAL ORGANIC SOLVENT IN THE SUBSTANCE OF KOAMID

Aglokhodjayeva Sh.M., 1st year student of master's degree
The Tashkent Pharmaceutical Institute,100015, Tashkent, St. Aybek, Republic of Uzbekistan

A procedure has been developed for the determination of recidual organic solvent in the substance of Koamid using method of gas liquid chromatography.

Keywords: *residual organic solvent, Koamid, gas liquid chromatography.*

REFERENCES

1. Sabirzyanov D.R., Tumilovich E.Y., Karpenko Y.N. Analysis of residual solvents in anilocaine substance. The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium", 2017; 19 (10): 359-362. DOI:615.072.:543.544.43

2. Zavada O.A., Juravel I.A.. Residual quantities of organic solvents as an indicator of quality of API. Bulletin of KazNMU, 2017; 2: 293-295.DOI 54.057:547.781

3. Markhabulina R.Sh., Yusupova L.M. Validation of analytical procedure for determination of residual organic solvents for standardization the substance of 5,7-bis-meta-nitrophenylamino-4,6-dinitrobenzofuroxan. Certified Reference Materials, 2014; 1: 55-61. DOI:543.4:544.2

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИЙ МОРИНА И ГЛУТАТИОНА ПРИ РАЗЛИЧНОМ СООТНОШЕНИИ КОМПОНЕНТОВ

Антонов Д.О., студ. 3 курса; Сайдашева А.Н., студ. 3 курса
Руководитель: **Ильясов И.Р.**, к. фарм. н., доцент.
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Российская Федерация

E-mail: antonovdanya54@gmail.com

Исследован характер антиоксидантного взаимодействия композиций морин—глутатион при различных соотношениях компонентов. Для оценки антиоксидантной активности композиций и их компонентов использовали два подхода, основанных на ингибировании радикал-катионов 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфокислоты) ($ABTS^{\bullet+}$). Выявлен аддитивный или близкий к аддитивному характер проявления антиоксидантной активности композициями морин-глутатион, не зависящий от соотношения компонентов или метода оценки.

Ключевые слова: *морин, глутатион, антиоксидантная активность, аддитивное взаимодействие,* $ABTS^{\bullet+}$.

Морин (3,5,7,2',4'-пентагидроксифлавон), природный полифенол первоначально выделенный из представителей семейства Moraceae, обладает широким спектром фармакологической активности: антиоксидантной, противовоспалительной, антигипертензивной, нейропротекторной и др. [1]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что морин проявляет очень низкий уровень токсичности и его хроническое введение хорошо переносится [2]. Эти данные свидетельствуют о том, что морин может быть использован, как самостоятельно, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Перспективной может быть комбинация морина с глутатионом, одним из основных компонентов системы антиоксидантной защиты организма. Однако, взаимное влияние совместного присутствия морина и глутатиона на общую антиоксидантную активность практически не изучено. В настоящей работе исследован характер антиоксидантного взаимодействия композиций морин–глутатион при различных соотношениях компонентов.

Экспериментальная часть

Для оценки антиоксидантной активности (АОА) использовали спектрофотометрический метод, основанный на подавлении предварительно генерированных радикал-катионов 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфокислоты) ($ABTS^{\bullet+}$) антиоксидантами (деколоризационный метод) [3]. Композиции морин-глутатион продемонстрировали двухфазный субаддитивный характер проявления антиоксидантной активности (рис. 1.).

При соотношении компонентов морин-глутатион 1:1, 1:5, 1:10 и 1:15 наблюдали АОА на 19%, 21%, 26% и 20% ниже теоретической, рассчитанной сложением АОА компонентов (рис. 2.).

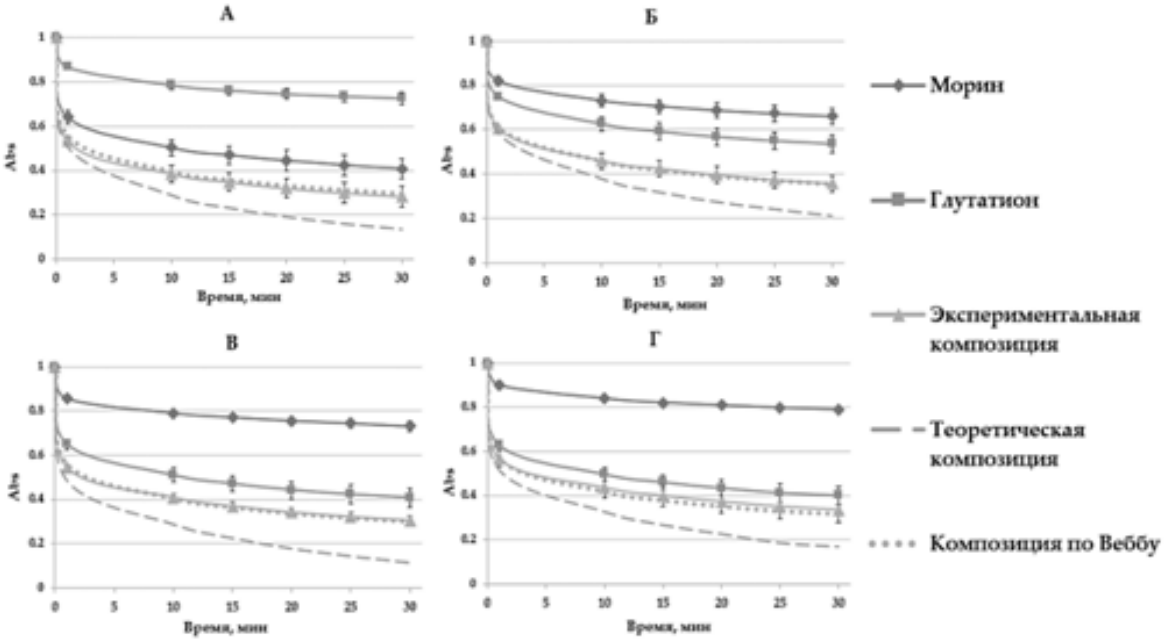


Рис. 1. Кинетические кривые ингибирования $ABTS^{\bullet+}$ композициями морин-глутатион и их компонентами при соотношениях: (А) 1:1, (Б) 1:5, (В) 1:10 и (Г) 1:15; *λ 730 нм, b 1 см.*

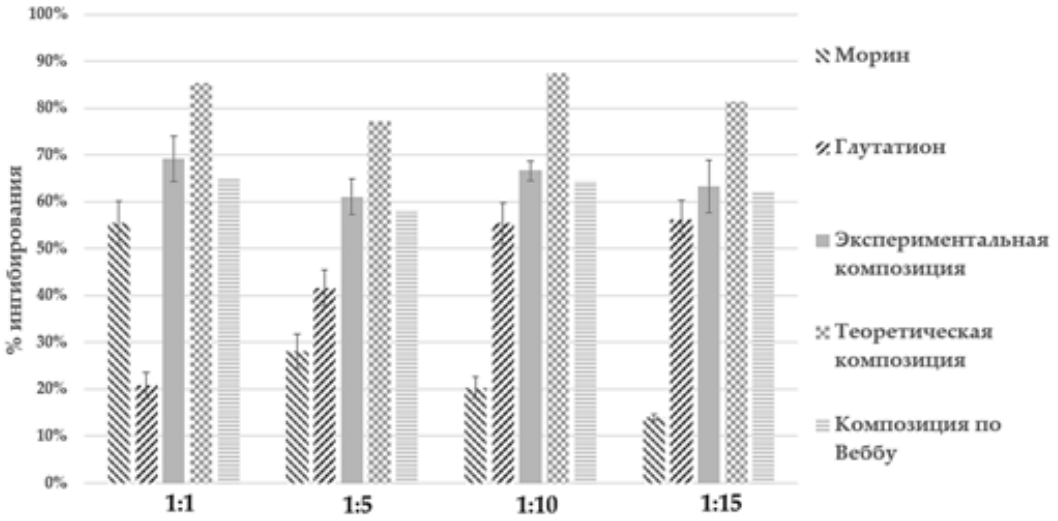


Рис. 2. Антиоксидантный эффект композиций морин-глутатион при различных соотношениях компонентов. Результаты исследования деколоризационным методом

Симуляция эффекта композиций по Веббу [4] показала характер антиоксидантного взаимодействия близкий к аддитивному для всех исследованных композиций. Это могло быть связано с возможным конкурентным образованием аддуктов взаимодействия морина с $ABTS^{\bullet+}$ в условиях избытка последнего, создаваемого в использованном методе [5]. Для исключения этой гипотезы мы применили другой подход, основанный на регистрации времени задержки, вызванном подавлением антиоксидантами накопления $ABTS^{\bullet+}$ (лаг-тайм метод) [3]. Тем не менее, результаты исследования композиций морин-глутатион 1:1, 1:5, 1:10 и 1:15 лаг-тайм методом также подтвердили аддитивный характер проявления антиоксидантной активности композициями (рис. 3).

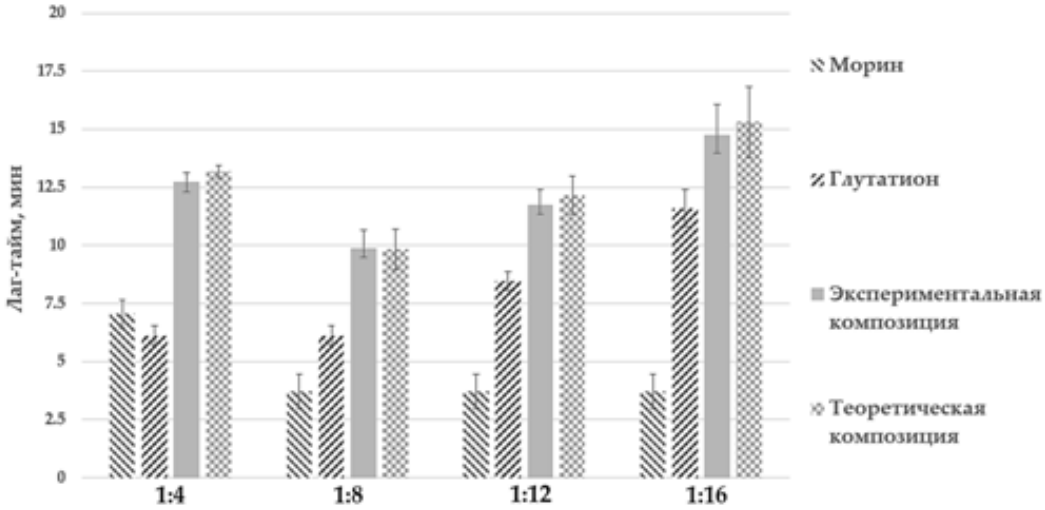


Рис. 3. Антиоксидантный эффект композиций морин-глутатион при различных соотношениях компонентов. Результаты исследования лаг-тайм методом.

Выводы

Исследование антиоксидантного взаимодействия композиций морин-глутатион при различных соотношениях компонентов показало аддитивный или близкий к аддитивному характер проявления ими антиоксидантной активности, который не зависел от соотношения компонентов и примененного метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Venu Gopal J. Morin Hydrate: Botanical origin, pharmacological activity and its applications: A mini-review. Pharmacogn. J., 2013; 5: 123–126.

2. Caselli A., Cirri P., Santi A., Paoli P. Morin: A Promising Natural Drug. Curr. Med. Chem., 2016; 23: 774–791.

3. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A. Three ABTS•+ radical cation-based approaches for the evaluation of antioxidant activity: fast- and slow-reacting antioxidant behavior. Chem. Pap., 2018; 72: 1917–1925.

4. Webb J.L. Effect of More than One Inhibitor. In Enzyme and Metabolic Inhibitors; Academic Press: New York, NY, USA and London, UK, 1963; 1: 66–79, 488–512.

5. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A., Terekhov R.P. ABTS/PP Decolorization Assay of Antioxidant Capacity Reaction Pathways. Int. J. *Mol. Sci.,* 2020; *21*: 1131.

SUMMARY

RADICAL SCAVENGING ACTIVITY OF THE MORIN – GLUTATHIONE COMPOSITIONS WITH A DIFFERENT RATIO OF COMPONENTS

Antonov D.O., 3rd year student; Saydasheva A.N., 3rd year student
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);
Building 2, 8, Trubetskaya street, Moscow, 119991, Russian Federation

The antioxidant behaviour of morin-glutathione compositions was studied at different components ratio. Two approaches based on the inhibition of radical cations of 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS•+) were used to evaluate the antioxidant activity of compositions and individual components. The additive or subadditive antioxidant activity mixture effects were revealed for the morin-glutathione compositions, which were independent of the components ratio or the approaches used.

Keywords: *morin, glutathione, antioxidant activity, additive effect, ABTS•+.*

REFERENCES

1. Venu Gopal J. Morin Hydrate: Botanical origin, pharmacological activity and its applications: A mini-review. Pharmacogn. J., 2013; 5:123–126.

2. Caselli A., Cirri P., Santi A., Paoli P. Morin: A Promising Natural Drug. Curr. Med. Chem., 2016; 23: 774–791.

3. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A. Three ABTS•+ radical cation-based approaches for the evaluation of antioxidant activity: fast- and slow-reacting antioxidant behavior. Chem. Pap., 2018; 72: 1917–1925.

4. Webb J.L. Effect of More than One Inhibitor. In Enzyme and Metabolic Inhibitors; Academic Press: New York, NY, USA and London, UK, 1963; 1: 66–79, 488–512.

5. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A., Terekhov R.P. ABTS/PP Decolorization Assay of Antioxidant Capacity Reaction Pathways. Int. J. Mol. Sci., 2020; 21: 1131.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ СОЕДИНЕНИЯ N-(4-ЭТИЛОКСИ-3-ХЛОРФЕНИЛ)-2-ГИДРОКСИ-3,5-ДИХЛОРБЕНЗАМИДА, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Гайдукова Е.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Малахова А.Ю.**, канд. фарм. наук, ст. преп.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: elizaveta.gajdukova@pharminnotech.com

На кафедре фармацевтической химии в течение ряда лет ведется поиск новых эффективных и малотоксичных антигельминтных средств в ряду салициланилидов. Ранее было получено соединение N-(4-этилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамид, который проявляет более высокую противогименолепидозую активность по сравнению с базовым препаратом фенасалом, поэтому необходимо его охарактеризовать и создать стандартный образец.

Ключевые слова: *салициланилиды, антигельминтные препараты, стандартный образец.*

В течение последних лет отмечается повышение заболеваемости кишечными гельминтозами, и по оценке Всемирного банка экономический ущерб от них занимает четвертое место среди болезней и травм. Паразитарные болезни являются причиной задержки психического и физического развития детей, снижают трудоспособность взрослого населения. Вызывая аллергизацию организма пораженного человека, они снижают сопротивляемость к инфекционным и соматическим заболеваниям, уменьшают эффективность вакцинопрофилактики. Длительное использование одних и тех же антигельминтиков постепенно привело к распространению резистентных популяций паразитов [1].

На кафедре фармацевтической химии в течение ряда лет ведется поиск новых эффективных и малотоксичных антигельминтных средств в ряду салициланилидов. Ранее было получено соединение N-(4-этилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамид, который проявляет более высокую противогименолепидозую активность по сравнению с базовым препаратом фенасалом [2].

Соединение синтезировано впервые, поэтому необходимо его охарактеризовать и создать стандартный образец.

Экспериментальная часть

Разработку стандартного образца проводили в соответствии с рекомендациями ГФ XIV [3] и статьей [4].

Получение стандартного образца соединения проводили методом трехкратной перекристаллизации соединения из этанола до сокращения интервала значений температуры плавления от 169 до 170 ^{0}C и до постоянного значения оптической плотности при определенной длине волны. Температура плавления определяли на приборе автоматическом анализаторе EZ-Melt с диапазоном измерений в пределах от 20 до 396 ^{0}C с электрическим обогревом.

Были оценены внешний вид, растворимость, потеря в массе при высушивании. В рамках изучения спектральных характеристик, а также с целью подтверждения подлинности были сняты УФ, ИК, ЯМР^{1}H и ^{13}C трех образцов соединения. Для определения посторонних примесей была разработана методика тонкослойной хроматографии. Для взятия навесок использовались электронные аналитические весы марки Sartorius CP224S (Германия).

Соединение представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, умеренно растворим в этаноле и ацетонитриле, легко растворим в N,N – диметилформамиде. Потеря в массе при высушивании не более 0,5%.

Ультрафиолетовые спектры снимали на спектрофотометре СФ-56 «ОКБ СПЕКТР», (Россия). УФ-спектр раствора образца соединения в этаноле в области от 210 нм до 360 нм имеет максимум и минимум.

Инфракрасные спектры были сняты на спектрофотометре ИК-Фурье – спектрометр, модель ФСМ-1201 «СПб Инструментс» (Россия) в дисках с калия бромидом и вазелиновом масле. ИК-спекры регистрировались инженером Любовью Николаевной Зинчук в аналитическом центре СПХФА. ИК спектры были обработаны с помощью программы FSpec 4.0 (ООО «Мониторинг»). ИК-спектр, снятый в диске с калия бромидом, образца соединения , характеризуется валентными и деформационными колебаниями связей: амидной O=C–NH [~3290 см$^{-1}$ (ν N-H), 1635 см$^{-1}$ (ν C=O, «амид I»), 1530см$^{-1}$ (δ N-H, «амид II»)].

Спектры ЯМР-^{1}H и ^{13}C регистрировались на спектрометре «Bruker» Avance III 400MHz (Германия). Спектры ЯМР-^{1}H регистрировались при частоте 400 Мгц, а спектры ЯМР-^{13}C при 100 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d_6); внутренний стандарт − тетраметилсилан (SiMe4). Спектры ЯМР были сняты в Санкт-Петербургском государственном технологическом институте спектроскопистом Валентиным Ивановичем Захаровым. ЯМР- спектры были обработаны с помощью программы ACD/SpecManager 10.0 (AdvancedChemistryDevelopment, Inc.). ЯМР^{1}H – спектр соединения: δ=12.95 м.д. (s,1H) от фенольного гидроксила; δ=10.52 м.д. (s,1H) N-H амидный; δ=7.80 м.д. (1H) и δ=7.67 м.д. (1H) – два протона 3,5-дихлорсалицилата; δ=8.12 м.д. (c1H) и δ=7.57 м.д. (1H), δ=7.10 м.д. (1H) – три протона фениламида; δ=4.04 м.д. (2H), δ=1.41-1.59 м. д. (3H) –5 протонов бутилоксигруппы. В ЯМР^{13}C–спектре соединения, снятом в растворе ДМСО-d_6, наблюдаются сигналы атомов углерода (164.7 м. д.,156.2 м. д., 147.0 м. д., 135.2 м. д, 130.5 м. д., 128. 4 м. д., , 127.0 м. д., , 122.6 м. д., 122.6 м. д., 122.6 м. д. 121.0 м. д., 120.3 м. д.,,116.0 м. д. ,64.1, 14.8 м. д.).

Чистоту образца соединения подтверждали методом ТСХ. Использовали: пластинке «Сорбфил» ПТСХ-П-А-УФ; система бензол – хлористый метилен – гексан – пропанол-1 – муравьиная кислота (4:2:2:0,5:0,1); детекцию пятен осуществляли монохроматором КФ-4 со светофильтром УФ-2 при длине волны 254 нм. При исследовании образца соединения, перекристаллизованного из этанола, на хроматограмме проявля-

ется только одно пятно, соответствующие N-(4-этилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамиду с Rf=0,65±0,02.

При исследовании чистоты стандартного образца рекомендуется определение остаточных растворителей методом ГЖХ. При синтезе соединения применялись органические растворители, относящиеся к первому и второму классам токсичности (бензол, пиридин, N,N-диметилформамид). Определение этанола, относящегося к третьему классу токсичности, не проводили, так как потеря массы при высушивании составляла не более 0,5%.

Выводы

Таким образом, был получен стандартный образец соединения N-(4-этилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамида методом трехкратной перекристаллизации соединения из этанола до сокращения интервала значений температуры плавления от 169 до 170^{0}С и до постоянного значения оптической плотности при определенной длине волны .

Были оценены внешний вид, растворимость, потеря в массе при высушивании. В рамках изучения спектральных характеристик, а также с целью подтверждения подлинности были сняты УФ, ИК, ЯМР^{1}Н и ^{13}С трех образцов соединения. Для определения посторонних примесей была разработана методика тонкослойной хроматографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bethony J., Brooker S., Albonico M. [et al.] Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet, 2006; 367 (9521): 1521–1532.

2. Малахова А.Ю., Сафарова А. Я., Трусов С. Н., Севбо Д. П., Михайлицын Ф. С., Гицу Г. А., Лебедева М. Н., Самочатова Е. И. Получение салициланилида МСТ-24 и изучение его противогименолепидозной активности. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 2013; 3: 46 – 47.

3. Ковалева Е. Л., Багирова В. Л., Шахназаров К. С. Совершенствование методологических подходов к стандартизации фармацевтических субстанций. Химико-фармацевтический журнал, 2010; 44 (1): 35 – 42.

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.1.0007.18 «Стандартные образцы». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE STANDARDIZATION PARAMETERS OF THE N- (4-ETHYLOXY-3-CHLOROPHENYL) -2-HYDROXY-3,5-DICHLORBENZAMIDE COMPOUND HAVING AN ANTIHELMINT ACTIVITY

Gaidukova E.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

For several years, the Department of Pharmaceutical Chemistry has been searching for new effective and low-toxic anthelmintic agents in the series of salicylanilides. Previously, the compound N- (4-ethyloxy-3-chlorophenyl) -2-hydroxy-3,5-dichlorobenzamide was obtained, which exhibits a higher anti-hymenolepidose activity compared to the base drug phenasal, therefore it is necessary to characterize it and create a standard sample.

Keywords*: salicylanilides, anthelmintic drugs, standard sample.*

REFERENCES

1. Bethony J., Brooker S., Albonico M. [et al.] Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet, 2006; 367 (9521): 1521–1532. (in Russian).

2. Malakhova A. Yu., Safarova A. Ya., Trusov S. N., sevbo D. P., Mikhailitsyn F. S., gitsu G. A., Lebedeva M. N., Samochatova E. I. Obtaining salicylanilide MST-24 and studying its antihymenolepidosis activity. Medical Parasitology and parasitic diseases, 2013; 3: 46 – 47. (in Russian).

3. Kovaleva E. L., Bagirova V. L., Shakhnazarov K. S. Improvement of methodological approaches to standardization of pharmaceutical substances. Chemical and pharmaceutical journal, 2010; 44 (1): 35-42. (in Russian).

4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 1. OFC.1.1.0007.18 “Standard samples”. [Electronic edition]. Mode of access: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

ПРОБЛЕМА ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С ОСОБЕННОСТЯМИ МЕТАБОЛИЗМА

Головина А.Е., студ. 3 курса, Шаландаева М.С., студ. 3 курса
Руководитель: **Стрелова О.Ю.**, канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: golovina.anastasiya@pharminnotech.com

Рассмотрены возможности возникновения ложноположительных результатов при употреблении лекарственных веществ, не относящихся к наркотическим средствам, психотропным и токсическим веществам.

Ключевые слова*: ложноположительные результаты, фенибут, дюспаталин, селегелин.*

В современной медицинской практике лабораторные исследования на наркотические средства, психотропные и токсические вещества являются необходимой составляющей обследований для установления факта употребления, срока давности и продолжительности приема токсических веществ. Согласно Приказу МЗ РФ № 933н от 18 декабря 2015 г. и Приказу МЗ РФ № 40 от 27 января 2006 г. проведение химико-токсикологического исследования биологического объекта должно осуществляться предварительными иммунохимическими методами и подтверждающими методами газовой и (или) жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием с помощью технических средств, обеспечивающих регистрацию и обработку результатов исследования путем сравнения полученного результата с данными электронных библиотек масс-спектров [1,2].

Положительный и ложноположительный результаты на присутствие наркотического вещества отрицательно сказываются на репутации работника, а в некоторых случаях дискредитируют его и незаслуженно ограничивают в правах. Объяснением данному явлению могут служить кросс – реакции между аналитами, приводящие к неверному результату. Они возникают вследствие приема лекарственных препаратов, не относящихся к наркотическим и психотропным. Поскольку антитела формируют места связывания не на конкретную молекулу, а на некоторый характерный фрагмент молекулы, то и иммунная реакция может происходить с веществами, имеющими в своей структуре этот фрагмент. Наличие перекрестных реакций с другими соединениями может стать причиной ложноположительных реакций (по данным литературы их может быть до 10-15%) [1].

В настоящее время представляют интерес такие препараты, как дюспаталин, селегелин и фенибут, дающие ложноположительный тест на наркотический вещество, но сами не являющиеся таковыми.

Фенибут – аминофенилмасляная кислота – производное фенилэтиламина. Фенилэтиламин в концентрации 15% или более внесён как прекурсор в список наркотических средств, оборот которых в Российской Федерации запрещён. Фенибут может дать ложноположительный результат на наличие амфетаминов, в частности, на их метаболит метамфетамин, так как амфетамины – производные фенилэтиламина [3].

Юмекс – селегелина гидрохлорид – противопаркинсоническое средство. Селегилин метаболизируется цитохромом Р450 до L-десметилселегилина и L-метиламфетамина, последний является одним из энантиомеров метамфетамина. Поэтому селегелин также даст ложноположительный результат на наличие наркотических веществ [3].

Дюспаталин – мебеверин – спазмолитическое, миотропное стредство. Было установлено, что он нестабилен и быстро метаболизируется до первоначальной формы мебеверин-спирта и вератриновой кислоты. Мебеверин-спирт является предшественником ряда амфетаминподобных соединений. Следовательно, он может давать ложноположительные результаты на наличие амфетаминов [3,4].

Вывод

Таким образом, положительные данные анализа на содержание амфетамина не являются абсолютно специфичными и могут быть обусловлены наличием фенилалкиламинов. Этот положительный результат может быть также вызван аналогом амфетамина.

Неожиданные и спорные результаты обязательно должны быть обсуждены с пациентом, особенно, если субъект никогда не наблюдался у наркологов и не состоял на наркологическом учете. Поэтому необходи-

мо подтверждение наличие токсических веществ более специфическими методами, такими как хромато-масс-спектрометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Г.Г. Иммунная хроматография как предварительный метод химико-токсикологического анализа. Анализ ложноположительных результатов. Сборник материалов конференции «Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы», Хабаровск, 11 декабря 2017 г.: 56-60.

2. Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю., Крысько М.В., Куклин В. Н. Исследование волос с целью диагностики употребления психоактивных веществ. «Вестник Российской военно-медицинской академии», 2019; 1: 120-126.

3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М. : РИА Новая волна, 2012: 1216 с.

4. Kraemer T., Wennig R., Maurer H. The Antispasmodic Drug Mebeverine Leads to Positive Amphetamine Results by Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA)—Studies on the Toxicological Analysis of Urine by FPIA and GC-MS. Journal of analytical toxicology, 2001; 25 (5): 333-338.

SUMMARY

THE PROBLEM OF CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF BIOLOGICAL OBJECTS FOR THE DETERMINATION OF MEDICINAL SUBSTANCES WITH THE PECULIARITIES OF METABOLISM

Golovina A.E., 3th year student, Shalandaeva M.S., 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The possibilities of the occurrence of false-positive results when using drugs that are not related to narcotic drugs, psychotropic and toxic substances are considered.

Keywords: *false positive results, phenibut, duspatalin, selegeline.*

REFERENCES

1. Nazarenko G.G. Immune chromatography as a preliminary method of chemical toxicological analysis. Analysis of false positive results. Collection of materials of the conference “Selected issues of forensic medical examination”, Khabarovsk, December 11, 2017: 56-60. (in Russian).

2. Slustovskaya Yu.V., Strelova O.Yu., Krysko MV, Kuklin V.N. Hair research to diagnose the use of psychoactive substances. “Bulletin of the Russian Military Medical Academy”, 2019; 1: 120-126. (in Russian).

3. Mashkovsky M. D. Drugs. 16th ed. M.: RIA New Wave, 2012 : 1216 p. (in Russian).

4. Kraemer T., Wennig R., Maurer H. The Antispasmodic Drug Mebeverine Leads to Positive Amphetamine Results by Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA)—Studies on the Toxicological Analysis of Urine by FPIA and GC-MS. Journal of analytical toxicology, 2001; 25 (5): 333-338.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ В КАЧЕСТВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ТАБЛЕТОК «АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА»

Денисов М.А., асп. 3 года обучения, Гаврилов Л.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Саушкина А.С.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Denisov.Michail@pharminnotech.com

Разработана методика количественного определения ацетилсалициловой кислоты в готовой лекарственной форме таблетки с помощью величины интегральной интенсивности.

***Ключевые слова*:** *ультрафиолетовая спектроскопия, величина интегральной интенсивности, готовые лекарственные формы, ацетилсалициловая кислота.*

Ультрафиолетовая спектроскопия представляет собой один из широко используемых физико-химических методов анализа, описанный во всех фармакопеях мира [1-4], применяемый как для качественного, так и для количественного определения фармацевтических субстанций. Нами опробована возможность применения величины интегральной интенсивности под ультрафиолетовой кривой в качестве одного из способов количественного определения действующих веществ в твердых однокомпонентных лекарственных формах, в состав которых входит ацетилсалициловая кислота.

Экспериментальная часть

Объектами являлись серийно выпускаемые таблетки «Ацетилсалициловая кислота» производителей ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», ОАО «Уралбиофарм», ОАО «Фармстандарт – Лексредства».

Объекты исследования анализировались при помощи ультрафиолетового спектрометра UV-1800 компании Shimadzu и UV5 компании Mettler Toledo.

Для измерения спектров поглощения готовили растворы каждой исследуемой субстанции по следующей методике: 0,0500 г субстанции (точная навеска) вносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 20-30 мл спирта этилового 95%, доводили указанным растворителем до метки, перемешивали.

1,0 мл полученного раствора доводили до метки 0,1М раствором хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали. Измеряли УФ-спектры полученных растворов на спектрофотометре в интервале длин волн от 220 нм до 320 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно использованного растворителя (рис 1). Затем рассчитывали значения интегральной интенсивности при этих длинах волн с помощью формул приближенного интегрирования.

Этот метод основан на том, что полосу поглощения, использованную для измерения спектра, разбивают на ряд равных отрезков таким образом, чтобы заменить дугу графика подинтегральной функции y = f(x) (спектральную кривую) на стягивающую ее хорду (рис. 1).

Это прием позволяет рассматривать площадь под кривой спектра поглощения как сумму площадей ряда трапеций, образованных на отрезках с равным шагом деления оси абсцисс. В качестве такого шага разделения полосы поглощения использована величина в 4 нм.

Для каждой «трапеции» вычисляли примерное значение площади, используя в качестве величины основания трапеции отрезок Δx (рис. 1; отрезок, равный 4 нм). А высоты – соответственно значение функции (оптической плотности) в начале и конце соответствующего отрезка разбиения.

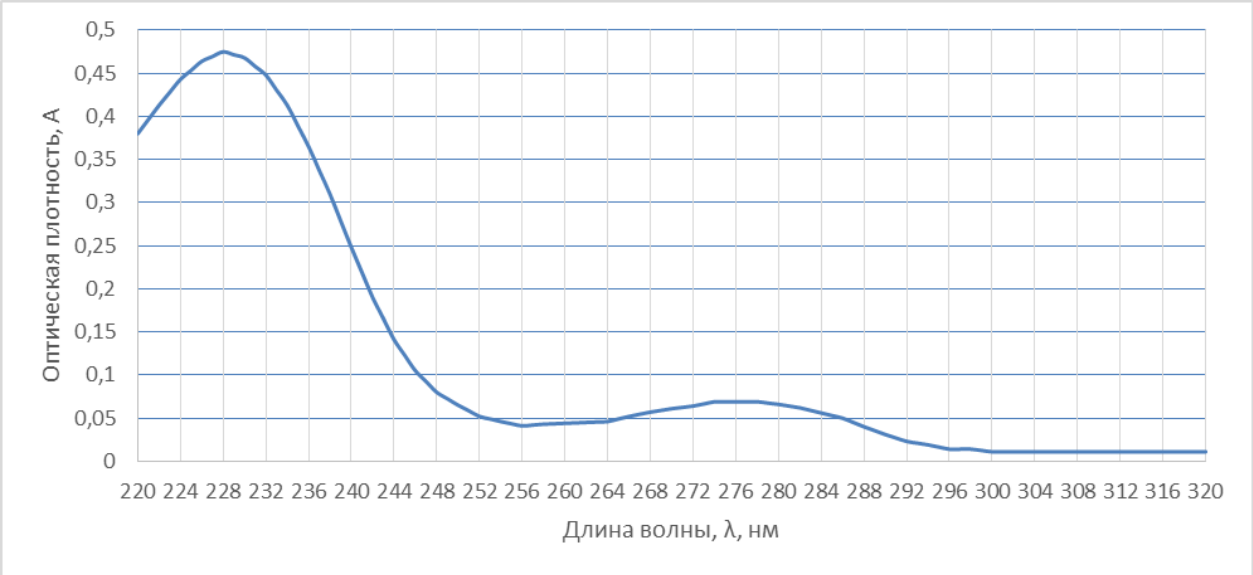


Рис. 1. Разбивка УФ-спектра поглощения спиртового извлечения из таблеток «Ацетилсалициловая кислота» компании ОАО «Фармстандарт – Лексредства» с шагом деления оси абсцисс 4 нм

Применив формулу трапеции к каждому отрезку разбиения и суммируя полученные результаты, нашли общую площадь под кривой спектра поглощения (интегральную интенсивность) модельных смесей и готовых лекарственных форм как сумму трапеций по формуле [5]:

$$\int_a^b f(x)dx \approx \{\frac{h}{2}(y_0 + 2(y_1 + y_2 + y_3 + \cdots + y_{(n-1)}) + y_n\},$$

где: h – шаг разбиения полосы поглощения (4 нм); y_i – значения оптической плотности в точках разбиения полосы поглощения.

Расчет количественного содержания в % в таблетках проводился по формуле:

$$X, \% = \frac{S_x * a_0 * P * M_{ср}}{S_0 * a_x * M},$$

где: S – значение интегральной интенсивности испытуемого образца;
S_0 – значение интегральной интенсивности стандартного образца;
a – навеска испытуемого образца, мг;
a_0 – навеска стандартного образца, мг;
P – содержание активной субстанции в стандартном образце, %;
$M_{ср}$ – средняя масса таблетки, мг;
M – содержание активной субстанции в таблетках по прописи, мг;

Предварительно нами было снят стандартный образец ацетилсалициловой кислоты, по методике указанной выше. В результате среднее значение интегральной интенсивности составило 14.02 единиц.

При анализе серийно выпускаемых таблеток, на основе ацетилсалициловой кислоты были получены результаты, приведенные в таблице 1.

Таблица 1

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ УФ-СПЕКТРА ТАБЛЕТОК «АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА» РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ В 0,1М РАСТВОРЕ ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ В ОБЛАСТИ (220-320) НМ

Компания	Интегральная интенсивность	
	значение	% от нормы
ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ»	11,70±0,13	100,14
ОАО «Уралбиофарм»	11,52±0,17	98,60
ОАО «Фармстандарт-Лексредства»	11,45±0,20	98,00

В результате установлено, что количественное содержание основного ингредиента в готовой лекарственной форме «Ацетилсалициловая кислота» соответствует требованиям нормативной документации [6]. И данный метод возможен в качестве альтернативы использования для количественного содержания действующих веществ в некоторых твердых лекарственных формам и препаратах.

Вывод

Анализ полученных данных показал, что этот метод дает обобщенную характеристику качества препарата. На примере таблеток «Ацетилсалициловая кислота» различных производителей показана возможность применения данного метода в качестве определения количественного содержания действующего вещества однокомпонентных лекарственных средствах. При этом метод позволяет однозначно выявить погрешность в дозировках лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС 1.2.1.1.003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea/php.

2. Государственная фармакопея Республики Беларусь II издание. М. Типография «Победа», 2012.

3. Государственная фармакопея Украины 2 издание. Х. ДП НЕФЦ, 2016.

4. Европейская фармакопея 9 издание [Электронный ресурс]. – Режим доступа URL: http://online6.edqm.eu/ep908/ [Дата обращения – 15.02.2020]

5. Данилина Н.И, Дубровская Н.С. Вычислительная математика. Москва: Высш. шк., 1985: 472 с.
6. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 3. ФС 3.1.0009.18. «Ацетилсалициловая кислоты, таблетки» [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea/php.

SUMMARY

APPLICATION OF A QUANTITY OF INTEGRAL INTENSITY AS A QUANTITATIVE ANALYSIS OF "PARACETAMOL" TABLETS

Denisov M.A., 3rd year PhD student, Gavrilov L.A., 5th year student.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A procedure has been developed for the quantitative determination of acetylsalicylic acid in the finished dosage form of a tablet using a value of the integrated intensity.

Keywords: *ultraviolet spectroscopy, integral intensity value, total spectrum, finished dosage forms, acetylsalicylic acid.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 1. OFS 1.2.1.1.003.15 " Spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions "[Electronic edition]. Mode of access: http://femb.ru/femb/pharmacopea/php. State Pharmacopeia of Republic of Belarus II edition. Minsk. Tipografia «Pobeda», 2012.
2. State Pharmacopeia of Ukraine 2 edition. Kharkov. DP NEFC, 2016.
3. European Pharmacopeia 9th edition. Available from: http://online6.edqm.eu/ep908/ [Accessed 15 February 2020].
4. Danilina N.I, Dubrovskaya N.S. Vychislitel'naya matematika. Moscow: Vyssh. shk., 1985: 472 s. (in Russian).
5. State Pharmacopeia of USSR XI edition, 2 part. Moscow. Medicina, 1990.
6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 3. FS 3.1.0009.18. ""Acetylsalicylic acid, tablets" [Electronic edition]. Mode of access: http://femb.ru/femb/pharmacopea/php.

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХИТОЗАНА, ПОЗВОЛЯЮЩИХ УСОВЕРШЕНСТВОВАТЬ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СЫРЬЯ И ДАТЬ ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ЕГО ОСНОВЕ

Кадысева О.В., соискатель уч. ст.[1], младший научный сотрудник[2]
Руководитель: **Таранченко В.Ф.**[2], канд. хим. наук, доц.;
Консультант: **Быков В.Н.**[3], докт. мед. наук, проф.
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация;
[2]ФГУП «НЦ «Сигнал», 107014, г. Москва, ул. Большая Оленья, д. 8;
[3]ООО «Профит Фарм», 123154, г. Москва, б-р Генерала Карбышева, д. 8, стр. 3

E-mail*:* oksana.kadyseva@mail.ru

Методами *in vitro* и *in vivo* оценена гемостатическая активность образцов хитозана и местных гемостатических средств. Методами ЯМР-спектрометрии и УФ-спектроскопии определены основные физико-химические характеристики исследуемых образцов. Установлено, что при выборе сырья для производства гемостатиков целесообразно исследовать процесс конформационного перехода.

Ключевые слова: *гемостатическая активность, хитозан, кровотечение.*

Эффективный гемостаз является одним из аспектов неотложной медицины, поскольку кровотечение относят к основной причине смерти от травм в быту и ранений при аварийных ситуациях. Традиционные подходы к оказанию первой помощи при кровотечениях связаны с применением жгута или турни-

кета, но и для них характерны ряд ограничений и недостатков. Развитие методов экстренной помощи связано с применением местных гемостатических средств (МГС) на основе материалов, полученных химическим и биотехнологическим путем. Большое распространение находят изделия на основе хитозана – природного полисахарида из панцирей ракообразных и насекомых. Известно множество способов промышленного получения хитозана, однако единого стандарта оценки его показателей качества не существует. Параметры, регламентируемые нормативно-технической документацией, ограничиваются определением химической и микробиологической чистоты, степени деацетилирования (ДА) и молекулярной массы (ММ), но ни один из этих показателей не позволяет сделать исчерпывающего вывода о свойствах хитозана как кровоостанавливающего материала, исключающего необходимость проведения экспериментов *in vivo*.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны образцы хитозана: «Natural Ingredients» (Китай), «Henan Tianfu» (Китай), «Mezon» (Индия), СНА-2/-3/-7 (Россия), а также изделий на его основе производства России – «Гемохит», «Гепоглос», «Опытный образец № 1» и Великобритании – «Celox». Для каждого образца проводили не менее трёх параллельных экспериментов по каждому методу исследования.

Степень ДА определяли с помощью ЯМР-спектрометра Bruker Avance III HD 600 МГц, используя растворы образцов в D_2O/HCl, при 50 °С, согласно методике [1]. Конформационные переходы исследовали с помощью УФ-спектрофотометра Agilent 8453 измерением светопропускания 0,3 % растворов образцов при 650 нм по мере добавления 2,5 % NaOH [2].

Исследования *in vitro* проводили с использованием крови здоровых доноров мужского пола 25 – 40 лет. Забор крови производили в пробирки, содержащие натрия цитрат 1:9. Для определения времени коагуляции (ВК) к 10 мг образца при 37 °С добавляли 1 мл крови [3] и 0,1 мл 0,2М $CaCl_2$. Фиксировали время образования сгустка. Для определения динамического времени коагуляции (ДВК) готовили часовые стекла с пленками образцов [4]. На стекла наносили кровь и 0,2М $CaCl_2$, перемешивали. Спустя каждые 5 минут смывали пробы дистиллированной водой. Растворы центрифугировали и с помощью УФ-спектрофотометра измеряли оптическую плотность при 545 нм.

Оценку эффективности МГС *in vivo* проводили на баранах романовской породы на модели тяжелого ранения паха при иссечении стенки бедренной артерии длиной не менее 5 мм. МГС применяли после 30 секунд свободного кровотечения. Изделие размещали в ране и осуществляли компрессию (3 минуты), далее имитировали тугую тампонаду раны. Через 5 минут оценивали первичный гемостаз, повторно осуществляли тугую тампонаду на 2 часа, далее проводили оценку вторичного гемостаза, маршевую пробу, осмотр раны, контроль наличия тромба и пульсации ниже места повреждения.

Выводы

Установлено, что хитозан и МГС на его основе проявляют выраженную гемостатическую активность со средним ВК 10,9–23,5 мин и 16,6–21,8 мин соответственно (табл.). Отмечено отсутствие гемостаза для образца «Гепоглос». Данные согласуются с результатами ДВК (рис. 1). МГС «Гемохит», «Celox» и «Опытный образец № 1» *in vivo* обеспечили первичный гемостаз в 67 % случаев, вторичный гемостаз и положительную маршевую пробу в 100 % случаев. Установлено, что процесс конформационных переходов (рис. 2) и способность инициировать гемостаз зависит от ММ и степени ДА, которые на данный момент рассматриваются в качестве основных показателей при контроле качества хитозана. Выявлено, что гемостатической активностью обладают образцы, величина светопропускания 0,3 % раствора которых при pH 7,35–7,45 составляет не менее 75 %. Таким образом, при выборе сырья для производства МГС наряду со степенью ДА и ММ, целесообразно исследовать процесс конформационного перехода. Подобный эксперимент также способен дать оценку эффективности разработанного МГС без проведения биологического эксперимента.

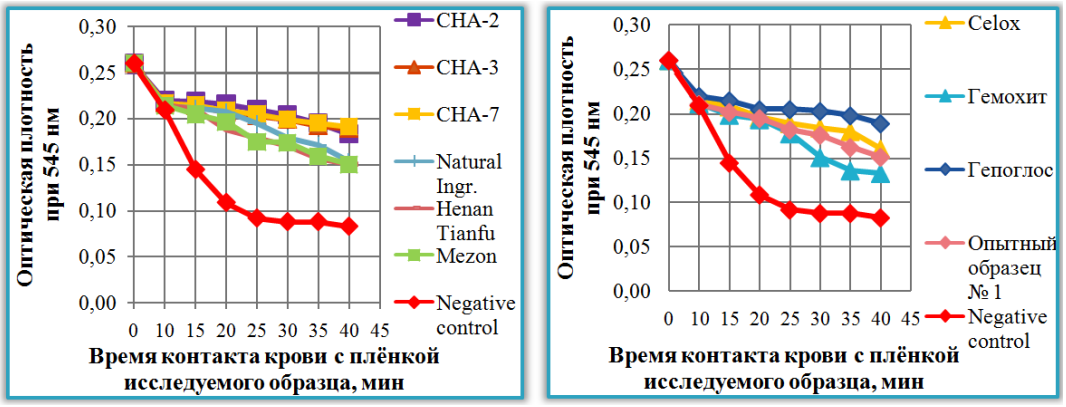


Рис. 1. Зависимость усредненных значений оптической плотности растворов при 545 нм от времени контакта крови с плёнками хитозана и МГС

Таблица

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБРАЗЦОВ, ОПРЕДЕЛЕННЫЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

№	Образец	Степень ДА, %	ММ, кДа	Время коагуляции, мин	Эффективность *in vivo*		Светопропускание при pH 7,4, %
					Первичный гемостаз, %	Вторичный гемостаз, %	
1	Хитозан «Natural Ingredients»	91,2	373	10,9±0,6	испытания хитозана в чистом виде *in vivo* не проводились		37,5
2	Хитозан «Henan Tianfu»	92,3	160	12,4±0,7			42,7
3	Хитозан «Mezon»	76,9	658	15,8±0,7			72,0
4	Хитозан СНА-2	80,0	630	17,8±0,8			39,7
5	Хитозан СНА-3	90,1	400	21,0±1,4			47,5
6	Хитозан СНА-7	74,9	125	23,5±1,1			61,0
7	МГС «Гемохит»	86,2	–	16,6±1,1	67	100	42,5
8	МГС «Celox»	76,0		20,9±0,7	67	100	66,1
9	МГС «Гепоглос»	96,0		нет гемостаза	0	0	95,0
10	МГС «Опытный образец № 1»	77,6		21,8±1,2	67	100	64,2

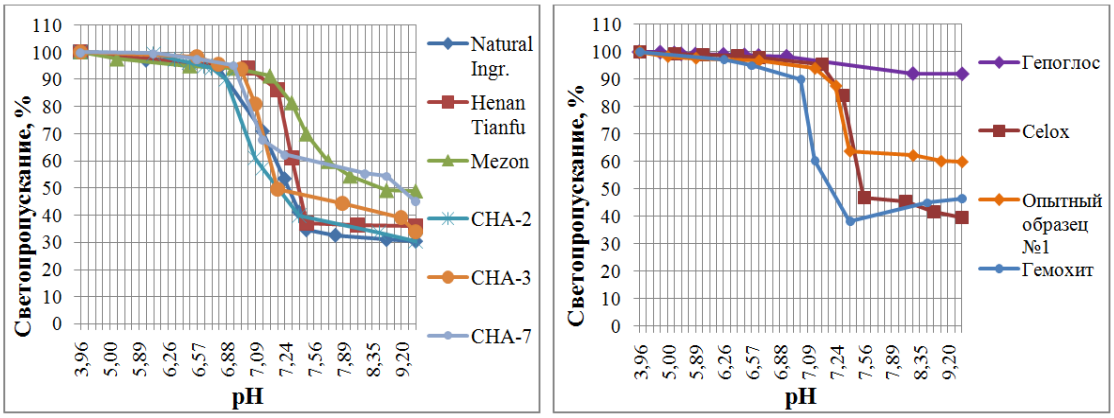


Рис. 2. Светопропускание 0,3 % растворов образцов в зависимости от pH среды

ЛИТЕРАТУРА

1. Czechowska-Biskup R., Jarosinska D., Rokita B. et al. Determination of degree of deacetilation of chitosan – comparision of methods. Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its., 2012; XVII: 5–20.

2. Апрятина К.В. Полимерные композиции на основе хитозана медико-биологического назначения. Дис. … канд. хим. наук. Нижний Новгород; 2018: 147 с.

3. Wu Sh., Huang Zh., Yue J. et al. The efficient hemostatic effect of Antarctic krill chitosan is related to its hydration property. Carbohydrate Polymers, 2015; 132: 295–303. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.06.030.

4. Hu Zh., Lu S., Cheng Y. et al. Investigation of the Affects of Molecular Parameters on the Hemostatic Properties of Chitosan. Molecules, 2018; 23: 3147. DOI: 10.3390/molecules23123147.

SUMMARY

INVESTIGATION OF PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS OF CHITOSAN, WHICH CAN IMPROVE THE QUALITY CONTROL OF RAW AND GIVE THE ASSESSMENT TO HEMOSTATIC ACTIVITY OF LOCAL HEMOSTATIC AGENTS

Kadyseva O.V., Competitor of a scientific degree[1], Junior Researcher[2]
[1]St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation;
[2]FSUE «SC «Signal»; 8, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russian Federation

The hemostatic activity of samples of chitosan and local hemostatic agents was assessment by *in vitro* and *in vivo* methods. Main physico-chemical characteristics of samples were determined by NMR-spectrometry and UV-spectroscopy methods. Is defined, that in case of selection of raw for produce of local hemostatic agents is necessary to explore the conformation transition.

Keywords: *hemostatic activity, chitosan, bleeding.*

REFERENCES

1. Czechowska-Biskup R., Jarosinska D., Rokita B. et al. Determination of degree of deacetilation of chitosan – comparision of methods. Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its., 2012; XVII: 5–20.

2. Apryatina K.V. *Polimernye kompozicii na osnove hitozana mediko-biologicheskogo naznachenija.* [Chitosan-based polymer compositions in Biomedical Applications]. Ph. D. thesis. Nizhny Novgorod: 2018: 147 p.

3. Wu Sh., Huang Zh., Yue J. et al. The efficient hemostatic effect of Antarctic krill chitosan is related to its hydration property. Carbohydrate Polymers, 2015; 132: 295–303. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.06.030.

4. Hu Zh., Lu S., Cheng Y. et al. Investigation of the Affects of Molecular Parameters on the Hemostatic Properties of Chitosan. Molecules, 2018; 23: 3147. DOI: 10.3390/molecules23123147.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ ЛХС-1269, ОБЛАДАЮЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Козин Д.А.[1,2], аспирант 1 года обучения
Руководители: **Шпрах З.С.[1,2]**, канд. фарм. наук, вед. науч. сотр.
Решетняк В.Ю.[2], д. фарм. наук, проф.
[1)] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация
[2)] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

***E-mail*:** kozin1993@inbox.ru

Работа посвящена разработке оптимальных методик оценки качества фармацевтической субстанции ЛХС-1269, обладающего противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: *стандартизация, анализ, фармацевтическая субстанция.*

В «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России ведется активная работа по поиску новых соединений, проявляющих противоопухолевую активность. Одним из таких соединений стал представитель класса гликозилиндоло[2,3-а]карбазолов – N-[12-(1-β-D-ксилопиранозил)индоло-[2,3-а]пирроло-[3,4-с]карбазол-5,7-дион-6-ил]пиридин-2-карбоксамид (лабораторный шифр ЛХС-1269) (рис. 1), впервые полученный в лаборатории химического синтеза НИИ ЭДиТО НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина. По механизму биологического действия соединение относится к ингибиторам протеинкиназы-С и представляет интерес для терапии злокачественных новообразований [1].

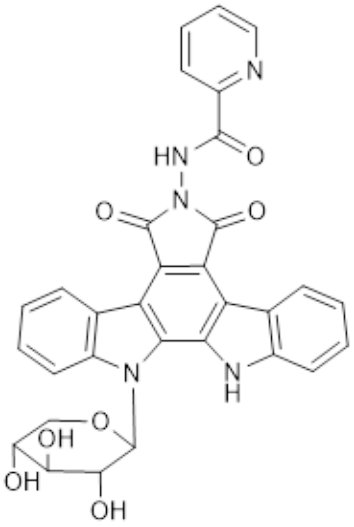


Рис. 1. Структурная формула ЛХС-1269

Важной частью комплекса исследований по созданию лекарственного препарата на основе ЛХС-1269 является разработка методов контроля качества с целью последующего создания соответствующего нормативного документа (фармакопейной статьи предприятия).

Целью настоящей работы явился выбор критериев качества, разработка параметров стандартизации и оптимальных методик анализа фармацевтической субстанции ЛХС-1269.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали 3 серии субстанции ЛХС-1269, синтезированные в различное время в лаборатории химического синтеза «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина». Работы проводили в соответствии с требованиями Общей фармакопейной статьи ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» ГФ XIV [2].

Все изученные серии ЛХС-1269 представляли собой аморфный порошок оранжевого цвета, без запаха. По принятой в ГФ XIV терминологии ЛХС–1269 растворим в диметилсульфоксиде; умеренно растворим

в диметилформамиде; мало растворим в ацетоне, очень мало растворим в спирте этиловом 95 % и практически нерастворим в воде.

Установление подлинности изучаемой субстанции проводили методом ультрафиолетовой спектрометрии: показано, что 0,0004 % растворы ЛХС-1269 в диметилформамиде в области от 200 до 500 нм демонстрируют максимумы поглощения при длинах волн 286±2 нм и 319±2 нм, слабо интенсивный максимум при 413±2 нм; плечо при 308±2 нм и 337±2 нм и минимумы при 278±2 нм, 295±2 нм и 375±2 нм (рис.1). Дополнительными спектральными характеристиками ЛХС-1269 служили отношения значений оптической плотности в максимумах D_{319}/D_{286}, которые составляли около 2,02±0,02, и удельный показатель поглощения ($E^{1\%}_{1\,см}$) в наиболее интенсивном максимуме поглощения при длине волны 319±2 нм, который укладывался в пределы 1070±20.

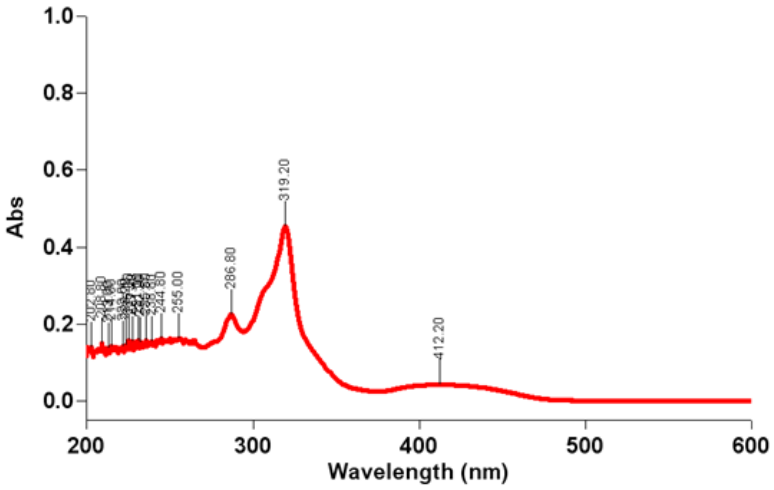


Рис. 1. Электронный спектр поглощения ЛХС-1269

Для идентификации субстанции ЛХС-1269 также использовали метод инфракрасной спектрометрии: ИК-спектры образцов ЛХС-1269 всех изученных серий, снятые в диске с калия бромидом (2 мг в 300 мг калия бромида), в области от 4000 до 400 $см^{-1}$, были идентичны и полностью совпадали со спектром стандартного образца.

Поскольку ЛХС-1269 является оптически активным веществом, для оценки качества субстанции проводили определение оптического вращения. Результаты, полученные для исследованных растворов ЛХС-1269 в диметилформамиде ЛХС-1269, укладывались в интервал от $+59^0$ до $+ 62^0$.

Для оценки чистоты субстанции и количественного определения был выбран метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с разделением анализируемой пробы на колонке с сорбентом SB-C18, размером частиц – 3,5 мкм и геометрическими размерами – 150 мм х 3 мм и использованием диодно-матричного детектора [3]. В качестве подвижной фазы А применяли смесь ацетонитрила и 0,1 % раствора трифторуксусной кислоты в воде (1:9; по объему), а подвижной фазы В – смесь ацетонитрила и 0,1% раствора трифторуксусной кислоты в воде в соотношении (9,5:0,5; по объему). Элюирование проводили в градиентном режиме (0 мин – 100 % А, 0 мин – 100 % В, 12,5 мин – 100 % В) при температуре колонки 40^0С в течение 15 мин. Объем вводимой пробы – 5 мкл. Для получения испытуемого раствора навеску образца субстанции массой 1 мг растворяли в смеси диметилсульфоксид : ацетонитрил (1:9). К 100 мкл полученного раствора прибавляли 900 мкл смеси вода : ацетонитрил (1:1), получая рабочий раствор с концентрацией ЛХС-1269 около 1 мкг/мкл. Детектирование проводили при длинах волн 220 нм, 285 нм и 315 нм. Для расчета содержания ЛХС-1269 и примесей в образцах использовали метод внутренней нормализации.

Проведенные исследования показали, что содержание действующего вещества во всех изученных сериях фармацевтической субстанции ЛХС-1269 составило не менее 97,0 %. Количество любой единичной неидентифицируемой примеси не превышало 2,0 %, а суммарное содержание примесей – более 3,0 %.

Выводы

Определены параметры стандартизации фармацевтической субстанции ЛХС-1269 и разработаны оптимальные методики ее анализа в соответствии с требованиями действующей нормативной документации для их дальнейшего включения в фармакопейную статью предприятия на субстанцию препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яворская Н.П., Голубева И.С., Эктова Л.В., Еремина В.А., Тихонова Н.И., Миникер Т.Д., Дмитриева М.В. Противоопухолевая активность индолокарбазола ЛХС-1269. Российский биотерапевтический журнал, 2016; 16 (1): 125-126.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIV изд., Т. 1. – Москва, 2018. Доступно на: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. [Дата обращения 15.02.2020].
3. Shprakh Z.S., Budko A.P., Yartseva I.V. et al. Detection of related substances in LHS-1269.MedChem Russia 2019: Abstract book of 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants; Ekaterinburg: 395.

SUMMARY

STANDARDIZATION OF THE SUBSTANCE LHS-1269 WITH ANTITUMOR ACTIVITY

Kozin D.A., post-graduate student of the 1st year
Sechenov First Moscow State Medical University
8-2, Trubetskaya str., Moscow, 19991, Russian Federation
N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

The work is devoted to the development of optimal methods for assessment of the quality of the pharmaceutical substance LHS-1269 with antitumor activity.

Keywords: *standardization, analysis, pharmaceutical substance.*

REFERENCES

1. Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Ektova L.V., Eremina V.A., Tikhonova N.I., Miniker T.D., Dmitrieva M.V. Antitumor activity of indolocarbazole LHS-1269. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal (In Russ.) = Russian Journal of Biotherapy, 2016; 16 (1): 125-126.
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – XIV ed., T. 1. – Moscow, 2018. Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Accessed 15.02.2020]
3. Shprakh Z.S., Budko A.P., Yartseva I.V. et al. Detection of related substances in LHS-1269.MedChem Russia 2019: Abstract book of 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants: Ekaterinburg; P. 395.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ В СОЧЕТАНИИ С МЕТОДОМ ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИНКА И ЖЕЛЕЗА В ВОЛОСАХ ЧЕЛОВЕКА

Колябина Е.С., студ. 5 курса
Руководители: **Максимова Т.В.**, канд. фарм. наук, доцент,
Морозова М.А. канд. хим. наук, доцент
Российский университет дружбы народов,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская федерация

E-mail: kolyabina.ks@gmail.com

Представлены результаты определения содержания цинка и железа в волосах разных групп людей (различие по половой принадлежности, стране, заболеванию) методом рентгенофлуоресцентной спектрометрии (РФС); статистическая обработка результатов исследования проведена методом главных компонент.

Ключевые слова: *цинк, железо, тяжелые металлы, рентгенофлуоресцентная спектрометрия, метод главных компонент, онкология.*

Цинк является одним из жизненно важных микроэлементов, входит в состав более двухсот ферментов и гормонов в организме человека, необходим для образования форменных элементов крови,

участвует в синтезе информационной РНК и обладает антиоксидантными свойствами. Железо как незаменимый пищевой компонент влияет на активность многих металлоферментов, воздействуя на рост организма, его развитие, тканевое дыхание, гемопоэз, иммуногенез и другие физиологические процессы [1].

Содержание и распределение элементов, в том числе металлов, а также их изотопов в живых системах происходит не случайным образом: следует учитывать влияние различных факторов как самого организма, так и окружающей среды – тип питания, ареал обитания и т.п. Например, определение соотношения элементов в костях млекопитающих позволило обозначить их трофический уровень и распределить по видам [2].

Известно, что содержание биологически активных элементов в волосах объективно отражает элементный статус организма в целом. Волосы являются наиболее удобным и перспективным биообъектом, поскольку они способны с высокой точностью отражать состояние минерального обмена организма, определять значения нормы концентраций элементов в различных популяциях. Кроме того, доказано, что элементный состав волос лучше всего иллюстрирует ситуацию с техногенными загрязнениями окружающей среды, особенно тяжелыми металлами [3].

Экспериментальная часть

Исследовано 109 образцов волос человека. Из них: 10 образцов принадлежат женщинам, средний возраст 62,2 (23 – 84 лет); 18 образцов – мужчинам, средний возраст 60,9 лет (16 – 83 лет); 41 образец волос людей с установленным диагнозом –онкозаболеванием предстательной железы, почки, мочевого пузыря и яичек; 10 образцов волос людей с неизвестным диагнозом; 10 образцов волос принадлежат студентам из России, средний возраст 22,2 года (17 – 23 года); 11 образцов – студентам из Замбии, средний возраст 24,9 года (22 – 30 лет); 9 образцов – студентам из Индии, средний возраст 23,2 года (20 – 24 года).

Метод рентгенофлуоресцентной спектрометрии позволяет проводить анализ без предварительной минерализации образцов. Волосы измельчали ножницами до размера 1-2 мм и помещали в кювету спектрометра. Пробу в кювете закрывали специальной лавсановой пленкой (толщина 10 мкм).

Содержание элементов в образцах волос определяли портативным рентгенофлуоресцентным кристалл-дифракционным сканирующим спектрометром «Спектроскан Макс G» (НПО «Спектрон», Санкт-Петербург). Прибор внесен в Государственный реестр средств измерений РФ и других государств СНГ. Диапазон определяемых элементов – от кальция до урана. Диапазон определяемых концентраций – 0,0001% до 100%. Рентгеновская трубка типа БХ-7; материал анода – Ag; максимальная мощность трубки – 4 Вт; материал кристалл-анализатора – LiF. Спектрометр управляется компьютером IBM PC AT.

Обработка полученных результатов проводилась в программе Origin с использованием метода главных компонент (число ГК=2), в качестве которых были выбраны содержания цинка и железа в волосах человека.

Применение метода главных компонент к результатам РФС позволяет отчетливо увидеть две группы значений (рис. 1): область с элементными профилями пациентов с установленным диагнозом (онкозаболевание) – для них характерно пониженное содержание цинка (66±32) мкг/г, и область с более разбросанными значениями – элементные профили волос здоровых людей. Следует отметить, что по результатам РФС различий в содержании железа в волосах разных групп практически не наблюдалось.

Методом рентгенофлуоресцентного анализа не удалось выявить значимые различия в содержании цинка и железа в волосах студентов разных стран. Но использование метода главных компонент (рис. 2) позволяет дифференцировать представителей из Индии. Можно предположить, что на этот факт повлиял более узкий возрастной диапазон индийских студентов.

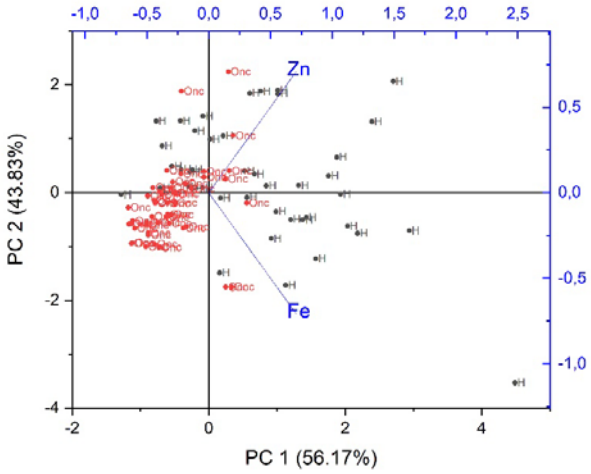


Рис. 1. Сравнение элементных профилей волос пациентов
с установленным диагнозом (онкозаболевание) и здоровых людей

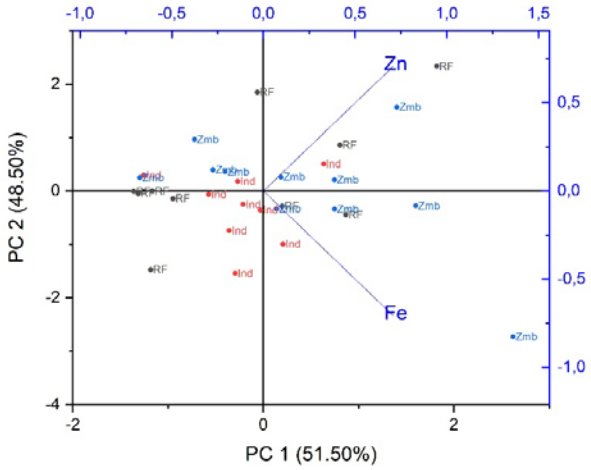


Рис. 2. Сравнение элементных профилей волос студентов разных стран

В то же время, дифференцирование здоровых пациентов с применением метода главных компонент на основании пола (рис. 3) не представляется возможным.

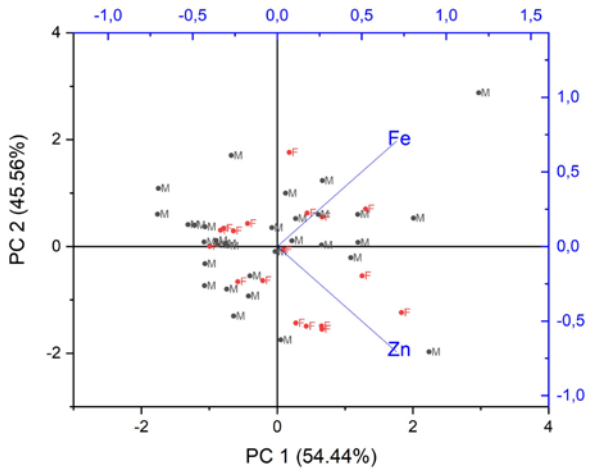


Рис. 3. Сравнение элементных профилей волос здоровых пациентов женского и мужского пола

Выводы

Таким образом, использование метода главных компонент позволяет провести качественное сравнение рентгенофлуоресцентных спектров. Совокупное использование рентгенофлуоресцентной спектрометрии с методом главных компонент применимо для экспресс-анализа волос человека с целью предварительной диагностики организма или выявления групповых характеристик в зависимости от заданных условий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мозес М., Плетенева Т. В., Максимова Т. В., Балышев А. В. Разработка методики определения микроэлементов в лекарственных препаратах и биоматериалах методом рентгенофлуоресцентного анализа, 2008.

2. Klervia Jaouen, Paul Szpak, Michael P.Richards. Zinc Isotope Ratios as Indicators of Diet and Trophic Level in Arctic Marine Mammals, 2016.

3. Плахова А. И., Плетенева Т. В., Максимова Т. В. Разработка методики качественного и количественного определения микроэлементов в волосах человека методом рентгенофлуоресцентного анализа, 2007.

4. Максимова Т.В., Плетенева Т.В., Попов П.И., Лузанова И.С., Попель А.П., Сыроешкин А.В. Экспресс-определение содержания цинка и железа в волосах человека методом рентгенофлуоресцентного анализа. Вестник РУДН, серия Медицина, 2008; 3.

SUMMARY

X-RAY FLUORESCENCE SPECTROMETRY IN COMBINATION WITH PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS FOR MEASURING ZINC AND IRON CONTENT OF HUMAN HAIR

Kolyabina K.S., 5th year student
People friendship university of Russia;
6 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation

This research shows results of measuring zinc and iron content of human hair in different groups (gender, country, diseases). Principal component analysis is the method used to analyze statistics.

Keywords: *zinc, iron, heavy metals, x-ray fluorescence spectrometry, principal component method, oncology*.

REFERENCES

1. Moses M., Pleteneva T. V., Maksimova T. V., Balyshev A.V. Development of methods for determining trace elements in medicinal products and biomaterials by x-ray fluorescence analysis, 2008.

2. Klervia Jaouen, Paul Szpak, Michael P. Richards. Zinc Isotope Ratios as Indicators of Diet and Trophic Level in Arctic Marine Mammals, 2016.

3. Plakhova A. I., Pleteneva T. V., Maksimova T. V. Development of methods for qualitative and quantitative determination of trace elements in human hair by x-ray fluorescence analysis, 2007.

4. Maksimova T. V., Pleteneva T. V., Popov P. I., Luzanova I. S., Popel A. P., Syroeshkin A.V. Express determination of the content of zinc and iron in human hair by x-ray fluorescence analysis Vestnik RUDN, Medicine series, 2008; 3.

МИКРОЭКСТРАКЦИОННОЕ КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ ТЕТРАЦИКИНОВГО РЯДА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕГО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Лебединец С.А., студ. 2-ого курса магистратуры, Почивалов А.С., асп. 2-ого года обучения
Руководитель: **Вах К.С.**, к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный университет,
198504, Санкт-Петербург, Университетский пр., 26, Российская Федерация

E-mail: sonyalebedinets@yanex.ru

Разработана методика хроматографического определения антибиотиков группы тетрациклинов в биологических жидкостях, основанная на in situ образования фазы высших карбоновых кислот с последующим ее поглощением вращающимся пористым мембранным диском.

Ключевые слова: *жидкостная микроэкстракция, вращающийся мембранный диск, гексановая кислота, антибиотики, моча, жидкостная хроматография.*

Благодаря способности высших карбоновых кислот изменять свою гидрофильность при изменении pH раствора, они находят широкое применение в качестве экстрагентов для микроэкстракционных методов. Одним из примеров их использования является метод мембранной микроэкстракции [1], суть которого состоит в извлечении аналитов в фазу высшей карбоновой кислоты, импрегнированную в поры гидрофобной полимерной мембраны с последующей реэкстракцией в щелочной раствор. Данный метод позволил добиться высоких коэффициентов концентрирования аналитов, однако его главным ограничением является большое время установления равновесия из-за кинетически замедленного процесса массообмена между фазами экстрагента и пробы.

Для решения этой проблемы данное исследование было посвящено разработке новой схемы микроэкстракции, предполагающей поглощение высших карбоновых кислот вращающимся пористым мембранным диском.

Для иллюстрации возможностей жидкостной микроэкстракции из гомогенного раствора с применением в качестве экстрагентов высших карбоновых кислот была выбрана задача определения антибиотиков тетрациклинового ряда (тетрациклина, окситетрациклина и хлортетрациклина) в биологических жидкостях.

Экспериментальная часть

В стеклянном флаконе объемом 15 мл смешивали 1 мл предварительно подготовленной пробы и 100 мкл раствора гексаноата натрия (3,2 моль/л); помещали диск диаметром 15±1 мм с прикрепленным посередине металлическим стержнем, изготовленный из гидрофобной пористой мембраны МФФК-065. Флакон устанавливали на магнитную мешалку. Далее к гомогенному раствору добавляли 20 мкл соляной кислоты (6,0 моль/л), что приводило к образованию гидрофильной эмульсии и концентрированию аналитов в полученную in situ органическую фазу высшей карбоновой кислоты. Одновременно происходило поглощение органической фазы на вращающийся мембранный диск, который приводился в движение под действием магнитной мешалки в течение 5 минут. Далее мембранный диск извлекали щипцами и помещали в чистый стеклянный флакон, содержащий 100 мкл метанола, устанавливали на магнитную мешалку. В течение 5 минут проводили последующее элюирование с диска метанолом для определения аналитов в элюате методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с фотометрическим детектированием в ультрафиолетовой области при длине поглощения 355 нм [2].

Были исследованы параметры, влияющие на эффективность экстракции. В качестве экстрагентов были исследованы высшие карбоновые кислоты (гексановая, нонановая, пивалевая и олеиновая). Наилучшие результаты показала гексановая кислота. Значение pH раствора после добавления раствора соляной кислоты оказывает большое влияние на эффективность экстракции. Известно, что тетрациклины являются амфотерными соединениями и существует в различных формах в зависимости от pH. Оптимальное значение pH составляет 6, поскольку в таких условиях тетрациклины находятся в молекулярной форме и лучше растворимы в гексановой кислоте, чем в водной фазе. Были изучены коммерчески доступные мембраны: гидрофильная мембрана ММК-065 (материал – полиамид, размер пор 0,65 мкм) и гидрофобная мембрана МФФК-065 (материал – сополимер политетрафторэтилена и поливинилиденфторида, размер пор 0,65 мкм). Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность экстракции увеличивается при использовании мембраны из гидрофобного материала, что связано с ее лучшей смачиваемостью гексановой кислотой за счет гидрофобных взаимодействий. Влияние диаметра мембранного диска изучали в диапазоне от 6 до 17 мм. Диаметр равный 15 мм обеспечивал полное отделение органической фазы и требовал меньший объем элюента, поэтому был использован в дальнейших исследованиях. Время, требуемое для поглощения органической фазы на мембранный диск, составило 5 мин, при дальнейшем его увеличении площади пиков оставались неизменными.В качестве элюентов были изучены метанол, ацетонитрил и растворы гидроксида натрия и соляной кислоты (0,5 моль/л). При элюировании метанолом наблюдались наибольшие площади пиков. Объем метанола, необходимый для элюирования, был также исследован и составил 0,1 мл. Использование больших объемов приводило к нежелательному разбавлению.

В оптимизированных условиях были изучены следующие параметры: диапазон определяемых концентраций, предел обнаружения, коэффициент корреляции и повторяемость. Калибровочные графики для тетрациклина, окситетрациклина, хлортетрациклина построенные по пяти точкам, линейные диапазоны были получены в области концентраций от 0,1 до 100 мг/л. Предел обнаружения по 3σ, составил 0,03 мг/л.

Разработанная методика была применена для анализа реальных проб мочи, не содержащей целевых аналитов. Добавку тетрациклинов вводили в пробы перед проведением стадии пробоподготовки. Для проверки правильности предложенного микроэкстракционного метода пробоподготовки биологических жидкостей анализ был проведен по референтной методике, основанной на жидкостной экстракции с ВЭЖХ-УФ детектированием. Полученные результаты свидетельствуют о том, что существенные различия в результатах между представленным и референтным методами отсутствуют для сыворотки крови, так как значения F- и t-тестов не превышают критических значений.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПРОБ МОЧИ С ПОМОЩЬЮ РАЗРАБОТАННОЙ И РЕФЕРЕНТНОЙ СХЕМ АНАЛИЗА (n=3, P=0.95, Fкр. = 19, Ткр. = 2,78)

Аналит	Введено, мг/л	Найдено, мг/л		F-test	t-test
		Данный метод	Референтный метод		
Окситетрациклин	0	< ПО	<ПО	-	-
	1	1,0±0,1	1,1±0,2	6,2	1,6
Тетрациклин	0	< ПО	<ПО	-	-
	1	1,0±0,2	1,1±0,3	3,0	1,7
Хлортетрациклин	0	< ПО	<ПО	-	-
	1	0,9±0,1	1,0±0,2	6,2	2,1
Окситетрациклин	0	< ПО	<ПО	-	-
	10	9,1±0,9	8,5±0,6	2,3	2,3
Тетрациклин	0	< ПО	<ПО	-	-
	10	8,2±0,6	8,4±0,7	1,3	1,2
Хлортетрациклин	0	< ПО	<ПО	-	-
	10	8,2±0,7	8,3±1,2	4,5	0,1

Вывод

Разработана методика хроматографического определения антибиотиков группы тетрациклинов в биологических жидкостях, основанная на in situ образования фазы высших карбоновых кислот с последующим ее поглощением вращающимся пористым мембранным диском.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pochivalov A., Timofeeva I., Vakh C., Bulatov A. Switchable hydrophilicity solvent membrane-based microextraction: HPLC-FLD determination of fluoroquinolones in shrimps. Analytica Chimica Acta, 2017; 976: 35-44. https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.04.054

2. Lebedinets S., Vakh C., Cherkashina K., Pochivalov A., Pochivalov A., Moskvin L. Stir membrane liquid phase microextraction of tetracyclines using switchable hydrophilicity solvents followed by high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography A. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460743

SUMMARY

LIQUID PHASE MICROEXTRACTION OF TETRACYCLINES FROM BIOLOGICAL FLUIDS FOLLOWED BY HIGH-PERFRMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Lebedinets S.A., 2nd year master student
Saint-Petersburg State University,
pr. Universitetskij 26, Saint-Petersburg, 198504, Russian Federation

A novel microextraction procedure based on in situ formation of microdroplets of a hydrophobic medium-chain fatty acid from homogeneous sample solution and simultaneous analytes extraction and organic phase separation into pores of stir membrane disk.

Keywords: *Liquid phase microextraction, stir membrane disk, hexanoic acid, antibiotics, urine, liquid chromatography.*

REFERENCES

1. Pochivalov A., Timofeeva I., Vakh C., Bulatov A. Switchable hydrophilicity solvent membrane-based microextraction: HPLC-FLD determination of fluoroquinolones in shrimps. Analytica Chimica Acta, 2017; 976: 35-44. https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.04.054

2. Lebedinets S., Vakh C., Cherkashina K., Pochivalov A., Pochivalov A., Moskvin L. Stir membrane liquid phase microextraction of tetracyclines using switchable hydrophilicity solvents followed by high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography A. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460743

ПРИМЕНЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИДЕНТИФИКАЦИИ ПОРОШКОВ ЭНАНТИОМЕРОВ ГЛЮКОЗЫ

Лукашевич В.В., студ. 4 курса, Дзейтова Д.А., студ. 4 курса, Петров Г.В., студ. 4 курса
Руководители: **Плетенева Т.В.**, д.х.н., проф., **Левицкая О.В.,** к.х.н., ассистент
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Российская Федерация

E-mail: vlukoshechka@mail.ru

Методами лазерной дифракции и двумерного динамического светорассеяния были исследованы субстанции энантиомеров глюкозы. Применение данных оптических методов позволяет различать D- и L-изомеры веществ, что имеет огромное значение для развития фармацевтического анализа.

Ключевые слова: *энантиомеры, глюкоза, хиральная чистота, лазерная дифракция, двумерное динамическое светорассеяние (2D-DLS).*

Около 40% готовых лекарственных форм (ГЛФ) содержат хиральные фармацевтические субстанции (ФС). Зачастую оптические антиподы отличаются биологической активностью, что снижает показатели эффективности и безопасности готовых лекарственных форм. [1]

Современные методы идентификации пространственной структуры молекул веществ и разделения энантиомеров, зачастую требуют больших материальных и временных затрат, имеют недостаточную чувствительность и воспроизводимость, а также ограниченную область применения.

Целью настоящей работы являлась разработка комплекса методов экспресс-анализа, позволяющего различать энантиомеры биологически активных веществ. Для этих целей были использованы оптические методы: лазерная дифракция и двумерное динамическое светорассеяние (2D-DLS).

Материалы и методы

Оборудование для метода 2D-DLS включает микроскоп со встроенными светодиодами высокой спектральной плотности и видеокамеру, подсоединенную к персональному компьютеру. Анализу подвергаются мгновенные интерференционные картины, регистрируемые ежесекундно в течение 120 секунд с 6-кратным повторением измерений (n=720). Математическая обработка проводилась с помощью оригинальной компьютерной программы «Vidan» [Свид. №2005612135]. На основе полученных данных строится график, показывающий частоту встречаемости значений необходимого дескриптора. В данном исследовании для выявления фальсифицированной продукции использована математическая модель свёртывания двумерной картины светорассеяния в дескриптор (2D-DLS) [2].

Диспергирование проводили в агатовой ступке.

Объемное распределение частиц по размерам регистрировали методом малоуглового рассеяния лазерного света (LALLS, Low-angle laser light scattering) на дифракционном определителе размеров частиц «Malvern 3600 Ec». В качестве растворителя использован н-гексан.

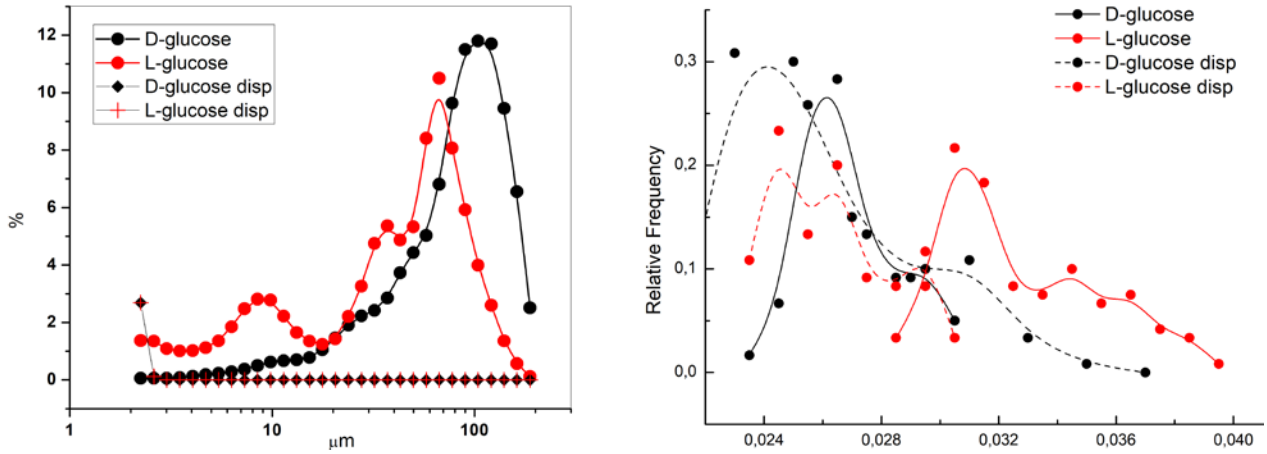
Объектами исследования являлись фармацевтические субстанции: D-, L-глюкозы (Sigma Aldrich).

Экспериментальная часть

Кристаллы D- и L-глюкозы в растворенном виде индуцируют формирование кластерных структур. Распределение полученных частиц по размерам для двух энантиомеров различно (рис. 1, А).

Размерные спектры позволяют охарактеризовались D-глюкозу как монодисперсный образец – установлен один максимум при 100 мкм; раствор L-глюкозы полидисперсен – максимумы при 10, 40 и 70 мкм. После диспергирования обнаружена высокая сходимость по размерам частиц в образце обоих энантиомеров, либо размеры частиц уменьшились до субмикронного диапазона (<1мкм).

Различия в спектрах относительной частоты встречаемости (Relative Freqency) дескриптора d1 для субстанций оптических изомеров D- и L-глюкозы и их отсутствие после диспергирования (рис.1, Б) согласуется с результатами полученными с помощью лазерного малоуглового измерителя дисперсности.



А Б

Рис. 1. А – определение гранулометрического распределения методом лазерной дифракции света, Б – относительная частоте встречаемости дескриптора d_1 частиц в образцах глюкозы до и после диспергирования

Таким образом поверхность порошков фармацевтических субстанций является уникальной характеристикой, позволяющей идентифицировать энантиомеры в твердом состоянии и растворе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова И. Г., Гильдеева Г. Н., Кукес В. Г. Оптическая изомерия и биологическая активность лекарственных средств. Вестник Московского университета. Серия 2. Химия, 2012; 53 (3): 147-149.

2. Ульянцев А. С., Успенская Е. В., Плетенева Т. В., Попов П. И., Самсони-Тодоров А. О., Гончарук В. В., Сыроешкин А. В. Экспресс-метод определения подлинности водных растворов лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал, 2009; 43 (12): 47-51.

SUMMARY

APPLICATION OF OPTICAL METHODS IN IDENTIFICATION OF POWDERS OF GLUCOSE ENANTIOMERS

Lukashevich V.V., 4th year student, Dzeytova D. A., 4th year student, Petrov G.V., 4th year student
Peoples' Friendship University of Russia;
6, Mikluho-Maklay St., Moscow, 117198, Russian Federation

Using the methods of laser diffraction and two-dimensional dynamic light scattering, the substances of glucose enantiomers were investigated. The use of these optical methods makes it possible to distinguish between D- and L-isomers of substances, which is of great importance for the development of pharmaceutical analysis.

Keywords: *enantiomers, glucose, chiral purity, laser diffraction, two-dimensional dynamic light scattering (2D-DLS).*

REFERENCES

1. Smirnova I. G., Gildeeva G. N., Kukes V. G. Optical isomerism and biological activity of medical preparation. Bulletin of Moscow University. Series 2. Chemistry, 2012; 53 (3): 147-149. (in Russian)

2. Ul'yantsev A. S., Uspenskaya A. V., Pleteneva T. V., Popov P. I., Samsoni-Todorov A. O., Goncharuk V. V., and Syroeshkin A. V. Rapid determination of the identity of aqueous sodium chloride isotonic. Chemical Pharmaceutical Magazine, 2009; 43 (12): 47-51. (in Russian)

ФОТО-ИОНИЗАЦИОННОЕ ДЕТЕКТИРОВАНИЕ ПРИ ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Мозговой И.Р., студ. 2 курса, Шайдулин М.Р., студ. 2 курса

Руководитель: **Апраксин В.Ф.**, старший преп. каф. аналитической химии.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: mozgovoj@anchem.pro, shydulin@anchem.pro

Проведено сравнение фото-ионизационного и пламенно-ионизационного детектирования при газохроматографическом определении никотина в никотин содержащей жидкости.

Ключевые слова: *газовая хроматография, детектирование, фото-ионизационный детектор, никотин.*

В настоящее время для анализа никотинсодержащих смесей для систем электронной доставки никотина (ЭСДН) и табака применяются методы газовой хроматографии с масс-спектрометрическим и пламенноионизационным детектированием [1-4].

В нашей работе рассматривается возможность использования фото-ионизационного детектирования при газохроматографическом определении содержания никотина.

Экспериментальная часть

В работе использовался коммерческий образец никотин содержащей жидкости с концентрацией никотина 100 мг/мл, из которого методом разведения получали спиртовой раствор никотина 4,92 мг/мл, содержащий XX мг/мл нафталина в качестве внутреннего стандарта.

В работе использовались газовые хроматографы серии «Кристалл 2000М» с фото-ионизационным и пламенно-ионизационным детекторами. Условия анализа на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» с пламенно-ионизационным детектором: хроматографическая капиллярная колонка из плавленого кварца с полиимидным покрытием, длиной 30 метров, внутренним диаметром 0,25 мм, с полиметилсиликоновой неподвижной фазой толщиной 0,25 мкм. Режим программирования температуры: 50°С 2 минуты затем повышается на 10°С/мин до 240°С; газ-носитель: азот, давление на входе 130 кПа, деление потока 1/50; температура испарителя 240 °С; температура детектора 240°С; объем вводимой пробы – 2 мкл; детектор фото-ионизационный, условия питания: расход воздуха 300 мл/мин, расход водорода 30 мл/мин; время анализа 31 минута.

Условия анализа на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» с фото-ионизационным детектором: хроматографическая капиллярная колонка из плавленого кварца с полиимидным покрытием, длиной 30 метров, внутренним диаметром 0,25 мм, с полиметилсиликоновой неподвижной фазой толщиной 0,25 мкм. Режим программирования температуры: 50°С 2 минуты затем повышается на 10°С/мин до 240°С; газ-носитель: азот, давление на входе 130 кПа, деление потока 1/50; температура испарителя 240 °С; температура детектора 200°С; детектор фото-ионизационный – лампа с криптоновым наполнением и окном из фторида магния (номинальная энергия излучения 10,6 эВ).

Хроматограммы исследуемого образца приведены на рисунках 1 и 2.

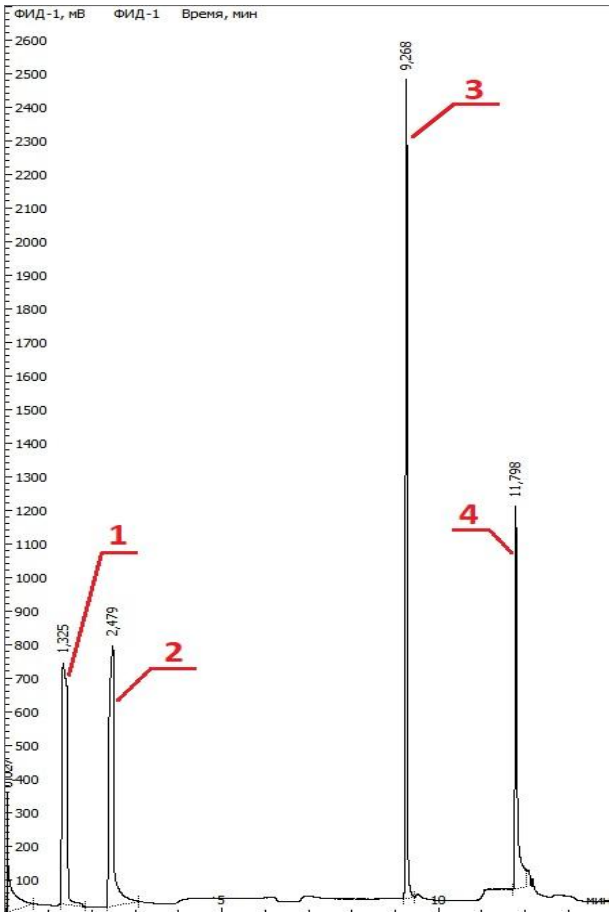


Рис. 1. Типовая хроматограмма на газовом хроматографе с ФИД: 1 – этанол t_r = 1,325 мин.; 2 – пропиленгликоль t_r = 2,479 мин.; 3 – нафталин t_r = 9,268 мин.; 4 – никотин t_r = 11,798 мин.

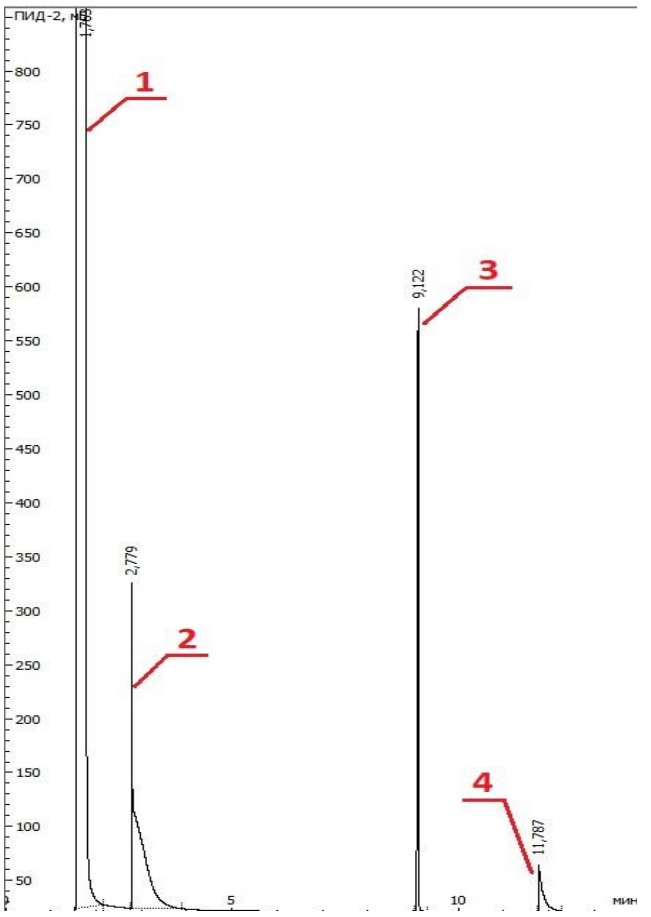


Рис. 2. Типовая хроматограмма на газовом хроматографе с ПИД: 1 – этанол t_r = 1,763 мин., 2 – пропиленгликоль t_r = 2,779 мин., 3 – нафталин t_r = 9,122 мин., 4 – никотин t_r = 11,787 мин.

Как видно из рисунков 1 и 2, на полученных хроматограммах присутствует четыре основных пика соответствующих этанолу (растворитель), пропиленгликолю (индекс удерживания ~725), нафталину (индекс удерживания ~1150), никотину (индекс удерживания ~1350). Результаты измерения характеристик отклика компонентов приведены в таблице.

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКИ ОТКЛИКА АНАЛИТОВ

	Высота пика, мВ		Отношение сигнал/шум		Селективность ФИД/ПИД
	ПИД	ФИД	ПИД	ФИД	
Этанол	53637	717	350300	4685	0,013
Пропиленгликоль	300	776	1960	5070	2,6
Нафталин	559	2437	3655	15920	4,4
Никотин	43	1138	284	7439	26,2
Значение величины шума для ПИД = 0,15 мВ Значение величины шума для ФИД = 1,2 мВ					

Из таблицы видно, что чувствительность фотоионизационного детектора по отношению к этанолу ниже, чем чувствительность пламенноионизационного детектора более чем в 50 раз, что позволяет снизить мешающее действие растворителя при определении возможных примесей, элюирующихся с временем удерживания, близким к времени удерживания этанола. В то же время, наибольшее значение чувстви-

тельности ФИД (более чем в 20 раз превышает ПИД) наблюдается по отношению к целевому аналиту, что согласуется со строением молекулы (наличие гетероатомов, более низкое содержание углерода, высокая степень сопряжения π-связей) и способствует снижению предела обнаружения при анализе объектов с низким содержанием никотина. Пропиленгликоль является одним из компонентов основы никотин-содержащих жидкостей ЭСДН и его содержание в анализируемом образце значительно превышает содержание никотина, что компенсируется меньшей чувствительностью фотоионизационного детектора к пропиленгликолю, чем к никотину по сравнению с пламенноионизационным детектором.

В ряде случаев использование ФИД может быть оправдано особенностями эксплуатации. Для работы ФИД нет необходимости использования водорода и воздуха, более быстрое время достижения параметров рабочего режима при начале эксплуатации, что может быть особенно актуально при использовании в портативных хроматографах.

Выводы

При сравнительной оценке характеристик отклика компонентов никотинсодержащей жидкости для ЭСДН при газохроматографическом определении содержания никотина с использованием различных способов детектирования, обнаружено, что использование фотоионизационного детектирования обеспечивает большую селективность и чувствительность, что может быть целесообразно при анализе безникотиновых жидкостей ЭСДН или жидкостей с малым содержанием никотина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amzad M.Hossain, Syed M.Salehuddin. Analytical determination of nicotine in tobacco leaves by gas chromatography–mass spectrometry. Arabian Journal of Chemistry, 2013; 6 (5): 275-278. [Электронный ресурс] Доступно на: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187853521000211X

2. J.S. Herrington, C. Myers, A. Rigdon. Analysis of nicotine and impurities in electronic cigarette solutions and vapor. Pure Chromatogr. 2015. [Электронный ресурс]. Доступно на: https://www.restek.com/Technical-Resources/Technical-Library/Foods-Flavors-Fragrances/fff_FFAN2127-UNV

3. Todd Pagano, Morgan R.Bida, Risa J. Robinson. Laboratory Activity for the. Determination of Nicotine in Electronic Cigarette Liquids using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. J Lab Chem Educ. 2015; 3(3): 37–43. [Электронный ресурс]. Доступно на: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608496/

4. L. Q. Sheng, L. Ding, H. W. Tong, G. P. Yong, X. Z. Zhou. Determination of Nicotine-Related Alkaloids in Tobacco and Cigarette Smoke by GC-FID. Chromatographia, 2013; 62: 63-68. DOI: 10.1365/s10337-005-0567-y. [Электронный ресурс]. Доступно на: https://link.springer.com/article/10.1365%2Fs10337-005-0567-y

SUMMARY

PHOTOIONIZATION DETECTION IN GASOCHROMATOGRAPHIC ANALYSIS BIOLOGICALLY ACTIVE MATERIAL

Mozgovoj I.R. 2th year student, Shaidulin M.R. 2th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comparison of photoionization and flame-ionization detectors with gas chromatographic determination of nicotine in a nicotine-containing liquid is carried out. Various articles are considered that use GC / MS analysis, gas chromatographic analysis with ionization-type detectors PID and PID as a method for determining nicotine.

Keywords*: photo-ionization detection, gas chromatography, nicotine.*

REFERENCES

1. Amzad M.Hossain, Syed M.Salehuddin. Analytical determination of nicotine in tobacco leaves by gas chromatography–mass spectrometry. Arabian Journal of Chemistry, 2013; 6 (5): 275-278. [Electronic resource] Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187853521000211X

2. L. Q. Sheng, L. Ding, H. W. Tong, G. P. Yong, X. Z. Zhou. Determination of Nicotine-Related Alkaloids in Tobacco and Cigarette Smoke by GC-FID. Chromatographia, 2013; 62: 63-68. DOI: 10.1365/s10337-005-0567-y. [Electronic resource]. Available at: https://link.springer.com/article/10.1365%2Fs10337-005-0567-y

3. Todd Pagano, Morgan R.Bida, Risa J. Robinson. Laboratory Activity for the. Determination of Nicotine in Electronic Cigarette Liquids using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. J Lab Chem Educ. 2015; 3(3): 37–43. [Electronic resource]. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608496/

4. J.S. Herrington, C. Myers, A. Rigdon. Analysis of nicotine and impurities in electronic cigarette solutions and vapor. Pure Chromatogr. 2015. [Electronic resource]. Available at: https://www.restek.com/Technical-Resources/Technical-Library/Foods-Flavors-Fragrances/fff_FFAN2127-UNV

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНОГО РИМАНТАДИНА

Одноворов А.И., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Плетенева Т.В.,** докт. хим. наук, проф.
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия

E-mail: mister.odn2010@yandex.ru

В статье представлен анализ физико-химических свойств нового перспективного противогриппозного соединения, производного римантадина. Изучены внешний вид и профили растворимости субстанции, спектральные характеристики – инфракрасная (ИК) спектроскопия, ультрафиолетовая (УФ) спектрофотометрия, определен pH водного раствора.

Ключевые слова: *производное римантадина, грипп, растворимость, ИК-спектроскопия, УФ-спектрофотометрия.*

Разработка и создание новых лекарственных препаратов является актуальным направлением современной медицины. Появление новых заболеваний или механизмов, при которых существующая лекарственная терапия становится неэффективной, требует внедрения новых лекарственных средств в медицинскую практику.

Первыми эффективными противогриппозными препаратами были аминопроизводные адамантана – римантадин и амантадин. По механизму действия эти препараты относятся к прямым ингибиторам репродукции вируса гриппа А, которые нарушают протон-проводящую функцию М2-канала вируса [1]. Широкое применение этих соединений привело к возникновению мутаций в гене М2-белка вируса гриппа, в результате чего амантадин и римантадин утратили свою противовирусную активность [2]. Поэтому высокими темпами ведется поиск новых ингибиторов М2-канала вируса гриппа – преимущественно производных адамантана [3].

Из числа отечественных синтезированных производных адамантана следует отметить гистидил-1-адамантаилэтиламина дигидрохлорид моногидрат (H-His-Rim*2HCl*H2O) (рис. 1), который показал выраженную противовирусную активность в отношении вируса гриппа А при проведении доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* [4].

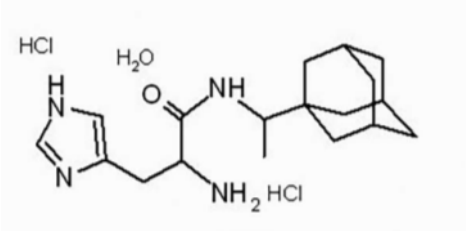


Рис. 1. Структурная формула гистидил-1-адамантаилэтиламина дигидрохлорид моногидрат (с)

Экспериментальная часть

Для описания небольшое количество порошка H-His-Rim*2HCl*H_2O нанесли на предметное стекло и поместили на белый фон. Соединение представляет собой аморфный порошок кремово-желтого цвета.

Растворимость исследуемого соединения анализировали в соответствии с ОФС «Растворимость» ГФ РФ XIV издания в трех растворителях: вода очищенная, спирт этиловый 96%, н-гексан (табл.). Используя

условные термины растворимости, можно сделать вывод о том, что соединение H-His-Rim*2HCl*H_2O мало растворимо в воде, растворимо в 96% этаноле и практически нерастворимо в н-гексане.

Таблица

РАСТВОРИМОСТЬ H-HIS-RIM*2HCL*H_2O В РАЗЛИЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

Растворитель	H_2O	C_2H_5OH 96%	н-гексан
Кол-во растворителя, мл на 1 г вещества	200	20	>10 000

ИК-спектр H-His-Rim*2HCl*H_2O (рис. 2) был получен с использованием ИК-спектрометра с Фурье-преобразованием Cary 630 (Agilent Technologies, США). Выявлены характеристические полосы поглощения: валентные колебания групп C – H (2840 $см^{-1}$), N – H в амидах (3150, 3250 $см^{-1}$), NH_3^+ (2090 $см^{-1}$), C=O (1680 $см^{-1}$), N–H деформационные и N–C=O валентные (1550 $см^{-1}$). Полученные данные подтверждают наличие данных функциональных групп в структуре H-His-Rim*2HCl*H_2O.

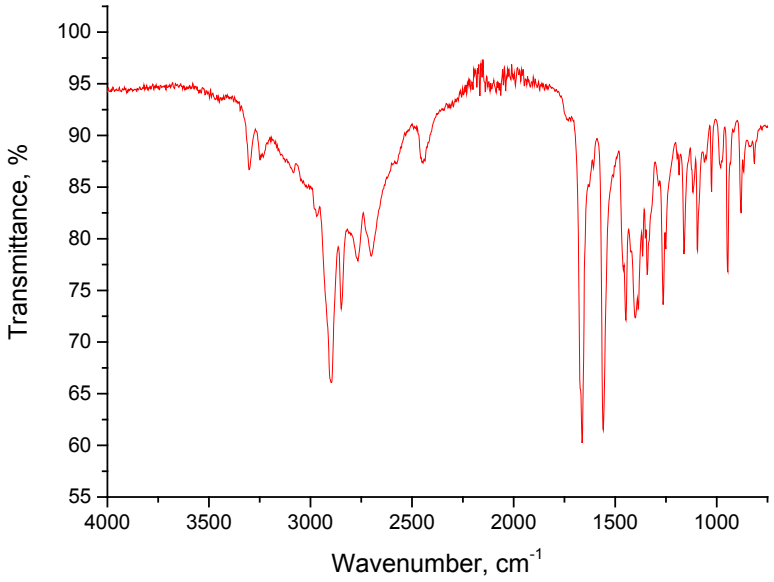


Рис. 2. ИК-спектр H-His-Rim*2HCl*H_2O (зависимость светопропускания (%) от волнового числа ($см^{-1}$))

Поглощение в УФ-области анализировали с помощью спектрофотометра Cary-60 (Agilent Technologies, США). Для анализа использовали 0,01% спиртовой раствор испытуемого соединения. Исследование УФ-спектра показало, что раствор H-His-Rim*2HCl*H_2O имеет одну полосу поглощения с максимумом при 216 нм (рис. 3), что может быть связано с наличием в структуре сопряженной системы имидазола.

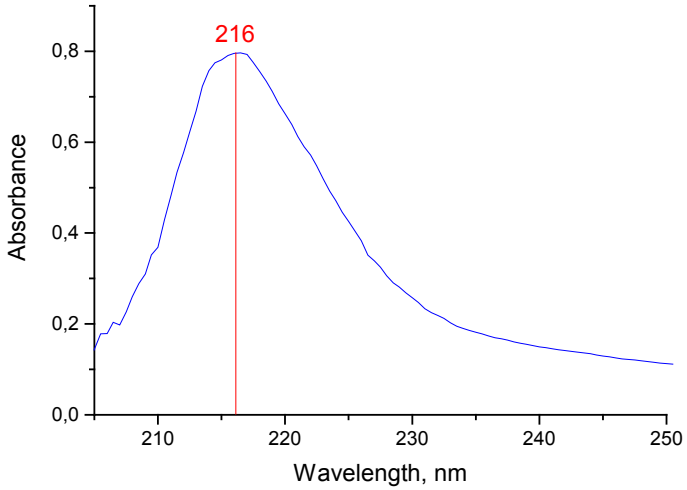


Рис. 3. УФ-спектр H-His-Rim*2HCl*H_2O (зависимость светопоглощения от длины волны (нм))

Измерение pH проводилось с помощью pH-метра PB-11 (Sartorius, Германия) в соответствии с ОФС «Ионометрия» ГФ РФ XIV издания при 25°С для 1% водного раствора H-His-Rim*2HCl*H_2O в трех повторениях. Полученное значение pH = 3,15±0,09 позволяет подтвердить, что соединение представляет собой солевую форму сильной кислоты HCl.

Выводы

Разработка нормативной документации для оценки качества новых АФИ (активных фармацевтических ингредиентов) является неотъемлемым этапом для их дальнейшего производства и продвижения в качестве лекарственных препаратов. Соединение H-His-Rim*2HCl*H_2O – потенциальный кандидат на прохождение клинических исследований как препарат для лечения и профилактики гриппа. Проанализированные в данной статье физико-химические свойства данного соединения – внешний вид, растворимость, pH, спектральные характеристики могут быть включены в будущую фармакопейную статью на данную субстанцию как показатели качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pielak R.M., Chou J.J. Flu channel drug resistance: a tale of two sites. Protein Cell, 2010; 1 (3): 246-58.

2. Fiore A. E., Fry A., Shay D., Gubareva L., Bresee J. S., Uyeki T. M. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. , 2011; 60 (1): 1–24.

3. Kuznetsov N.Y., Tikhov R.M., Godovikov I.A., Medvedev M.G., Lyssenko K.A., Burtseva E.I., et al. Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains. Org Biomol Chem., 2017; 15 (15): 3152-7.

4. Щелканов М. Ю., Шибнев В. А., Финогенова М. П., Федякина И. Т., Гараев Т. М., Маркова Н. В., Кириллов И. М. Противовирусная активность производных адамантана в отношении вируса гриппа A(H1N1) pdm09 на модели in vivo. Вопросы вирусологии, 2014; 59 (2): 37–40.

SUMMARY

STUDY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF RIMANTADINE DERIVATIVE

Odnovorov A.I., 3rd year graduate student
"Peoples' Friendship University of Russia";
117198, Moscow Miklukho-Maklaya str.6

The article presents an analysis of the physicochemical properties of a promising new anti-influenza compound, a derivative of rimantadine. The appearance and solubility profiles of the substance, the spectral characteristics – infrared (IR) spectroscopy, ultraviolet (UV) spectrophotometry, and the pH of an aqueous solution were studied.

Keywords: *rimantadine derivative, influenza, solubility, IR spectroscopy, UV spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Pielak R.M., Chou J.J. Flu channel drug resistance: a tale of two sites. Protein Cell, 2010; 1 (3): 246-58.

2. Fiore A.E., Fry A., Shay D., Gubareva L., Bresee J.S., Uyeki T.M. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep., 2011; 60 (1): 1–24.

3. Kuznetsov N.Y., Tikhov R.M., Godovikov I.A., Medvedev M.G., Lyssenko K.A., Burtseva E.I., et al. Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains. Org Biomol Chem., 2017; 15 (15): 3152-7.

4. Shhelkanov M. Ju., Shibnev V. A., Finogenova M. P., Fedjakina I. T., Garaev T. M., Markova N. V., Kirillov I. M. The antiviral activity of the adamantane derivatives against the influenza virus A (H1N1) pdm09 model in vivo. Problems of virology., 2014; 59(2): 37–40 (in Russian).

ОЦЕНКА ПОДЛИННОСТИ И КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ

Петров Г.В., студ. 4 курса, Никитина К.Г., студ. 4 курса, Широкова Е.Г., студ 4 курса, Лукашевич В.В., студ. 4 курса, Тарабрина И.В., аспирант 2 года обучения
Руководитель**: Левицкая О.В.,** к.х.н., ассистент
Сыроешкин А.В., д.б.н., профессор
Федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение
Высшего Образования «Российский Университет Дружбы Народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

E-mail: *gleb98.2014@gmail.com*

Разработан метод для оценки подлинности и качества лекарственных средств, основанный на математической модели свёртывания двумерной картины светорассеяния в дескриптор (2D-DLS).

Ключевые слова: *интерферометрия двумерного динамического рассеяния света, подлинность лекарственных средств.*

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения 10% лекарств в мире являются фальсификатами [1]. Для определения подлинности готовых лекарственных форм (ГЛФ) и фармацевтических субстанций (ФС) применяют различные фармакопейные методы [2]. Как правило, известные методики включают этап пробоподготовки с разрушением анализируемого образца и требуют использования дорогостоящего оборудования [3].

В данном исследовании для выявления фальсифицированной продукции использована математическая модель свёртывания двумерной картины светорассеяния в дескриптор (2D-DLS). Метод успешно зарекомендовал себя в контроле качества жидких лекарственных форм – суспензий, эмульсий, настоек и в определении подлинности природных лечебных и столовых вод без вскрытия упаковки [4]. Преимущество данного экспресс-метода заключается в отсутствии стадии пробоподготовки, доступности экспериментального оборудования, простоте осуществления измерений и интерпретации результатов.

Экспериментальная часть

Лабораторное оборудование включает микроскоп со встроенными светодиодами высокой спектральной плотности и видеокамеру, подсоединенную к персональному компьютеру. Анализу подвергаются двумерные картины светорассеяния, регистрируемые ежесекундно в течение 120 секунд с 6-кратным повторением измерений (n=720). Измерения проводили в диапазоне температур 20 – 27°C. Математическая обработка с помощью оригинальной компьютерной программы «Vidan» [Свид. №2005612135] позволила выявить отличия в природе исследуемых образцов. После анализа программа производит подсчет дескрипторов по встроенным в нее формулам. На основе полученных результатов строится график, показывающий частоту встречаемости значений необходимого дескриптора.

Объектами исследования являлись таблетки «Метформин», «Граммидин», «Витамин С», субстанции оптических изомеров валина и глюкозы. Таблетки «Граммидин» анализировали как в нативном состоянии, так и после механического воздействовия (нанесение царапин), обработки дистиллированной водой, 1 моль/л раствором $CuSO_4$.

В качестве примера представлены результаты исследования подлинности таблеток «Граммидин». Для визуализации двумерных картин светорассеяния был выбран такой критерий, как относительная частота встречаемости (Relative Frequency) дескриптора d_1 (рис. 1).

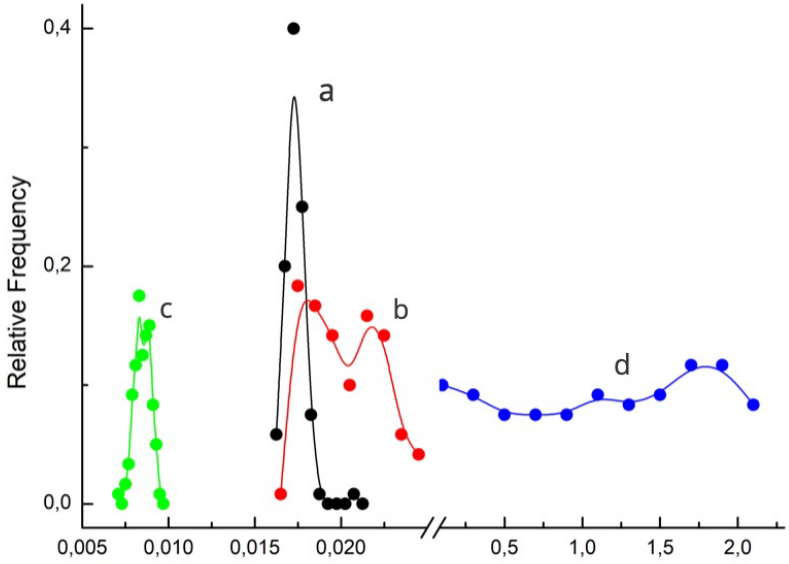


Рис. 1. Двумерные диаграммы светорассеяния (2D-DLS) таблеток «Граммидин».
Ордината – относительная частота встречаемости значений дескриптора d_1;
абсцисса – значения дескриптора d_1. Таблетка нативная – *a*, подвергнутая обработке водой – *b*, механическому воздействию – *c*; обработанная раствором $CuSO_4$ – *d*

Как видно, отличить исходную таблетку от «испорченной» тем или иным воздействием не представляет труда, так как диаграммы светорассеяния занимают разные области в двумерных координатах.

Положение максимумов на двумерных диаграммах «d_1. – RF(d_1)», а также форма и ширина полос распределения исследованных ФС и ГЛФ подтвердили предполагаемую возможность использования данного критерия в оценке подлинности и качества фармацевтической продукции.

Таким образом, применение для обработки двумерных картин светорассеяния функции относительной частоты встречаемости (Relative Frequency) соответствующего дескриптора RF(d_i) позволяет выявить фальсифицированное лекарственное средство, избегая специальной пробоподготовки анализируемого объекта и использования дорогостоящего оборудования.

Вывод

Разработана методика определения подлинности готовых лекарственных форм и фармацевтических субстанций, основанная на математической модели свёртывания двумерной картины светорассеяния в дескриптор (2D-DLS).

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organisation. Substandard and falsified medical products. Доступно на: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products [Дата обращения – 18.12.2019].

2. Martino, R., Malet-Martino M., Gilard V., Balayssac S. Counterfeit drugs: analytical techniques for their identification. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2010; 398 (1): 77–92.

3. Rebiere H., Kermaïdic A., Ghyselinck C., Brenier C. Inorganic analysis of falsified medical products using X-ray fluorescence spectroscopy and chemometrics, 2019; 195: 490–496.

4. Ulyantsev A.S., Uspenskaya E.V., Pleteneva T.V., Popov P.I., Syroeshkin A.V., Samsoni-Todorov A.O., Goncharuk V.V. Rapid determination of the identity of aqueous drug solutions. Pharmaceutical chemistry journal, 2009; 43 (12): 687-691.

SUMMARY

EVALUATION OF THE AUTHENTICITY AND QUALITY OF DRUGS BY THE DYNAMIC LIGHT SCATTERING METHOD

Petrov G.V., 4th year student, Nikitina K.G., 4th year student, Shirokhova E.G., 4th year student, Lukashevich V.V., 4th year student, Tarabrina I.V., graduate student 2nd year
Peoples' Friendship University of Russia;
6, Mikluho-Maklay St., Moscow, 117198, Russian Federation

A method has been developed for assessing the authenticity and quality of drugs based on interferometry of two-dimensional dynamic light scattering (2D-DLS).

Keywords: *interferometry of two-dimensional dynamic light scattering, assessment of authenticity and quality of drugs.*

REFERENCES

1. World Health Organisation. Substandard and falsified medical products. Д Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products [Accessed – 18.12.2019].

2. Martino, R., Malet-Martino M., Gilard V., Balayssac S. Counterfeit drugs: analytical techniques for their identification. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2010; 398 (1): 77–92.

3. Rebiere H., Kermaïdic A., Ghyselinck C., Brenier C. Inorganic analysis of falsified medical products using X-ray fluorescence spectroscopy and chemometrics, 2019; 195: 490–496.

4. Ulyantsev A.S., Uspenskaya E.V., Pleteneva T.V., Popov P.I., Syroeshkin A.V., Samsoni-Todorov A.O., Goncharuk V.V. Rapid determination of the identity of aqueous drug solutions. Pharmaceutical chemistry journal, 2009; 43 (12): 687-691. (in Russian)

КАПИЛЛЯРНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИБОФЛАВИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Петроченко А.А., студ. 4 курса
Руководители: **Никитина Т.Г**., к. х. н., доцент, **Алексеева Г.М.**, к. х. н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alena2014petrochenko@gmail.com

Цель исследования – разработка методики определения рибофлавина методом капиллярного электрофореза в лекарственных препаратах различного состава.

Ключевые слова: *капиллярный электрофорез, рибофлавин, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), спектрофотометрия, флуориметрия.*

Фармакопейными методами определения рибофлавина в лекарственных препаратах являются спектрофотометрия (СФМ), флуориметрия (ФЛ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Но спектрофотометрическое определение рибофлавина может быть использовано только при анализе монопрепаратов рибофлавина [1]. Флуориметрия является более селективным методом, но в присутствии ряда катионов переходных металлов характеризуется плохой воспроизводимостью результатов анализа [2]. ВЭЖХ позволяет провести отделение пика рибофлавина от сопутствующих компонентов. Все более широкое применение в фармацевтическом анализе находит метод капиллярного электрофореза (КЭ), который характеризуется рекордной эффективностью и селективностью анализа [3].

Экспериментальная часть

Исследования проводились на приборе капиллярного электрофореза "Капель-103Р" производства НПП АФ "Люмэкс", с кварцевым капилляром (внутренний диаметр 75 мкм, общая длина капилляра – 60 см, длина капилляра до детектора – 50 см). Все эксперименты проводились при напряжении 20 кВ, длина волны прямого спектрофотометрического детектирования – 254 нм, ввод пробы осуществляли давлением

30 мбар. Для регистрации электрофореграмм использовали компьютерную программу «Мультихром для Windows». В качества буферного раствора использовались боратные буферные растворы (оптимальный электролит) в диапазоне концентраций 0.01-0.05 М (pH=9,2) [4]. Градуировочный график определения рибофлавина линеен в диапазоне концентраций 10^{-3} – $9*10^{-1}$. Стандартные растворы рибофлавина готовили растворением точной навески рибофлавина фосфата натрия в воде очищенной. Рабочие растворы для градуировки приборов готовили непосредственно перед анализом разбавлением дистиллированной водой.

Спектрофотометрические измерения проводились на приборе SHIMADZU UV-1280, измерение интенсивности флуоресценции растворов рибофлавина проводили на приборе ФЛЮОРАТ 02-2М.

Основные характеристики лекарственных препаратов, в которых было проведено определение рибофлавина, представлены в таблице 1, а в таблице 2 представлено найденной количество рибофлавина в препаратах.

Таблица 1.

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛП И СПОСОБЫ ПРОБОПОДГОТОВКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА АНАЛИЗА

Объект анализа	Содержание рибофлавина	Основные макрокомпоненты, возможное мешающее влияние	Метод анализа	Пробоподготовка
1. Рибофлавин мононуклеотид (раствор для инъекций)	В виде рибофлавина фосфата натрия – 10 г/л	-	**СФМ ФЛ ВЭЖХ КЭ**	Разведение препарата 1:50
2. Цитофлавин (раствор для инъекций)	В виде рибофлавина фосфата натрия – 2 г/л	Инозин (имеет длину поглощения 253 нм)	**СФМ ФЛ ВЭЖХ КЭ**	Разведение препарата 1:25
3. Компливит (таблетки, покрытые оболочкой)	В виде рибофлавина фосфата натрия – 0,00127 г/табл.	Цианокобаламин, ретинола ацетат, токоферола ацетат, пиридоксина гидрохлорид, аскорбиновая кислота, рутин + ВВ	**СФМ**	Навеску растертой таблетки растворяют в воде, фильтруют, разводят 1:25
		Цианокобаламин	**ФЛ**	
			ВЭЖХ	
		Кальция пантотенат +ВВ	**КЭ**	
4. Компливит МАМА	В виде рибофлавина фосфата натрия – 0,002 г/табл.	Токоферола ацетат, пиридоксина гидрохлорид, аскорбиновая кислота + ВВ	**СФМ**	Навеску растертой таблетки растворяют в воде и фильтруют, разводят в воде 1:25
			ФЛ	
			ВЭЖХ	
		Кальция пантотенат + ВВ	**КЭ**	
5. Витамины группы В “Будь Здоров” (БАД, таблетки)	В виде рибофлавина 0,0018	Тиамин, рутин, пиридоксин, цианокобаламин	**СФМ**	Навеску растертой таблетки растворяют в воде и фильтруют, разводят 1:10
		Цианокобаламин	**ФЛ**	
		Пантотеновая кислота	**ВЭЖХ КЭ**	

Таблица 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ РИБОФЛАВИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

ЛП, содержание рибофлавина *(г/л или г/табл.)*	Найдено СФМ *(г/л или г/табл.)*	Найдено ФЛ *(г/л или г/табл.)*	Найдено КЭ *(г/л или г/табл)*
1. 10 г/л	9,8 ± 0,2	9,9 ± 0,1	9,9 ± 0,1
2. 2 г/л	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,1	2,3 ± 0,3
3. 0,00127 г/табл.	-	0,0013 ± 0,0001	0,0010 ± 0,0004

Выводы

Выбраны оптимальные условия определения рибофлавина методом капиллярного электрофореза: 0.02 М боратный буферный раствор (pH=9.2), напряжение +20 кВ, ввод пробы 210 мбар*с (если 7 с ввода) или 300 (если 10 с).

Установлено, что метод капиллярного электрофореза позволяет проводить экспрессное и чувствительное определение рибофлавина как в монопрепаратах, так и в лекарственных препаратах сложного состава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 1. ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 1. ОФС.1.2.1.1.0006.15 «Флуориметрия» [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 1. ОФС.1.2.1.0022.15 «Капиллярный электрофорез» [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

4. Marina Franco, Renata Jasionowska, Elisa Salvatore. Application of CZE Method in Routine Analysis for Determination of B-complex Vitamins in Pharmaceutical and Veterinary Preparations. International Journal of Analytical Chemistry, 2012; 7 p. DOI: 10.1155/2012/592650.

SUMMARY

CAPILLARY ELECTROPHORESIS AS AN ALTERNATIVE METHOD FOR THE ANALYSIS OF RIBOFLAVIN IN VITAMIN PREPARATIONS

Petrochenko A.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The purpose of the study was to develop a method for determining riboflavin by capillary electrophoresis in drugs of various compositions.

Keywords: *capillary electrophoresis, riboflavin, high performance liquid chromatography (HPLC), spectrophotometry, fluorimetry.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izdanie. T. 1. OFS.1.2.1.1.0003.15 «Spektrofotometrija v ul'trafioletovoj i vidimoj oblastjah» [Jelektronnyj resurs] – Rezhim dostupa: http://www.femb.ru/feml (in Russian)

2. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izdanie. T. 1. OFS.1.2.1.1.0006.15 «Fluometrija» [Jelektronnyj resurs] – Rezhim dostupa: http://www.femb.ru/feml (in Russian)

3. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izdanie. T. 1. OFS.1.2.1.0022.15 «Kapilljarnyj jelektroforez» [Jelektronnyj resurs] – Rezhim dostupa: http://www.femb.ru/feml (in Russian)

4. Marina Franco, Renata Jasionowska, Elisa Salvatore. Application of CZE Method in Routine Analysis for Determination of B-complex Vitamins in Pharmaceutical and Veterinary Preparations. International Journal of Analytical Chemistry, 2012; 7 p. DOI: 10.1155/2012/592650

РАЗРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ СОЕДИНЕНИЯ N-(3,5-ДИХЛОРФЕНИЛ-4-МЕТИЛОКСИ)-2-ГИДРОКСИ-3,5-ДИХЛОРБЕНЗАМИДА, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Пушнякова Е.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Малахова А.Ю.**, канд. фарм. наук, ст. преп.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: elena.pushnjakova@pharminnotech.com

На кафедре фармацевтической химии было получено соединение N-(3,5-дихлорфенил-4-метилокси)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамид из группы салициланилидов, который проявляет более высокую противогименолепидозую активность по сравнению с базовым препаратом фенасалом. Соединение синтезировано впервые, поэтому необходимо его охарактеризовать и создать стандартный образец.

Ключевые слова: *салициланилиды, антигельминтные препараты, стандартный образец.*

Салициланилиды хорошо известные соединения, обладающие разнообразной биологической активностью. Изначально их исследовали на антимикробную и противогрибковую эффективность. Салициланилиды также нашли применение в качестве моллюскоцидных и антигельминтных средств в медицинской и ветеринарной практике. Наиболее успешный из них, 5,2'-дихлор-4'-нитросалициламид (никлозамид), обладает моллюскоцидным действием с антигельминтным свойством, эффективен при лечении дифиллоботриоза и гименолепидоза [1].

На кафедре фармацевтической химии было получено соединение N-(3,5-дихлорфенил-4-метилокси)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамид из группы салициланилидов, который проявляет более высокую противогименолепидозую активность по сравнению с базовым препаратом фенасалом.

Соединение синтезировано впервые, поэтому необходимо его охарактеризовать и создать стандартный образец.

Экспериментальная часть

Разработку стандартного образца проводили в соответствии с рекомендациями ГФ XIV [2] и статьей [3].

Получение стандартного образца соединения проводили методом трехкратной перекристаллизации соединения из этанола до сокращения интервала значений температуры плавления от 158 до 159 ^{0}C и до постоянного значения оптической плотности при длине волны 277±2 нм. Температура плавления определяли на приборе автоматическом анализаторе EZ-Melt с диапазоном измерений в пределах от 20 до 396 ^{0}C с электрическим обогревом.

Были оценены внешний вид, растворимость, потеря в массе при высушивании. В рамках изучения спектральных характеристик, а также с целью подтверждения подлинности были сняты УФ, ИК, ЯМР^{1}H и ^{13}C трех образцов соединения. Для определения посторонних примесей была разработана методика тонкослойной хроматографии.

Соединение представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, умеренно растворим в этаноле и ацетонитриле, легко растворим в N,N – диметилформамиде. Потеря в массе при высушивании не более 0,5%.

Для взятия навесок использовались электронные аналитические весы марки Sartorius CP224S (Германия).

Ультрафиолетовые спектры снимали на спектрофотометре СФ-56 «ОКБ СПЕКТР», (Россия). Инфракрасные спектры были сняты на спектрофотометре ИК-Фурье – спектрометр, модель ФСМ-1201 «СПб Инструментс» (Россия) в дисках с калия бромидом и вазелиновом масле.

ИК-спектры регистрировались инженером Любовью Николаевной Зинчук в аналитическом центре СПХФУ. ИК спектры были обработаны с помощью программы FSpec 4.0 (ООО «Мониторинг»).

Спектры ЯМР-^{1}H и ^{13}C регистрировались на спектрометре «Bruker» Avance III 400MHz (Германия). Спектры ЯМР-^{1}H регистрировались при частоте 400 Мгц, а спектры ЯМР-^{13}C при 100 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d_6); внутренний стандарт − тетраметилсилан (SiMe4). Спектры ЯМР были сняты в Санкт-Петербургском государственном технологическом университете спектроскопистом Валентиным Ивановичем Захаровым. ЯМР- спектры были обработаны с помощью программы ACD/SpecManager 10.0 (AdvancedChemistryDevelopment, Inc.).

УФ-спектр 0,001% раствора образца соединения в этаноле в области от 210 нм до 360 нм имеет максимум при (277±2) нм и минимум при (328±2) нм.

ИК-спектр, снятый в диске с калия бромидом, образца соединения, характеризуется валентными и деформационными колебаниями связей: амидной O=C–NH [~3290 $см^{-1}$ (ν N-H), 1635 $см^{-1}$ (ν C=O, «амид I»), 1530$см^{-1}$ (δ N-H, «амид II»)].

ЯМР^{1}H – спектр соединения: δ=12.95 м.д. (1H) от фенольного гидроксила; δ=10.62 м.д. (1H) N-H амидный; δ=7.99 м.д. (1H) и δ=7.80 м.д. (1H) – два протона 3,5-дихлорсалицилата; δ=7.74 м.д. (2H) – два протона фениламида; δ=3.82 м.д. 3H) – 3 протонов метоксигруппы. В ЯМР^{13}C–спектре соединения, снятом в растворе ДМСО-d_6, наблюдаются сигналы атомов углерода (164.7 м. д.,156.2 м. д., 148.7 м. д., 135.2 м. д, 131.0 м. д., 128. 4 м. д., 127.0 м. д., 124.2 м. д.,124.2 м. д., 122.6 м. д., 121.1 м. д., 121.1 м. д.,60.7 м. д.,).

Чистоту образца соединения подтверждали методом ТСХ. Использовали: пластинке «Сорбфил» ПТСХ-П-А-УФ; система бензол – хлористый метилен – гексан – пропанол-1 – муравьиная кислота (4:2:2:0,5:0,1); детекцию пятен осуществляли монохроматором КФ-4 со светофильтром УФ-2 при длине волны 254 нм. При исследовании образца соединения, перекристаллизованного из этанола, на хроматограмме проявляется только одно пятно, соответствующие N-(3,5-дихлорфенил-4-метилокси)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамида с Rf=0,70±0,02.

При исследовании чистоты стандартного образца рекомендуется определение остаточных растворителей методом ГЖХ. При синтезе соединения применялись органические растворители, относящиеся к первому и второму классам токсичности (бензол, пиридин, N,N-диметилформамид). Определение этанола, относящегося к третьему классу токсичности, не проводили, так как потеря массы при высушивании составляла не более 0,5%.

Выводы

Таким образом, был получен стандартный образец соединения N-(3,5-дихлорфенил-4-метилокси)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамида методом трехкратной перекристаллизации соединения из этанола до сокращения интервала значений температуры плавления от 158 до 159 ^{0}C и до постоянного значения оптической плотности при длине волны 277±2 нм.

Были оценены внешний вид, растворимость, потеря в массе при высушивании. В рамках изучения спектральных характеристик, а также с целью подтверждения подлинности были сняты УФ, ИК, ЯМР^{1}H и ^{13}C трех образцов соединения. Для определения посторонних примесей была разработана методика тонкослойной хроматографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Imramovsky A., Pauk K., Pejchal V., Hanusek J.. Salicylanilides and their derivates as perspective antituberculosis drugs: synthetic routes and biological evaluations. Journal of Organic Chemistry, 2011; 8 : 211-220.

2. Ковалева Е. Л., Багирова В. Л., Шахназаров К. С. Совершенствование методологических подходов к стандартизации фармацевтических субстанций. Химико-фармацевтический журнал, 2010; 44 (1): 35-42.

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.1.0007.18 «Стандартные образцы». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF STANDARDIZATION PARAMETERS OF N- (3,5-DICHLOROPHENYL-4-METYLOXY) -2-HYDROXY-3,5-DICHLORBENZAMIDE COMPOUND WITH ANTIHELMINTIC ACTIVITY

Pushnyakova E.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

At the Department of Pharmaceutical Chemistry, the compound N- (3,5-dichlorophenyl-4-methyloxy) -2-hydroxy-3,5-dichlorobenzamide from the salicylanilide group was obtained, which exhibits a higher antihymenolepidose activity compared to the base drug phenasal. The compound was synthesized for the first time, so it is necessary to characterize it and create a standard sample.

Keywords: *salicylanilides, anthelmintic drugs, standard sample.*

REFERENCES

1. Imramovsky A., Pauk K., Pejchal V., Hanusek J.. Salicylanilides and their derivates as perspective antituberculosis drugs: synthetic routes and biological evaluations. Journal of Organic Chemistry, 2011; 8 : 211-220.

2. Kovaleva E. L., Bagirova V. L., Shakhnazarov K. S. Improvement of methodological approaches to standardization of pharmaceutical substances. Chemical and pharmaceutical journal., 2010; 44 (1): 35-42. (in Russian).

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 1. OFC.1.1.0007.18 "Standard samples". [Electronic edition]. Mode of access: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСИ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ АНАЛИЗЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Савви К.И., студ. 2 курса

Руководитель: **Генералова Ю.Э.,** преподаватель кафедры аналитической химии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: kristina.savvi@spcpu.ru

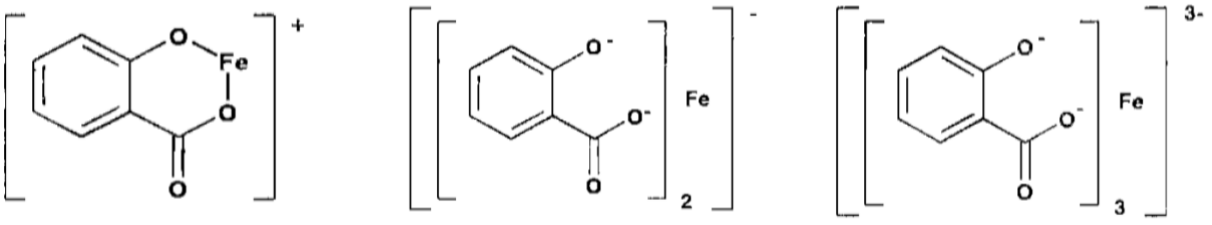
С использованием методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии проведено определение примеси салициловой кислоты в фармацевтической субстанции ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: *аспирин, салициловая кислота, ВЭЖХ, спектрофотомерия.*

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – лекарственное средство (ЛС), представляющее собой уксусный эфир салициловой кислоты (СК), относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, а также угнетает агрегацию тромбоцитов. ЛС давно используется в терапии, широко известно во всём мире, входит во все доступные фармакопеи. В соответствии с нормативной документацией [1] в фармацевтической субстанции АСК может содержаться, но должна контролироваться специфическая примесь – СК. Для определения примеси СК могут быть использованы разные подходы и методы анализа. Целью данной работы было проведение анализа и сравнение результатов определения содержания примеси СК в фармацевтической субстанции АСК.

Экспериментальная часть

Одним из рекомендуемых методов анализа является фотометерическое определение СК после образования комплексов с железом [3]. Для этого точную навеску АСК растворяют, добавляют избыток соли Fe (III), создают pH среды, разбавляют до заданного объёма и измеряют оптическую плотность при выбранной аналитической длине волны. В зависимости от pH среды возможно образование комплексов разного состава (рис. 1).



pH 2 – 3 фиолетовый | pH 3 – 8 красный | pH 8 – 10 жёлтый

Рис. 1. Состав и окраска комплекса СК с железом (III) в зависимости от кислотного показателя среды

В виду того, что окраска получаемых салицилатов железа различна, максимумы на спектре электромагнитного поглощения будут отличаться. Так же важно отметить, что наиболее устойчивы и стехиометричны комплексы при pH 2 – 3, поэтому именно они и были использованы для анализа.

Анализ проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-mini 1240, с использованием кварцевых кювет длиной светового пути слоя 1 см Для определения аналитической области методики и предела обнаружения примеси, приготовили ряд градуировочных растворов СК концентрацией от 5 до 40 мкг/мл, добавили по 1 мл 0,1н раствору серной кислоты, по 0,5 ммоль Fe (III), измерили оптическую плотность при длине волны 530 нм, построили график линейной зависимости оптической плотности от концентрации раствора СК (рис. 2).

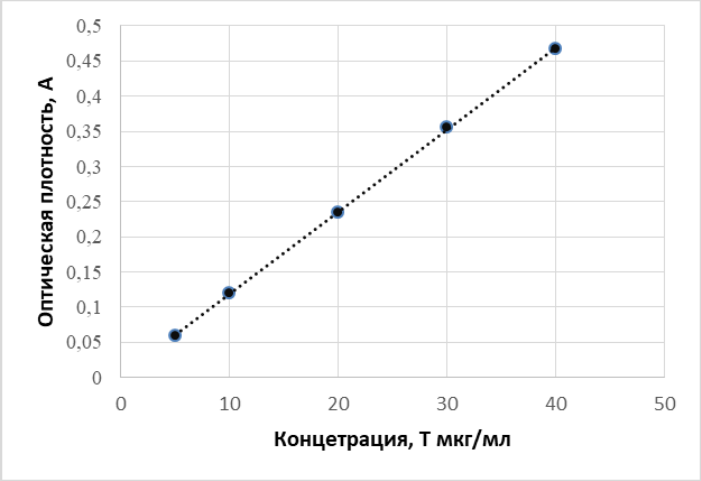
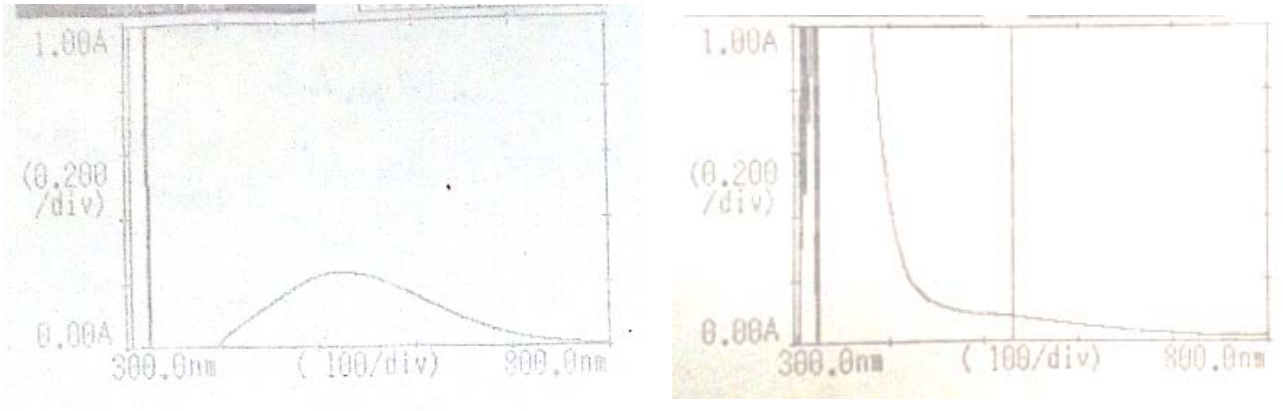


Рис. 2. График линейной зависимости оптической плотности от концентрации раствора СК

Из полученных данных рассчитали предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО), которые составили 0,7 и 2,2 мкг/мл СК соответственно. При допустимом содержании СК 0,1%, концентрация испытуемого раствора АСК для количественной оценки СК должна составлять 2 мг/мл. Для проверки возможности проведения испытания был приготовлен модельный раствор АСК с добавлением СК в предельно допустимом содержании и проанализирован в указанных выше условиях. В полученном растворе не наблюдали фиолетового окрашивания, что подтверждает спектр поглощения раствора (рис. 3).



(а) (б)

Рис. 3. Спектры поглощения: (а) – стандартного раствора салицилата железа, (б) – испытуемого раствора АСК

На спектре испытуемого раствора отсутствует максимум на аналитической длине волны, что связано с мешающим влиянием большой концентрации АСК.

Государственная Фармакопея РФ для определения примеси СК рекомендует использовать метод ВЭЖХ [1]. Анализ был проведён на микроколоночном хроматографе «Милихром А-02», методика воспроизведена без изменений, за исключением скорость потока, которая составляла 0,1 мл/мин, и длины

волны детектирования, которая была выбрана 296 нм. Изменение длины волны привело к значительному уменьшению отклика детектора к основному компоненту, что позволяет интегрировать пик и в дальнейшем использовать эти хроматографические условия как для определения родственных примесей в фармацевтической субстанции , так и для количественного определения АСК и в готовых лекарственных формах. Типичная хроматограмма приведена на рисунке 4.

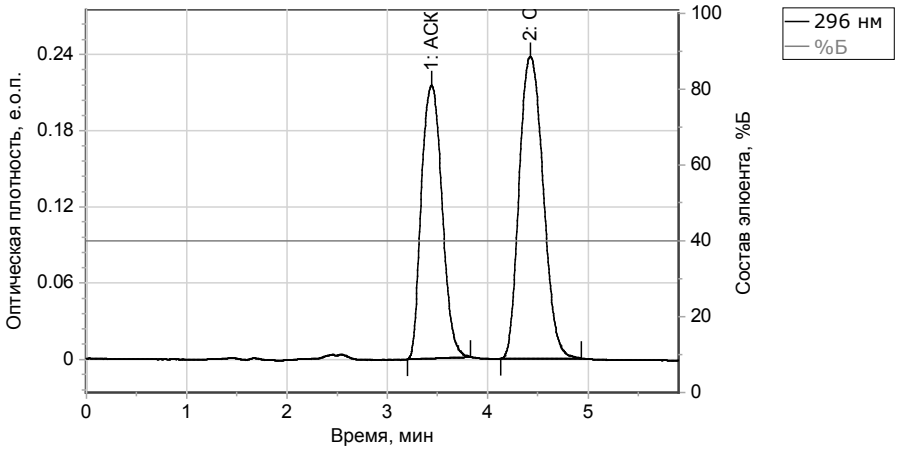


Рис. 4. Типичная хроматограмма испытуемого раствора АСК

Для обоих компонентов были построены градуировочные зависимости, на основании которых можно заключить, что:

- ПО и ПКО для растворов СК составляют 0,6 и 1,8 мкг/мл соответственно;
- аналитическая область для количественного определения АСК от 0,2 до 1 мг/мл.

Определение содержания родственных примесей в субстанции АСК (с истекшим сроком годности) показало наличие примеси СК в количестве 0,1%, при постоянном увеличении примеси в течение анализа. При повторном анализе испытуемого раствора АСК через 24, 48, 72 часа содержание СК составило 0,1%, 0,9%, 2,0 % соответственно.

Выводы

Таким образом, определение СК с использованием метода спектрофотомерии не может быть реализовано для низких концентраций примеси, тогда как ВЭЖХ позволяет селективно определять и количественно оценивать содержание примеси.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания, 1 том [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Дата обращения – 29.02.2020]

2. «AAPS PharmSciTech», т. 16, № 6, Декабря 2015 DOI: 10.1208/s12249-015-0316-y

3. Л.Г. Ловцова. Метод. указания по выполнению лабораторных работ для специальности 36.05.01 Ветеринария ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». Саратов, 2017: 18 с.

SUMMARY

DETERMINATION OF SALICYLIC ACID IMPURITY CONTENT IN ACETYLSALICYLIC ACID PHARMACEUTICAL SUBSTANCE ANALYSIS

Savvi K.I., stud. 2 courses
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
197376, St. Petersburg, Prof. Str. Popova, 14, Russian Federation

A salicylic acid impurity in the pharmaceutical substance acetylsalicylic acid was determined using high performance liquid chromatography and spectrophotometry techniques.

Keywords: *aspirin, salicylic acid, HPLC, spectrophotomeria.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition, 1 volume [Electronic resource]. Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php [Accessed 29 February, 2020]

2. AAPS PharmSciTech, Vol. 16, No. 6, December 2015 DOI: 10.1208/s12249-015-0316-y

3. L.G. Lovtsova. Method. instructions on performance of laboratory works for the specialty 36.05.01 FGBOU'S Veterinary Science IN «Saratov GAU». Saratov, 2017: 18 pages.

ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТАБЛЕТОК МЕТОКЛОПРАМИДА ПРИГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ

Самединова Д.Н., соискатель

Руководитель: **Юнусова Х.М.**, докт. фарм. наук, проф.

Ташкентский фармацевтический институт,

100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: holida_222@mail.ru

В данном сообщении приводятся результаты исследования по разработке технологии таблеток на основе метаклопрамида. Полученные таблетки проверен на качество по требованиями предъявляемых к таблетированным препаратам.

Ключевые слова: *таблетка, выталкивания, вспомогательные вещества, качество, выталкывание.*

Президентом и Правительством Республики Узбекистан уделяется большое внимание развитию отечественного фармацевтического производства. Согласно направлениям лекарственной политики Республики Узбекистан объемы производства увеличиваются большими темпами. Разработка отечественных препаратов – дженериков важнейших фармакотерапевтических групп, обладающих эффективностью, безопасностью, входит в задачи стратегической импортозамещающей программы Правительства Республики Узбекистан [1,2,3].

Следует отметить, что на сегодняшний день прямое прессование является наиболее современной технологией таблетирования лекарственных препаратов и возможность его применения обеспечивается технологическими свойствами лекарственных субстанций, которые для большинства порошкообразных веществ требуют оптимизации [4,5].

В технологии существует несколько приемов расширения возможностей использования прямого прессования. Одним из них, наиболее широко распространенным, является способ, который заключается в улучшении технологических свойств таблетируемой порошкообразной субстанции или смеси субстанций путем подбора и добавления вспомогательных веществ.

Экспериментальная часть

Первоначально мы изучали возможность получения таблеток меток-лопрамида методом прямого прессования, который, как известно, имеет ряд преимуществ. Но из-за несоответствующих технологических свойств таблетки оказались плохого качества – таблеточная масса прилипала к пресс-инструменту, таблетки не соответствовали требованиям по внешнему виду. Поэтому для достижения цели использовали метод влажной грануляции. В исследованиях изучали более двадцати композиции. Затем приготовленные таблеточные массы подвергались изучению технологических свойств последних.

В качестве технологических показателей прессуемой массы были изучены фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, пористость, коэффициент уплотняемости, коэффициент прессуемости, прессуемость и остаточная влажность. Определение вышеуказанных параметров проводили согласно методикам ГФ XI и соответствующей НТД.

Полученные результаты приведены в табл.1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕССУЕМОЙ МАССЫ

Изучаемые показатели	Единица измерения	Значения показателя
Внешний вид		Однородные гранулы белого цвета, своеобразного вкуса, без запаха
Фракционный состав: +2000 -2000+1000 -1000+500 -500+250 -250	мкм, %	 9,24 28,45 35,69 19,47 7,15
Сыпучесть	10^{-3} кг/с	6,8
Угол естественного откоса	градус	35
Насыпная плотность	кг/м^3	651
Прессуемость	Н	41
Коэффициент прессуемости		1,25
Коэффициент уплотняемости		2,7
Остаточная влажность	%	3,3
Пористость	%	49

Полученные данные прогнозировали получение качественного готового продукта – таблеток.

В дальнейшем нами использовался метод получения таблеток после предварительного гранулирования влажным методом. Масса прессовалась хорошо, без прилипания и легко выталкивалась из пресс-формы, а полученные таблетки отвечали требованиям ГФ XI. Таблетки вышеуказанных составов были изготовлены на ручных гидропрессах. Удельное давление прессования составило 100-180 МПа.

Следующий этап исследования посвящались изучением качественных показателей таблеток полученных по рекомендуемыми составами.

Полученные данные приведены в табл. 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТАБЛЕТОК МЕТОКЛОПРАМИДА ПРИГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ

Показатели качества	Значения показателей
Внешний вид	Таблетки кремового цвета, без запаха, круглой формы, двояковыпуклые, с риской на одной стороне
Отношение высоты таблеток к диаметру, %	38
Средняя масса и отклонение от средней массы, %	0,12±3,55
Прочность на излом, Н	60,0
Прочность на истирание, %	99,87
Распадаемость, мин	9
Количественное содержание действующего вещества, %	99,1
Растворимость, %	95,9

По данным таблицы 2, полученные нами таблетки имели хороший внешний вид, покаатели таблеток метоклопрамида по отклонению от средней массы, распадаемости и прочности отвечают требованиям ГФ XI, вып. 2. Прочность таблеток колеблется от 55 до 70 Н.

Таблетки распадаются менее чем за 15 минут.

Выводы

Таким образом, выбранный состав и технология обеспечивали качества рекомендуемых таблеток на основе метаклопрамида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожанова И.Н., Романова И.Р., Хапалюк А.В., Степанова М.Д. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: учеб.-метод. Пособие. Мн.: БелМАПО, 2006: 38 с.

2. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан №49 «О регулировании импорта готовых лекарственных средств постановлении кабинета министров республики Узбекистан» 25.02.2011 г.

3. Кузнецов А. В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием. Фармация, 2002; 5: 21-25.

4. Зияев Ш.З., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х., Комилов Х.М. Разработка состава и технологии растительного препарата “Трибулепил”. Farmatsevtika jurnali, 2012; 3: 67-70 б.

5. Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А. П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ. Химико-фармацевтический журнал, 2007; 41(1): 41 – 49.

SUMMARY

EXAMINATION OF TABLET QUALITY INDICATORS METOCLOPRAMIDE PREPARED BY WET GRANULATION

Samedinova D.N., applicant
Tashkent pharmaceutical institute,
100015, Tashkent, Aybek Str., 45, Republic of Uzbekistan

This specification provides the results of a study on the development of metaclopramide tablet technology. The obtained tablets were tested for acacia according to the requirements for tableted preparations.

***Keywords*:** *tablet, ejecting, auxiliary, quality, ejecting*.

REFERENCES

1. Kozhanova I.N., Romanova I.R., Hapalyuk A.B., Stepanova M.D. Bases of pharmacoepidesiological and pharmacoeconomic analysis of the use of medicines in chronic diseases: Manual/ //Mn.: BelMAPO, 2006: 38 p.

2. Establishment of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan № 49

“On Regulation of Import of Finished Medicines by the Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan” 25.02.2011.

3. Kuznetsov A. V. Development of a method of optimising the selection of auxiliary substances in direct compression tableting. Pharmacy, 2002; 5: 21-25.

4. Ziyaev Sh.Z., Yunusova H.M., Zufarov Z.H., Komilov H.M. Development of composition and technology of plant preparation “Tribulepil”. Farmatsevtika jurnali, 2012; 3: 67-70 б.

5. Emshanova of C.B., Sadchikova N.P., Zuev A. P. On Control of Particle Size and Shape of Medicinal Substances. Chemical-Pharmaceutical Journal, 2007; 41(1): 41-49.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАТИОНОВ ЩЕЛОЧНЫХ И ЩЕЛОЧНОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Сандрюхина М.В., студ. 2 курса, Развезева М.Р., студ. 2 курса
Руководитель: **Никитина Т.Г**, канд.хим.наук**,** доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** marina.sandriukhina.01@mail.ru

Предложена схема пробоподготовки при определении калия и магния в лекарственных препаратах методом капиллярного электрофореза, проведено сравнение результатов анализа с данными, полученными при использовании химических методов анализа.

***Ключевые слова**: капиллярный электрофорез, катионы, лекарственные препараты.*

Лекарственные препараты (ЛП), содержащие соединения калия и магния, используются в комбинированной терапии сердечной недостаточности, состояния после инфаркта миокарда, нарушения сердечного ритма (преимущественно желудочковых аритмий), обусловленных электролитными нарушениями («Аспаркам», «Панангин» и аналоги), а также для уменьшения влияния ацетилсалициловой кислоты на желудочно-кишечный тракт («Кардиомагнил» и аналоги). Для контроля содержания катионов калия и магния в ЛП Государственная Фармакопея РФ рекомендует использовать различные методы анализа.

Наиболее эффективным методом многокомпонентного анализа катионов является метод капиллярного электрофореза (КЭ), включенный в 2015 году в ГФ РФ (Государственная фармакопея 13 издания ОФС.1.2.1.0022.15 Капиллярный электрофорез) [1]. Метод КЭ основан на миграции внутри капилляра заряженных частиц в растворе электролита под влиянием приложенного электрического поля и предполагает проведение анализа водных растворов. Поэтому целью настоящего исследования явилось оптимизация стадии пробоподготовки при определении катионов щелочных и щелочно-земельных металлов методом КЭ.

Экспериментальная часть

Комплексонометрическое определение катионов магния проводили по методике, рекомендованной в ГФ РФ, в качестве титранта использовали раствор трилона Б с концентрацией 0.01 моль-экв/л, приготовленный разбавлением стандарт-титра (фиксанала) трилона Б (0.1 N), в качестве индикатора использовали эриохром черный Т. (Государственная фармакопея 13 издания ОФС.1.2.3.0015.15 Комплексонометрическое титрование).

Капиллярно-электрофоретическое определение катионов проводили на приборе капиллярного электрофореза «Капель-104Т», производства НПП АФ “Люмэкс”, снабженном кварцевым капилляром с внешним полиамидным защитным покрытием (внутренний диаметр 75 мкм, внешний 365 мкм, общая длина капилляра – 60 см, длина капилляра до детектора – 50 см). Все эксперименты проводили в буферном растворе 5.0 мМ бензимидазол – 10.0 мМ винная кислота [2], при напряжении 20 кВ, длина волны спектрофотометрического детектирования – 254 нм, ввод пробы осуществляли давлением 30 мбар в течение 7 с. Для регистрации электрофореграмм использовали компьютерную программу «Мультихром для Windows».

Пробоподготовка ЛП включала следующие стадии: измельчение 5-10 предварительно взвешенных таблеток препарата в агатовой ступке, взвешивание точной навески препарата (30-200 мг в зависимости от метода анализа), извлечение катионов металла добавлением дистиллированной воды, 1 М аммиачного буферного раствора (pH=10) или 0.1 М соляной кислоты. В таблице 1 представлены данные о средней массе таблеток «Аспаркама» и «Кардиомагнила», а также способы извлечения катионов из навески ЛП.

Таблица 1

СПОСОБЫ ИЗВЛЕЧЕНИЯ КАТИОНОВ КАЛИЯ И МАГНИЯ ИЗ ЛП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТАВА ПРЕПАРАТА

ЛП	Средняя масса таблетки, m, г	Действующее вещество	Способ извлечения
Кардиомагнил	0,115±0,009	Гидроксид магния – $Mg(OH)_2$	Измельчение таблетки и взятие точной навески
			Добавление5 мл 0,1 М хлористоводородой кислоты
			Нагревание раствора в течение 3 минут (50 °С)
Аспаркам	0,498±0,006	Аспарагинат магния, аспарагинат калия	Измельчение таблетки и взятие точной навески
			Добавление дистиллированной воды и нагревание в течении 3 минут (50 °С)

Было установлено, что при комплексонометрическом определении магния наиболее воспроизводимые результаты получаются при использовании 0.1 М соляной кислоты и нагревании раствора в течение 3 мин на водяной бане при температуре 50 °С (таблица 2). Без нагревания необходимо после добавления 0.1 М соляной кислоты к пробе перед титрованием 10 мин тщательно перемешивать пробу.

При проведении капиллярно-электрофоретического определения катионов в предварительных экспериментах была проведена градуировка прибора КЭ. Установлено, что при гидродинамическом вводе пробы 210 мбар·с, градуировочные графики линейны в диапазоне концентраций 0.5-20 мг/л. Электрофореграмма стандартного раствора катионов представлена на рис.1.

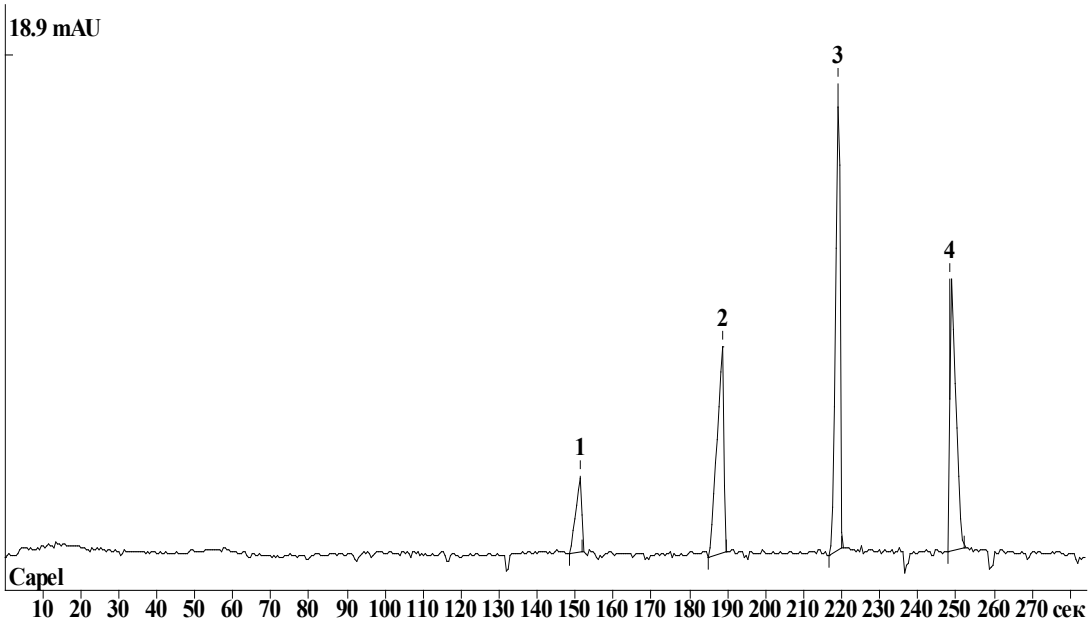


Рис. 1. Электрофореграмма стандартного раствора катионов (С=5.0 мг/л)
1 – калий, 2 – натрий, 3 – магний, 4 – кальций

На рис. 2 и рис. 3 представлены электрофореграммы определения катионов в ЛП «Кардиомагнил» и «Аспаркам», соответственно.

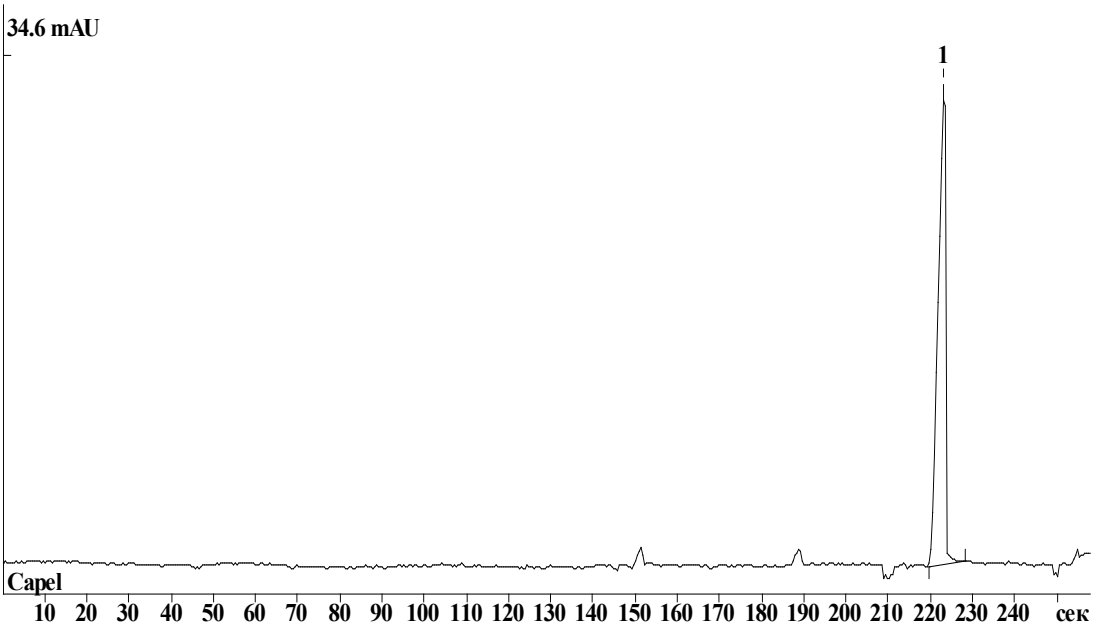


Рис. 2.. Электрофореграмма определения магния (1) в ЛП «Кардиомагнил»

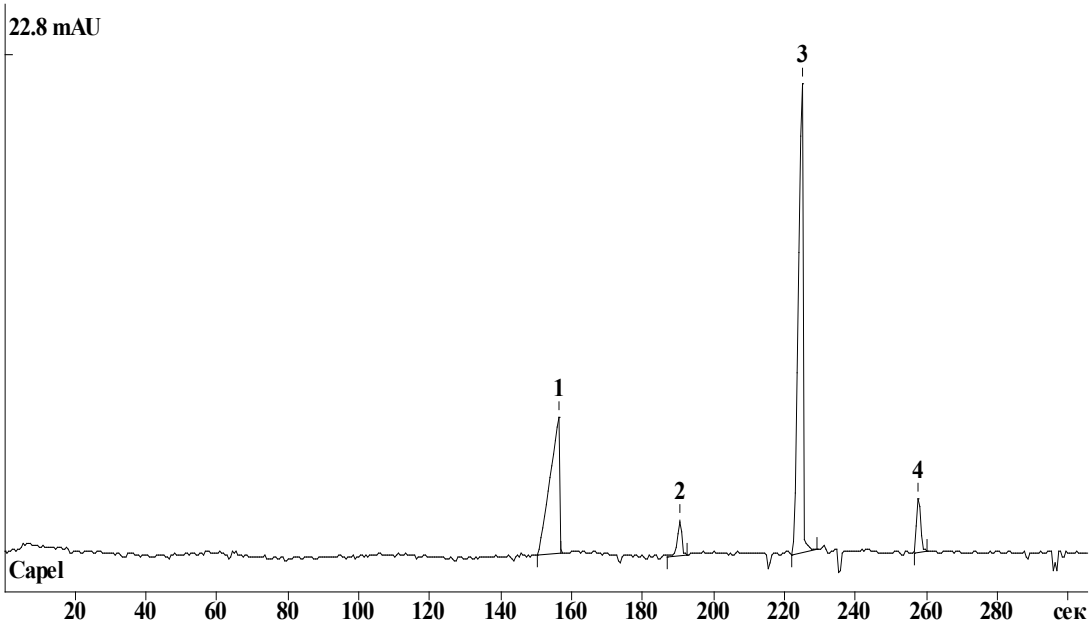


Рис. 3. Электрофореграмма определения катионов в ЛП «Аспаркам»
1 – калий, 2 – натрий, 3 – магний, 4 – кальций

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ КАЛИЯ И МАГНИЯ

Препарат	Содержание, m, мг	Найдено КТ, m, мг	Найдено КЭ m, мг
Кардиомагнил	Магния гидроксид 15,2 мг	15,1 ± 0,2	14,8 ± 0,4
Аспаркам	Калия аспарагинат гемигидрат – 175 мг	-	165 ± 12
	Магния аспарагинат тетрагидрат – 175 мг	173 ± 7	170 ± 8

Найденные содержания магния (в форме гидроксида магния) в ЛП «Кардиомагнил» соответствуют значениям, заявленным производителем. Также на электрофореграмме присутствуют пики катионов калия и натрия на уровне их фоновых содержаний. При анализе ЛП «Аспаркам» найденные содержания калия и магния соответствуют значениям, заявленным производителем. Однако, на электрофореграмме присутствуют катионы натрия и кальция выше фонового уровня концентраций.

Выводы

Установлено, что при анализе ЛП «Кардиомагнил» для количественного растворения гидроксида магния необходимо нагревание пробы с 0.1М хлористоводородной кислотой в течение 3 мин. Метод капиллярного электрофореза может быть использован для многокомпонентного определения катионов щелочных и щелочно-земельных металлов в ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т.1. ОФС.1.2.1.0022.15 «Капиллярный электрофорез» [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

2. Комарова Н.В., Каменцев Я.С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «Капель», СПб.: ООО «Веда», 2008:212 с.

SUMMARY

DETERMINATION OF ALKALINE AND ALKALINE EARTH METAL CATIONS IN DRUGS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Sandryukhina M.V., Razvezeva M.R., 2th year students
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The sample preparation scheme for determination of potassium and magnesium in drugs by the capillary electrophoresis was proposed, the analysis results were compared with the data obtained using chemical analysis methods.

Keywords: *capillary electrophoresis, cations, drugs.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izdanie. T. 1. OFS.1.2.1.0022.15 «Kapilljarnyj jelektroforez» [Jelektronnyj resurs] – Rezhim dostupa: http://www.femb.ru/feml (in Russian)

2. Komarova N.V., Kamentzev Ya.S. *Prakticheskoe rukovodstvo po ispol'zovaniju system* kapilljarnogo jelektroforeza «Kapel'», SPb.: OOO «Veda», 2008. 212 p.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРЕПАРАТА «ТАНЕРГИН» ПРОЯВЛЯЮЩЕГО ГЕМОСТАТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Сарварова Д.М., магистр 1 курса
Руководитель: **Юнусходжаева Н.А.**, докт. фарм. наук, доцент
Ташкентский Фармацевтический Институт
100015, г. Ташкент, ул. Айбека, д. 45, Республика Узбекистан

***E-mail*:** dilfuza.sarvarova@yandex.ru

Разработана методика качественного и количественного анализа для инъекционного лекарственного препарата «Танергин» методом высокоэффективным жидкостным хроматографе с использованием транексамовый кислоты в качестве стандартного образца.

Ключевые слова: *высокоэффективный жидкостной хроматограф, транексамовая кислота.*

Экспериментальная часть

Объектом исследования служил лекарственный препарат «Танергин».

В жидкостной хроматограф вводят по 20 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца (РСО) транексамовой кислоты при следующих условиях: колонка: Supelcosil LC18, размером 250х4,6 мм, 5 мкм или аналогичная, температура колонки: (20±1)^{0}С; детектор: УФ, 220 нм, скорость потока: 1 мл/мин, время хроматографирования: 15 мин, объем вводимой пробы: 20 мкл.

Подвижная фаза: 11 г натрия фосфата однозамещенного безводного и 1,4 г натрия лаурилсульфата растворяют в 500 мл воды, прибавляют 5 мл триэтилмина, перемешивают до растворения, доводят pH полученного раствора потенциометрически до 2,5±0,05 с помощью фосфорной кислоты, перемешивают, доводят объем раствора водой до 600 мл. К полученному раствору прибавляют 400 мл метанола, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Содержание $C_8H_{15}NO_2$ (транексамовой кислоты) в миллиграммах на 1 мл раствора (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times 50 \times 25 \times P}{S_0 \times 25 \times 5 \times 5 \times 100} = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 0{,}02}{S_0}$$

где: S_1 – площадь пика транексамовой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора РСО-транексамовой кислоты;

a_0 – навеска стандартного образца транексамовой кислоты, взятая для приготовления стандартного раствора, в мг;

P – содержание основного вещества в РСО транексамовой кислоты, в %. Содержание транексамовой кислоты в 1 мл препарата должно быть от 95 до 105 мг.

Вывод

Разработана методика качественного и количественного анализа транексамовый кислоты в лекарственном препарате «Танергин» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Количественное определение суммы флавоноидов в гели ханделии методом ВЭЖХ. Фармацевтический журнал, 2015; 4: 40-43.

2. Салахов И.А., Гармонов С.Ю. Определение флавоноидов боярышника в лекарственных формах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Вестник Казанского технологического университета, 2017; 6: 22-27.

3. Моисеев Д.В. Определение фенольных кислот в растениях методом ВЭЖХ . Химия растительного сырья, 2014; 3: 171-174.

4. Юнусходжаева Н.А., Абдуллабекова В.Н., Убайдуллаев Қ.А. К вопросу стандартизации нового фитопрепарата. Фармацевтический журнал, 2011; 2: 33-36.

5. Кобраков К.И., Целикова Г.А., Маланкина Е.Л., Кузнецова Л.В. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в цветках календулы лекарственной различных сортов. Бутлеровские сообщения, 2011; 28 (19): 16-20.

SUMMARY

STANDARDIZATION OF THE PRODUCT "TANERGIN" OF THE MANIFESTANT HEMOSTATIC ACTIVITY

Sarvarova D.M., 1st year master
Tashkent Pharmaceutical Institute
100015, Tashkent, st. Aybeka, d. 45, Republic of Uzbekistan

A methodology for qualitative and quantitative analysis was developed in the drug "Tanergin" using a high performance liquid chromatograph using tranexamic acid as a standard sample.

Keywords: *high performance liquid chromatograph, tranexamic acid.*

REFERENCES

1. Ziyamukhamedova M.M., Nazarova Z.A. Quantitative determination of the amount of flavonoids in handelium gels by HPLC. Pharmaceutical journal, 2015; 4: 40-43. (in Russian).

2. Salakhov I.A, Garmonov S.J. Determination of hawthorn flavonoids in dosage forms by high performance liquid chromatography. Bulletin of Kazan Technological University, 2017; 6: 22-27. (in Russian).

3. Moiseev D.V. Determination of phenolic acids in plants by HPLC. Chemistry of plant materials, 2014; 3: 171-174. (in Russian).

4. Yunuskhodzhaeva N.A., Abdullabekova V.N., Ubaidullaev Қ.A. To the standardization of a new herbal remedy. Pharmaceutical journal, 2011; 2: 33-36. (in Russian).

5. Kobrakov K.I., Tselikova G.A., Malankina E.L., Kuznetsova L.V. Development of methods for the quantitative determination of the amount of flavonoids in the flowers of calendula officinalis of various varieties. Butlerov messages, 2011; 28 (19):16-20. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСТРАКЦИИ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ АРАЛИИ МАНЬЧЖУРСКОЙ И ИХ СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТОДОМ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Синицын М.Ю., научный сотрудник[1] , Еремеев А.В., младший научный сотрудник[1]
Руководитель: **Родин И.А.**, докт. хим. наук[2]
[1]ФГУП «Научный центр «Сигнал»,
107014, Москва, ул. Большая Оленья, 8, Российская Федерация
[2]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Российская Федерация

E-mail: maksimsinitsyn@gmail.com

Оптимизированы условия экстракции тритерпеновых сапонинов из растительного сырья. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения исследованы структурные особенности тритерпеновых сапонинов аралии маньчжурской.

Ключевые слова: *аралия высокая (Aralia elata), аралия маньчжурская (Aralia mandshurica), тритерпеновые сапонины, ВЭЖХ, масс-спектрометрия высокого разрешения, жидкостная экстракция.*

В настоящее время широкое применение находят биологически активные добавки на основе растительного сырья, в частности, растения рода Аралия широко используют в восточной медицине. Одним из них, произрастающим в том числе и на территории России, является аралия маньчжурская (*Aralia mandshurica*), также известная как аралия высокая (*Aralia elata*). Препараты, изготовленные на основе данного растения, обладают тонизирующим, адаптогенным, гонадотропным, радиопротекторным, антистрессорным эффектом.

Установлено, что основными биологически активными веществами, входящими в состав растений рода Аралия, являются аралозиды – гликозиды олеаноловой кислоты, относящиеся к классу тритерпеновых сапонинов (Рис. 1). Согласно данным [1-2], в структуру аралозидов, идентифицированных в различных растениях рода Аралия, входят шесть различных углеводных фрагментов: глюкоза, галактоза, ксилоза, рамноза, глюкуроновая кислота и арабиноза.

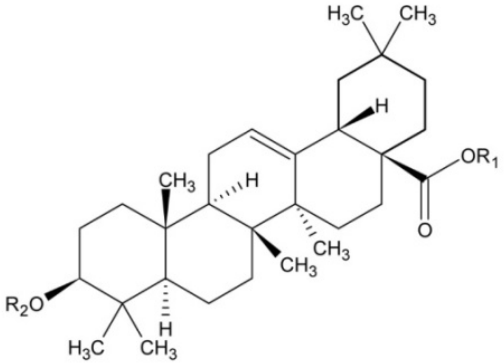


Рис. 1. Структура аралозидов (R_1, R_2 – углеводные фрагменты)

Известно, что различия в количестве и структуре биологически активных компонентов, содержащихся в растительном сырье, могут оказывать значительное влияние на биологическую активность препаратов, созданных на их основе. Таким образом, для прогнозирования биологической активности добавок на основе аралии маньчжурской необходимо разработать способ определения аралозидов в используемом растительном сырье.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали высушенные корни аралии маньчжурской (ООО «Компания Хорст»). Особенности формирования масс-спектров аралозидов изучали, анализируя раствор стандартного образца аралозида А. Масс-спектр данного соединения, полученный в режиме регистрации положительно заряженных ионов, представлен на рисунке 2.

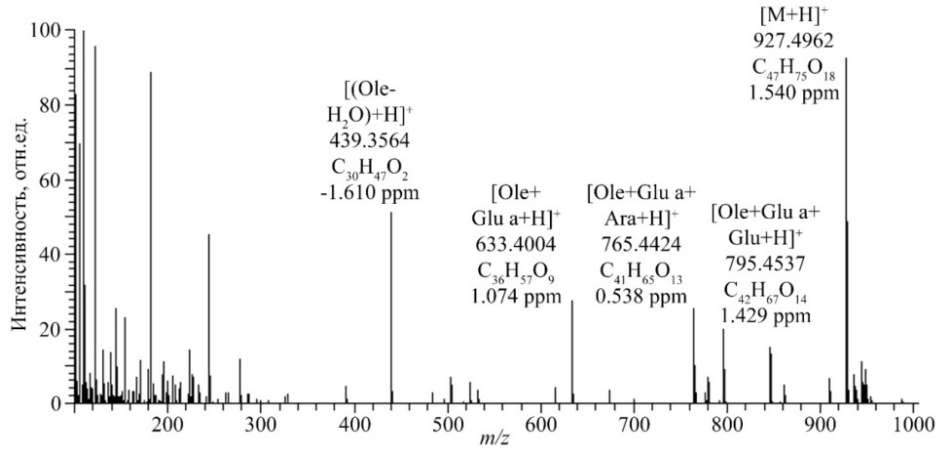


Рис. 2. Масс-спектр аралозида А в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Ole – олеаноловая кислота, Glc – глюкоза, Ara – арабиноза, Glu A – глюкуроновая кислота

Экстракцию аралозидов проводили при помощи смесей метиловый спирт : вода различного состава. К навеске измельченного сырья массой 100 мг прибавляли 10 мл экстрагента, перемешивали на ротационном миксере в течение 15 мин и выдерживали в ультразвуковой ванне 30 мин. Полученные экстракты фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0.2 мкм и анализировали. Проводили однократную и двукратную экстракцию аралозидов из образцов высушенных корней. Исходя из содержания аралозида А в полученных экстрактах, оценивали степень извлечения аралозидов при однократном и двукратном экстрагировании, результаты приведены в Таблице 1. Из полученных данных видно, что при проведении экстракции чистым метиловым спиртом степень извлечения аралозидов составила 96 %.

Таблица 1

ЗАВИСИМОСТЬ СТЕПЕНИ ИЗВЛЕЧЕНИЯ (%) АРАЛОЗИДОВ ОТ СОСТАВА ЭКСТРАГЕНТА (*N* = 3, *P* = 0.95)

Вода : метанол, об. %	Однократная экстракция	Повторная экстракция
100 : 0	79 ± 2	16.0 ± 0.4
80 : 20	79 ± 2	17.0 ± 0.4
60 : 40	73 ± 2	21.0 ± 0.5
40 : 60	88 ± 3	9.7 ±0 .5
20 : 80	92 ± 3	7.0 ± 0.5
0 : 100	96 ± 3	4.0 ± 0.5

Масс-хроматограмма экстракта корней аралии маньчжурской по выделенному иону (режим регистрации положительно заряженных ионов) с *m/z* 439.3570, соответстующему тритерпеновому скелету аралозидов и общему для всех соединений данного класса, представлена на рисунке 3.

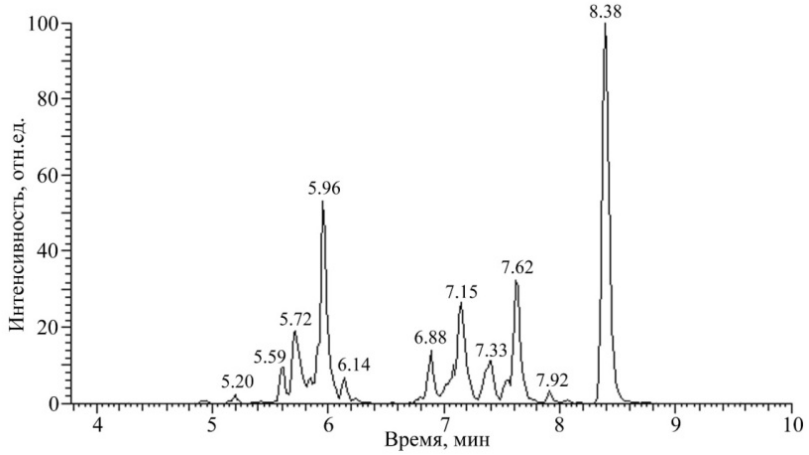


Рис. 3. Масс-хроматограмма экстракта высушенных корней аралии маньчжурской по выделенному иону (m/z = 439.3570) в режиме регистрации положительно заряженных ионов

По масс-спектрам аралозидов, полученным в режиме регистрации положительно заряженных ионов, устанавливали присутствие или отсутствие различных углеводных фрагментов в исследуемых соединениях. Результаты представлены в табл. 2. Поскольку ксилоза и арабиноза, а также глюкоза и галактоза имеют одинаковую молекулярную массу, однозначно установить, какие из данных углеводов входят в структуру исследуемых соединений, исходя из масс-спектров, не представляется возможным, что показано обозначениями Xyl (Ara) и Glc (Gal).

Таблица 2

МАСС-СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАННЫХ АРАЛОЗИДОВ

№ соединения	t_R, мин	*m/z* фрагментных ионов и протонированных молекул
1	8.38	619.4205 [Ole+Glc (Gal)+H]$^+$ 439.3575 [(Ole-H_2O)+H]$^+$
2	7.92	633.4007 [Ole+Glc A+H]$^+$ 439.3575 [(Ole-H_2O)+H]$^+$
3	7.62	765.4429 [Ole+Glc A+Xyl (Ara)+H]$^+$ 633.4004 [Ole+Glc A+H]$^+$ 439.3573 [(Ole-H_2O)+H]$^+$
4	7.33	795.4539 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+H]$^+$ 633.4011 [Ole+Glc A+H]$^+$ 439.3568 [(Ole-H_2O)+H]$^+$
5	7.15	927.4962 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Xyl (Ara)+H]$^+$ 795.4536 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+H]$^+$ 633.4001 [Ole+Glc A+H]$^+$ 439.3568 [(Ole-H_2O)+H]$^+$
6	6.88	927.4960 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Xyl (Ara)+H]$^+$ 795.4539 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+H]$^+$ 633.4001 [Ole+Glc A+H]$^+$ 439.3572 [(Ole-H_2O)+H]$^+$
7	6.14	795.4553 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+H]$^+$ 633.4005 [Ole+Glc A+H]$^+$ 439.3574 [(Ole-H_2O)+H]$^+$
8	5.96	927.4966 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Xyl (Ara)+H]$^+$ 795.4519 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+H]$^+$ 765.4432 [Ole+Glc A+Xyl (Ara)+H]$^+$ 633.4002 [Ole+Glc A+H]$^+$ 439.3574 [(Ole-H_2O)+H]$^+$
9	5.72	1089.5497 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Xyl (Ara)+H]$^+$ 957.5069 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Glc (Gal)+H]$^+$ 927.4957 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Xyl (Ara)+H]$^+$ 795.4538 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+H]$^+$ 633.4003 [Ole+Glc A+H]$^+$ 439.3570 [(Ole-H_2O)+H]$^+$
10	5.59	1251.6040 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Xyl (Ara)+Glc (Gal)+H]$^+$ 1119.5603 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Glc (Gal)+H]$^+$ 1089.5492 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Xyl (Ara)+H]$^+$ 957.5067 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+Glc (Gal)+H]$^+$ 927.4966 [Ole+Glc A+Xyl (Ara)+Glc (Gal)+H]$^+$ 795.4539 [Ole+Glc A+Glc (Gal)+H]$^+$ 633.4012 [Ole+Glc A+H]$^+$ 439.3573 [(Ole-H_2O)+H]$^+$

№ соединения	t_R, мин	*m/z* фрагментных ионов и протонированных молекул
11	5.20	1237.6230 [Ole+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Xyl (Ara)+H]$^+$ 1105.5815 [Ole+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Glc (Gal)+H]$^+$ 1075.5706 [Ole+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Xyl (Ara)+H]$^+$ 943.5274 [Ole+Glc (Gal)+Glc (Gal)+Glc (Gal)+H]$^+$ 781.4727 [Ole+Glc (Gal)+Glc (Gal)+H]$^+$ 619.4227 [Ole+Glc (Gal)+H]$^+$ 439.3571 [(Ole-H_2O)+H]$^+$

Примечание: Ole – олеаноловая кислота, Glc A – глюкуроновая кислота, Glc – глюкоза, Ara – арабиноза, Gal – галактоза, Xyl – ксилоза.

Выводы

С использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения изучена экстракция аралозидов из высушенных корней аралии маньчжурской, исследована структура углеводных фрагментов, входящих в их состав.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guangchun Gao, Zhongxian Lu, Shuhong Tao, Si Zhang, Fazuo Wang. Triterpenoid saponins with anti-feedant activities from stem bark of *Catunaregam spinosa (Rubiaceae)* against *Plutella xylostella (Plutellidae)*. Carbohydrate Research. 2011; 346: 2200-2205.

2. Nhiem N. X., Lim H. Y., Kiem Ph. V., Minh Ch. V., Thu V. K., Tai B. H., Quang T. H., Song S. B., Kim Y. H. Oleanane-type triterpene saponins from the bark of *Aralia elata* and their NF-kB inhibition and PPAR activation signal pathway. Bioorg. & Med. Chem. Let. 2011; 21: 6143-6147.

SUMMARY

INVESTIGATION OF EXTRACTION OF TRITERPENE SAPONINS OF ARALIA MANDSHURICA AND ITS STRUCTURAL FEATURES BY MEANS OF HPLC-HRMS

Sinitsyn M.Yu., researcher, Eremeev A.V., young researcher
FSUE «SC «Signal»; 8, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

Conditions of extraction of triterpene saponins from plant materials were optimized. The structural features of triterpene saponins of *Aralia Mandshurica* were investigated by means of liquid chromatography – high resolution mass spectrometry.

Keywords: *Aralia elata*, *Aralia mandshurica*, *triterpene saponins, HPLC, high resolution mass-spectrometry, liquid extraction.*

REFERENCES

1. Guangchun Gao, Zhongxian Lu, Shuhong Tao, Si Zhang, Fazuo Wang. Triterpenoid saponins with antifeedant activities from stem bark of *Catunaregam spinosa (Rubiaceae)* against *Plutella xylostella (Plutellidae)*. Carbohydrate Research. 2011; 346: 2200-2205.

2. Nhiem N. X., Lim H. Y., Kiem Ph. V., Minh Ch. V., Thu V. K., Tai B. H., Quang T. H., Song S. B., Kim Y. H. Oleanane-type triterpene saponins from the bark of *Aralia elata* and their NF-kB inhibition and PPAR activation signal pathway. Bioorg. & Med. Chem. Let. 2011; 21: 6143-6147.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО И АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПРОДУКТОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ В ПРОЦЕССЕ РАЗВЕДЕНИЯ МУХИ ЧЕРНАЯ ЛЬВИНКА

Соловьева М.С., маг. 1 года обучения, Кутергина Р.М., студ. 3 курса
Руководитель: **Алалыкин А.А.**, канд. хим. наук, доц.
Вятский государственный университет
610000, Киров, ул. Московская, д.36, Российская Федерация

E-mail: al-wood@list.ru

Определен жирнокислотный и аминокислотный состав мухи Черная львинка и продуктов, которые образуются в процессе ее разведения.

Ключевые слова: *Черная львинка, газожидкостная хроматография, жидкостная хроматомасс-спектрометрия, жирные кислоты, аминокислоты.*

Введение

В последнее время большой научный и практический интерес приобретает изучение насекомого *Hermetia illucens,* известного под названиями «Черный солдатик – Black Soldier Fly» или муха «Черная львинка» [1]. Внимание исследователей привлекла способность личинок этого насекомого эффективно перерабатывать различные органические отходы, накапливая при этом в своём организме комплекс ценных веществ таких, как белки, липиды, минеральные компоненты и др. В связи с этим актуальной задачей является исследование продуктов, получаемых в процессе разведения мухи Черная львинка, в частности, установление и сравнение их элементного, аминокислотного и жирнокислотного состава.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были взяты следующие образцы: муха «Черная львинка» в виде сушеных насекомых; личинки и куколки мухи; экзувий; жировая фракция и жмых личинок. Образцы были получены на предприятии по производству готовых кормов для домашних животных в поселке Аркуль Нолинского района Кировской области.

Жирнокислотный состав определяли методом газожидкостной хроматографии на приборе GC-2010 «Шимадзу» с капиллярной колонкой SH-Rtx-5MS, 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм (5%-дифенил-95%-диметилполисилоксан) и пламенно-ионизационным детектором. Газ-носитель – гелий, поток через колонку 1 мл · мин$^{-1}$. Температурный режим элюирования: 150°С – 1 мин, подъём 2,75°С в мин до 300°С. Температура инжектора 250°С. Деление потока – 1:50. Объём пробы 1 мкл. Содержание компонентов в процентном соотношении определяли методом внутренней нормализации с калибровкой прибора по стандартной смеси метиловых эфиров жирных кислот Supelco 37 Component FAME Mix. Жирные кислоты определяли в виде соответствующих метиловых эфиров, которые получали в результате переэтерификации триглицеридов, экстрагированных из исследуемых образцов. Экстракцию проводили 1 см^3 гексана из навесок (0,01-0,05 г) гомогенизированных образцов при комнатной температуре в течение 10 мин при энергичном встряхивании на вортексе. Последующую реакцию переэтерификации осуществляли непосредственно в полученных экстрактах после отделения осадка центрифугированием. Для этого надосадочную жидкость встряхивали с 0,05 см^3 2М раствора гидроксида калия в метаноле в течение 5 мин. Отбирали для анализа верхний гексановый слой после центрифугирования смеси.

Аминокислотный состав определяли на тандемном жидкостном хроматомасс-спектрометре LCMS-8040 («Шимадзу», Япония) с системой трёх квадруполей и ионным источником типа «электроспрей». Ионизирующее напряжение 3,5 кВ. Температуры: интерфейса – 400°С, линии десольватации – 250°С. Расходы газов: осушителя – 15 дм^3 · мин$^{-1}$, распылителя – 3 дм^3 · мин$^{-1}$. Энергия коллизии аргоном 35 эВ. Хроматографическое разделение компонентов осуществляли на колонке «Dr. Maisch Reprosil-Pur Basic C18» 100 × 2 мм × 3 мкм. Объём пробы 3 мкл. Температура колонки 35°С. Подвижная фаза: А – 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, Б – ацетонитрил, поток через колонку 0,25 см^3 · мин$^{-1}$. Режим элюирования: фаза Б – 0% с 0 до 8 мин, градиент 0-45% с 8 до 10 мин. Режим сбора данных MRM. В ходе анализа регистрировали характерные ионы-продукты, образующиеся при фрагментации протонированных молекулярных ионов-прекурсоров $[M+H]^+$ определяемых аминокислот. Количественное определение аминокислот осуществляли по методу внешнего стандарта с калибровкой прибора по стандартной смеси компонентов. Аминокислоты определяли после проведения гидролиза точных навесок (0,01-0,1 г) гомогенизированных

образцов под действием избытка 6М хлороводородной кислоты при 110°С в течение 24 ч. Полученные гидролизаты анализировали после доведения их объёма водой до 1000 см^3 и фильтрования.

Результаты исследований объединены в таблице.

Таблица

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ И АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ПРОДУКТОВ

Компонент	Муха	Личинка	Куколка	Экзувий	Жировая фракция	Жмых
Содержание жирных кислот, %						
Каприновая	1,10	4,18	1,63	5,48	1,35	1,32
Лауриновая	66,92	52,27	56,14	67,02	62,59	58,69
Миристолеиновая	0,25	-	0,15	-	0,17	0,18
Миристиновая	13,42	6,68	9,28	9,67	10,00	9,78
Пентадекановая	0,46	-	0,25	1,98	0,07	0,10
Пальмитолеиновая	1,44	7,00	1,72	0,83	2,00	2,15
Пальмитиновая	5,15	4,13	10,98	5,68	9,83	10,73
Маргариновая	-	-	0,21	-	0,07	0,09
Линолевая	5,37	9,21	10,56	4,17	6,07	7,93
Олеиновая + Элаидиновая	5,14	16,53	7,04	4,38	6,55	7,44
Гамма-линоленовая	-	-	0,50	-	0,24	0,23
Стеариновая	0,75	-	1,47	0,79	1,04	1,30
Линоленовая	-	-	0,02	-	0,02	0,03
Арахиновая	-	-	0,05	-	-	0,03
Всего	100	100	100	100	100	100
Содержание аминокислот, мг / 100 г образца						
Аланин	72,03	4,42	93,72	90,33	-	116,19
Аргинин	988,40	81,26	1190,25	435,98	11,96	1634,39
Аспарагиновая кислота	156,06	9,25	515,47	113,90	0,99	511,23
Глутаминовая кислота	228,09	25,34	646,67	196,39	19,94	743,61
Глицин	104,04	17,70	121,84	329,93	-	193,65
Гистидин	176,07	32,58	328,02	212,10	14,96	364,06
Изолейцин	264,11	48,27	618,56	329,93	45,87	503,49
Лейцин	412,16	94,53	731,02	369,21	55,84	805,58
Лизин	360,14	77,23	506,09	125,69	41,87	518,98
Метионин	284,11	68,79	412,37	54,99	38,87	457,01
Фенилаланин	816,32	212,39	1059,04	314,71	96,72	1130,91
Пролин	124,05	20,92	309,28	290,65	11,96	348,57
Серин	152,06	17,70	402,99	219,95	0,99	364,06
Треонин	12,01	2,82	93,72	62,84	0,99	131,68
Тирозин	504,20	135,96	1752,58	557,74	38,87	1626,64
Валин	136,05	26,15	384,25	227,80	12,96	294,34
Цистин	16,01	1,61	1836,92	47,13	-	-
Всего	4805,9	876,9	11002,8	3979,3	359,9	20664,9

Выводы

Определено содержание жирных кислот и аминокислот в составе шести продуктов полученных в процессе разведения мухи «Черная львинка».

Жирнокислотный состав всех продуктов не имеет существенных различий. Подавляющий процент содержания приходится на лауриновую кислоту.

Наибольшее содержание аминокислот отмечается в составе куколок и жмыха (11% и 20% соответственно). Во всех продуктах превалируют тирозин, фенилаланин и аргинин. В куколках наблюдается сравнительно высокое содержание цистина.

Высокая биологическая активность лауриновой кислоты и богатый аминокислотный состав позволяют использовать исследованные объекты для разработки новых лекарственных и косметических средств, а также функциональных продуктов питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caruso D., Devic E., Subamia W., Nalamond P., Baras E. Technical handbook of domestication and production of dipteral black soldier fly (BSF) *Hermetia illucens,* stratiomyidae. 1 изд. PT Penerbit IPB Press, 2013.

SUMMARY

FATTY ACID AND AMINO ACID COMPOSITION RESEARCH OF PRODUCTS OBTAINED IN THE BREEDING PROCESS A BLACK SOLDIER FLY

Solovieva M. S., undergraduate 1st year of study, Kutergina R. M., 3rd year student
Vyatka State University; 36, Moskovskaya St., Kirov, 610000, Russian Federation

Determed fatty acid and amino acid composition of black soldier fly and products to form in the process of it breeding.

Keywords: *black soldier fly, gas liquid chromatography, liquid chromatography mass spectrometry, fatty acids, amino acids.*

REFERENCES

1. Caruso D., Devic E., Subamia W., Nalamond P., Baras E. Technical handbook of domestication and production of dipteral black soldier fly (BSF) *Hermetia illucens,* stratiomyidae. 1 izd. PT Penerbit IPB Press, 2013.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДИК ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ВОЛОС

Солонин Е.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Стрелова О.Ю.**, канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: eugeneso1onin@yandex.ru

Рассмотрены три различные методики изолирования лекарственных веществ, проведено исследование на шерсти лабораторных животных с целью выявления наиболее приемлемого для количественного определения метода изолирования модельных лекарственных веществ, проведено сравнение полученных результатов.

Ключевые слова: *волосы, изолирование, гидролиз, фенобарбитал, дифенгидрамин, ферменты, ферментативный гидролиз, папаин.*

В настоящее время для целей химико-токсикологического анализа применяются различные биологические объекты: биологические жидкости (кровь, моча, слюна и т.д.), ткани внутренних органов, волосы. Волосы как объект химико-токсикологического анализа имеют следующие преимущества: доступность для забора, стабильность при хранении, возможность ретроспективной диагностики. Главный их недо-

статок: необходимость тщательного подбора условий для полного извлечения токсикантов из внутренней части волоса. [1]

В работе будут рассмотрены три метода изолирования: экстракция органическим растворителем, ферментативный гидролиз, кислотный и щелочной гидролиз с последующей жидкость-жидкостной экстракцией органическим растворителем.

Экспериментальная часть

Для проведения экспериментальной части использовались следующие реактивы: субстанция фенобрабитала, субстанция дифенгидрамина, фермент папаин, субстанция трилона Б, субстанция цистеина, раствор 6М хлористоводородной кислоты, раствор 2М калия гидроксида. Применяемая аппаратура: вибрационная шаровая мельница Retsch MM-200, настольная центрифуга HETTICH Rotanta 460 R, роторная мешалка Intelli-Mixer RM-1L, аналитические весы Sartorius CP224S, хроматограф с масс-селективным детектором Agilent 7890 A/5977 MSD на колонке HP – 5ms (30м х 0,25 мм х 0,25 мкм). [1,2]

Эксперимент проводили на лабораторных животных: морских свинках – самцах (возраст около 6 месяцев, средняя масса одного животного 450 г) с черной, рыжей и белой шерстью природной окраски. В течение 28 дней животным перорально вводили заданный объем водного раствора фенобрабитала или дифенгидрамина. Отбор шерсти производили каждые 28 дней со спины, правого и левого боков хирургическими ножницами максимально близко к коже. Полученные навески шерсти промывали от внешних загрязнений водой очищенной, высушивали при комнатной температуре. Высушенные навески измельчали до размера 3-5 мм ножницами, после до порошкообразной массы в шаровой мельнице. Затем на аналитических весах отвешивали точную навеску со средней массой 0,350 г. [1,2]

Кислотный и щелочной гидролиз выполнялись по следующей методике: к навеске образца шерсти в пробирке вместимостью 15 мл добавляли 4 мл 6М раствора хлористоводородной кислоты (или 4 мл 2М раствора калия гидроксида), укупоривали, нагревали при 37° С в течение 12 часов в термостате. Гидролизат охлаждали, вещества извлекали методом жидкость-жидкостной экстракции. Экстрагирование проводилось 3 мл хлороформа 3 раза. Полученные вытяжки объединяли и упаривали досуха. [1,2]

Ферментативный гидролиз выполняли в следующих условиях: навеску фермента растворяли в фосфатном буфере (pH 7,4). Полученный раствор добавляли в пробирки к навескам шерсти в количестве 3 мл и помещали в термостат при 37° С на 3 часа. Полученные пробы центрифугировали при 4600 об/мин. Отбирали центрифугат. К осадку добавляли вторую порцию фермента, помещали в термостат еще на 3 часа. После данную операцию повторяли с третьей порцией фермента. Общее время гидролиза составило 9 часов. К центрифугату добавляли 20% раствор серной кислоты до pH 2 – 3 для экстракции фенобрабитала или 25% раствор аммиака до pH 9 – 10 для экстракции дифенгидрамина. Далее в пробирку добавляли 3 мл хлороформа, перемешивали на роторной мешалке 10 мин. Экстракцию хлороформом повторяли три раза. Полученные вытяжки объединяли, выпаривали досуха. [1]

Для прямой экстракции применяли метанол. Прямую экстракцию проводили следующим способом: в пробирку к навеске образца шерсти добавляли 10 мл метанола, укупоривали, помещали в термостат при 37° С на 3 часа. Затем полученные пробы центрифугировали, отбирали центрифугат и выпаривали досуха.

Во всех трех вариантах сухой остаток растворяли в 500 мкл комплексного растворителя и исследовали методом газовой хроматографии на хроматографе Agilent 7890 A с масс-селективным детектором 5977 MSD.

Полученные в ходе исследования данные представлены в таблице. Из них следует, что для фенобарбитала результаты кислотного гидролиза превышают результаты экстракции метанолом. Для дифенгидрамина результаты экстракции метанолом и щелочного гидролиза сопоставимы. Несмотря на то, что относительное стандартное отклонение соответствует критерию приемлемости (т.е. не превышает 15%), результаты отягощены систематической ошибкой.

Таблица

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ МОДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОБРАЗЦАХ ШЕРСТИ

Методика/окрас шерсти		Метрологические характеристики			
		X ±ΔX, нг/мг	S	ε%	CV%
Фенобрабитал					
Прямая экстракция метанолом	**Белая**	4,78±1,31	0,66	27,73	13,76
	Черная	6,55±1,69	0,79	25,84	12,12
	Рыжая	5,98±1,54	0,76	25,75	12,78
Кислотный гидролиз	**Белая**	8,56±1,07	0,53	12,83	6,37
	Черная	8,66±1,90	0,94	21,91	10,87
	Рыжая	6,67±1,79	0,89	26,77	13,29
Ферментативный гидролиз (с использованием папаина)	**Белая**	16,91±1,59	0,79	9,43	4,68
	Черная	24,15±0,51	0,25	2,12	1,05
	Рыжая	26,11±2,73	1,36	10,47	5,19
Дифенгидрамин					
Прямая экстракция метанолом	**Белая**	10,59±3,42	1,69	32,37	16,06
	Черная	7,33±2,29	1,14	31,23	15,51
	Рыжая	6,14±2,77	0,88	28,81	14,37
Щелочной гидролиз	**Белая**	5,71±1,09	0,54	19,16	9,51
	Черная	8,67±1,81	0,90	20,92	10,38
	Рыжая	9,21±2,65	1,32	28,82	14,30
Ферментативный гидролиз (с использованием папаина)	**Белая**	25,47±0,75	0,29	2,96	1,15
	Черная	23,75±0,33	0,16	1,39	0,69
	Рыжая	18,75±2,51	1,24	13,36	6,63

Выводы

Представленные результаты показывают, что применение методов экстрагирования органическим растворителем (на примере метанола), кислотного и щелочного гидролиза для изолирования фенобарбитала и дифенгидрамина возможно только с целью идентификации.

Полученные результаты показывают, что ферментативный гидролиз имеет сопоставимую эффективность работы на образцах шерсти любого природного окраса. Папаин был выбран для данного исследования, так как он показывает наилучшие результаты ввиду низкой специфичности и возможности гидролизовать практически любые пептидные связи. Это обеспечивает эффективную экстракцию модельных лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Слустовская Ю.В., Крысько М.В., Стрелова О.Ю. Разработка методики ферментативного гидролиза для изолирования токсичных веществ из образцов волос. Судебно-медицинская экспертиза, 2017; 60 (2): 36 – 40. DOI: 10.17116/sudmed201760236-40.

2. Слустовская Ю.В., Крысько М.В., Стрелова О.Ю. Определение производных барбитуровой кислоты в волосах с использованием методики кислотного гидролиза. Сборник материалов конференции «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 10 – 11 ноября 2015 г. – СПб.: изд. СПХФУ, 2015: 423 – 427.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF METHODS OF ISOLATING MEDICINES FROM HAIR

Solonin E.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Three different methods for isolating medicinal substances were considered, a study was conducted on the coat of laboratory animals in order to identify the most appropriate method for isolating model medicinal substances for quantitative determination, and the results were compared.

Keywords*: hair, isolation, hydrolysis, phenobarbital, diphenhydramine, enzymes, enzymatic hydrolysis, papain.*

RFERENCES

1. Slustovskaya Yu.V., Krysko MV, Strelova O.Yu. Development of enzymatic hydrolysis techniques to isolate toxic substances from hair samples. Forensic medical examination, 2017; 60 (2): 36-40. DOI: 10.17116/sudmed201760236-40. (in Russian).

2. Slustovskaya Yu.V., Krysko MV, Strelova O.Yu. Determination of barbituric acid derivatives in hair using acid hydrolysis techniques. Proceedings of the conference “Innovation in the health of the nation”, St. Petersburg, November 10 – 11, 2015 – St. Petersburg: ed. SPFU, 2015 : 423 – 427. (in Russian).

МИКРОЭКСТРАКЦИОННОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ ИЗ МЯСНЫХ ПРОДУКТОВ В ГЛУБОКИЙ ЭВТЕКТИЧЕСКИЙ РАСТВОРИТЕЛЬ ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕГО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Степанова К.А., студ. 1-ого курса магистратуры
Руководитель: **Тимофеева И.И.**, к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный университет,
198504, Санкт-Петербург, Университетский пр., 26, Российская Федерация

***E-mail*:** kiwi_k@bk.ru

Разработана методика хроматографического определения антибиотиков фторхинолонового ряда в мясных продуктах, основанная на in situ образовании фазы экстрагента – глубокого эвтектического растворителя.

Ключевые слова: *глубокие эвтектические растворители, фторхинолоны, мясные продукты, антибиотики, зеленая химия, жидкостная хроматография.*

Глубокие эвтектические растворители (ГЭР) – это новый класс экологически чистых растворителей, близкий по своим свойствам к ионным жидкостям (ИЖ). ГЭР представляет собой эвтектическую смесь двух соединений: донора и акцептора водородной связи, которая имеет температуру плавления намного ниже, чем составляющие ее компоненты. В настоящее время глубокие эвтектические растворители являются привлекательными потенциальными экстрагентами для химического анализа ввиду своей низкой летучести, недорогой стоимости, высокой биоразлогаемости и низкой токсичности [1].

Для увеличения эффективности извлечения аналитов данное исследование было посвящено разработке новой схемы микроэкстракции, предполагающей in situ образование глубокого эвтектического растворителя в пробе.

Для иллюстрации возможностей разработанной схемы микроэкстракции была выбрана задача определения антибиотиков фторхинолонового ряда (офлоксацина и флероксацина) в мясных продуктах.

Экспериментальная часть

В стеклянный флакон вместимостью 10 мл помещали 200 мг пробы мяса, предварительно гомогенизированной, туда же добавляли 170 мг тетрабутиламмония бромида, помещали флакон на магнитную ме-

шалку и перемешивали его содержимое при нагревании в течение 1 минуты для более полного смешения пробы с солью. Далее во флакон вносили 150 мкл гептанола и перемешивали смесь при нагревании до 120 °С в течение 20 минут, в результате чего происходило образование ГЭР in situ и экстракция аналитов в образовавшуюся фазу. После флакон помещали в центрифугу на 10 минут и после полного разделения фаз отбирали 200 мкл фазы ГЭР, переносили в эппендорф вместимостью 1,5 мл, содержащий 30 мкл 0,05 М раствора NaOH. Смесь встряхивали, в результате чего происходила реэкстракция фторхинолонов в водную фазу, которую в дальнейшем анализировали с помощью в. Длины волн возбуждения флуоресценции и эмиссии были равны 278 и 466 нм соответственно.

Были исследованы параметры, влияющие на эффективность экстракции. В качестве экстрагентов было исследовано несколько ГЭР (гидрофобный ГЭР на основе тетрабутиламмония бромида (ТБАБ) и гептанола (молярное соотношение 1:2) и два гидрофобных ГЭР на основе холин хлорида и глицерина (молярное соотношение 1:2), и холин хлорида и этиленгликоля (молярное соотношение 1:2)). Наилучшие результаты показал ГЭР на основе тетрабутиламмония бромида (ТБАБ) и гептанола. Были сравнены два варианта проведения экстракции: экстракция в предварительно синтезированный ГЭР и экстракция в ГЭР, образованный in situ. Второй вариант проведения экстракции позволил увеличить эффективность экстракции в несколько раз. Было исследовано влияние состава ГЭР на эффективность извлечения аналитов. Были изучены следующие спирты и соли: гептанол, октанол, деканол, додеканол и тетрабутиламмония бромид (ТБАБ), тетраэтиламмония хлорид (ТЭАХ) и тетраметиламмония бромид (ТМАБ). Также была выбрана оптимальная масса образующегося в процессе микроэкстракции ГЭР. Масса ГЭР варьировалась от 0,2 до 0,5 г, наилучшие результаты были получены при использовании 0,2 г ГЭР, но образующуюся фазу было трудно отбирать из-за ее небольшого количества, поэтому также наблюдались большие значения СКО, ввиду этого выбор был остановлен на массе 0,3 г. Температура также являлась важным параметром при проведении экстракции, так как влияла на образование ГЭР. Был изучен интервал температур от 80°С до 140°С. Оптимальной оказалась температура 120 °С.

При оптимальных условиях были исследованы следующие аналитические характеристики разработанной схемы анализа: диапазоны определяемых концентраций (ДОК), пределы обнаружения (ПО), степени извлечения аналитов и повторяемость. Градуировочные зависимости строились по 8 точкам и являлись линейными в следующих диапазонах концентраций: 33-1000 мкг/кг для офлоксацина, 40-1000 мкг/кг для флероксацина. Пределы обнаружения, рассчитанные по 3σ, составили: 10 мкг/кг для офлоксацина, 15 мкг/кг для флероксацина. Повторяемость характеризовалась при помощи среднеквадратичного отклонения (СКО), которое рассчитывалось по полученным данным в течение 3 дней. Таким образом, СКО составило 6,3 – 9,3 % при концентрации 100 мкг/кг и 4,6 – 5,8 % для концентрации 500 мкг/кг.

Разработанная методика была применена для анализа реальных проб мяса, не содержащих целевых аналитов. Для проверки правильности предложенной схемы анализа мясных продуктов анализ был проведен по референтной методике. Полученные результаты свидетельствуют о том, что существенные различия в результатах между представленным и референтным методами отсутствуют для сыворотки крови, так как значения F- и t-тестов не превышают критических значений.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПРОБ МЯСА С ПОМОЩЬЮ РАЗРАБОТАННОЙ И РЕФЕРЕНТНОЙ СХЕМ АНАЛИЗА (n=3, P=0.95, Fкр. = 19, tкр. = 2,78)

Образец	Аналит	Содержание, мкг/кг			F-критерий	t-критерий	Recovery, %
		Добавка	Разработанный метод	Референтный метод			
Куриное филе	Флероксацин	0	<ПО	<ПО			
		50	50,9±2,1	53,7±4,2	0,25	2,53	102
		100	104,4±6,2	103,8±49	0,63	0,36	103
	Офлоксацин	0	<ПО	<ПО			
		50	51,6±3,3	49,8±4,1	0,64	1,44	103
		100	102,5±5,2	98,6±6,4	1,48	2,08	103

Образец	Аналит	Содержание, мкг/кг			F-критерий	t-критерий	Recovery, %
		Добавка	Разработанный метод	Референтный метод			
Куриный фарш	Флероксацин	0	<ПО	<ПО			
		50	52,0±3,0	49,2±3,2	0,80	2,74	104
		100	98,7±6,2	100,3±5,5	0,80	0,83	99
	Офлоксацин	0	<ПО	<ПО			
		50	51,5±3,2	54,3±4,6	0,47	2,11	103
		100	107,3±8,6	103,2±7,4	0,74	1,56	107
Говяжий фарш	Флероксацин	0	<ПО	<ПО			
		50	48,8±3,7	52,6±4,1	0,74	2,90	98
		100	108,4±10,3	107,0±8,6	0,69	0,42	108
	Офлоксацин	0	<ПО	<ПО			
		50	53,0±3,6	52,5±3,3	1,17	0,44	106
		100	105,2±7,0	109,0±9,8	1,96	1,36	105

Вывод

Разработана методика хроматографического определения антибиотиков фторхинолонового ряда в мясных продуктах, основанная на in situ образовании глубокого эвтектического растворителя в пробе.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Shishov, A. Bulatov, M. Locatelli, S. Carradori, V. Andruch, Application of deep eutectic solvents in analytical chemistry. A review. Microchemical Journal. https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.07.015

SUMMARY

MICROEXTRACTION OF FLUOROQUINOLONES FROM MEAT PRODUCTS INTO DEEP EUTECTIC SOLVENT FOLLOWED BY HIGH-PERFRMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Stepanova K.A., 1st year master student
Saint-Petersburg State University,
pr. Universitetskij 26, Saint-Petersburg, 198504, Russian Federation

A novel approach for effective solid-liquid microextraction of hydrophobic analytes based on in situ formation of deep eutectic solvent (DES) assumes dissolution of a hydrogen bond acceptor of DES into a solid-phase sample followed by heating with a hydrogen bond donor of DES. Heating the mixture promotes in situ formation of hydrophobic DES, effective analytes microextraction and final phases separation.

Keywords: *deep eutectic solvents, green chemistry, ofloxacin, fleroxacin, antibiotics, meat, liquid chromatography.*

REFERENCES

1. A. Shishov, A. Bulatov, M. Locatelli, S. Carradori, V. Andruch, Application of deep eutectic solvents in analytical chemistry. A review. Microchemical Journal. https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.07.015.

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ГЕНИСТЕИНА

Цеханская Е.А., студ. 4 курс
Руководители: **Гребенюк А.Н**., д.м.н., проф.,
Стрелова О.Ю., к.х.н., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, литер А, Российская Федерация

E-mail: cekhanskaya.elizaveta@pharminnotech.com

Система стандартизации лекарственных средств в Российской Федерации, к числу которых относятся и фармацевтические субстанции, нуждается в возобновлении работ по созданию и аттестации отечественных образцов, в том числе и фармакопейных. По обозначенным в Государственной фармакопее критериям проведена оценка показателей качества отечественного синтетического генистеина и установлено, что он может быть использован для разработки стандартного образца.

Ключевые слова*: стандартный образец, генистеин, показатели качества.*

Стандартные образцы, в том числе фармакопейные стандартные образцы, широко используются в оценке качества фармацевтических субстанций. Система стандартизации лекарственных средств в Российской Федерации, к числу которых относятся и фармацевтические субстанции, нуждается в возобновлении работ по созданию и аттестации отечественных образцов, в том числе и фармакопейных [1].

Создание СО в общем случае включает в себя следующие этапы: а) разработка технического задания на СО, включающего в себя проект программы и (или) методики аттестации; б) проведение исследований и экспериментальных работ по изготовлению СО; в) установление метрологических характеристик СО в соответствии с программой и методикой аттестации; г) разработка технической и нормативной документации на СО, оформление отчета о разработке СО; д) проверка технической документации на тип СО и метрологическая экспертиза (МЭ) документации на СО; е) утверждение СО, его регистрация [2].

Целью нашего исследования является: разработка стандартного образца на основе синтетического генистеина, как перспективной фармацевтической субстанции. [3].

Экспериментальная часть

В проведенных нами ранее исследованиях, была дана сравнительная характеристика природного изофлавона генистеина, выделенного из жмыха семян *сои культурной* (*Glycine max L. Merr.*) на кафедре фармакогнозии ФГБОУ ВО СПХФУ и синтетического генистеина, предоставленного к.х.н. В.Ю. Ковтуном (НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Химки Московской обл.). Описание фармацевтической субстанции отечественного синтетического генистеина, определение растворимости выполняли в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV издания [4]. Температуру плавления определяли на малогабаритном нагревательном столе *Mikro-Heiztisch «BOETIUS»* с визуальным устройством РНМК 05 по стандартной методике. Тонкослойно-хроматографическое исследование проводили в условиях: хроматографическая пластинка *«Силуфол-UV-254»* (Avalier, Czechoslovakia); подвижная фаза – хлороформ: 95% спирт (9 : 1), исследовались растворы образцов субстанций и природного генистеина в 95% спирта. Хроматограммы проявляли в УФ-свете 254 нм, а затем обрабатывали 5% спиртовым раствором алюминия хлорида и 1% спиртовым раствором железа (III) хлорида. Ультрафиолетовый спектр записывали на спектрофотометре *UV/VIS UV-Mini-1240 Shimadzu*. Для определения удельного показателя поглощения приготовили серию растворов с концентрациями синтетического генистеин в интервале 0.001-0.006 мг/мл. На основании полученных данных сделан расчет удельного показателя поглощения генистеина. Инфракрасный спектр природного и синтетического происхождений генистеина снимали в диске с калия бромидом в области частот от 4000 до 500 $см^{-1}$. Исследование методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором проводили на газовом хроматографе *Agilent Technologies 7890A* с автоинжектором 7693 и масс-селективным детектором *5975C* фирмы *«Hewlett Packard» с* масс-квадрупольным анализатором; регистрация масс-спектров в режиме Scan полного сканирования ионов в интервале масс 42-450 а.е. В связи с тем, что генистеин в данных условиях не летуч, получали его дериваты методом силилирования [5].

В ходе проведенных исследований установлено, что природный генистеин (4’,5,7-тригидроксиизофлавон; 5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4*H*-1-бензопиран-4-он; CAS: 446-72-0) представляет собой порошок светло-желтого цвета, состоящий, при изучении под микроскопом, из призматических кристаллов.

Генистеин, полученный синтетическим путем, после кристаллизации из метанола, аналогичен и также представляет собой порошок светло-желтого цвета, состоящий из кристаллов призматической формы. Синтетический генистеин, как и его природный аналог, практически нерастворим в воде, легко растворим в ДМСО, умеренно растворим в 95% спирте, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в ацетонитриле, практически нерастворим в хлороформе. Температуры плавления природного и синтетического генистеина находятся в пределах 305-308 °С. Спектры поглощения природного и синтетического генистеина имеют максимумы поглощения при длине волны 261±2 нм и удельным показателем поглощения $E_{1см}^{1\%}$ = 1369.8±55, что может быть в дальнейшем использовано для проведения количественного определения генистеина в лекарственной форме. Тонкослойно-хроматографическое исследование при детектировании в ультрафиолетовом свете (254 нм) и использовании указанных реактивов показало одинаковые по окраске пятна, которые совпадали по значению R_f (R_f = 0.40) [3].

Анализ обоих образцов методом ГХ-МС (газовый хроматограф *Agilent Technologies 7890A* с автоинжектором 7693 и масс-селективным детектором *5975C* фирмы *«Hewlett Packard»*) показал, что в природном образце генистеина присутствуют два пика со временами удерживания 13.71 и 13.76 мин, в синтетическом образце отмечался один пик, 13.76 мин и масс-спектром с m/z 486.2, базовый пик 207.0 и осколочные пики ионов 73.0, 228.0, 281.0, 399.1, 471.1, что с вероятностью не ниже 90% совпали со спектром, представленным в библиотеке прибора. В природном образце обнаружена родственная примесь изофлавона – дайдзеина [5].

Выводы

Определены показатели качества синтетического генистеина: описание, растворимость, подлинность (цветные реакции, УФ спектрофотометрия и ИК спетроскопия) температура плавления, удельный показатель поглощения, а также определена его хроматографическая подвижность и масс-спектр. Исследованная субстанция синтетического генистеина показала, что она может быть использована для разработки на её основе стандартного образца для количественного определения данного изофлавона в биологически активных добавках и лекарственных средствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меркулов В.А., Саканян Е.И., Климов В.И., Шемерянкина Т.Б., Яшкир В.А., Бармин А.В. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. Химико-фармацевтический журнал, 2015; 49(11): 54-56.

2. ГОСТ 8.315-97 Государственная система обеспечения единства измерений (ГСИ). Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения (с Изменением N 1). «Консорциум Кодекс» – Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. Доступно на: http://docs.cntd.ru/document/1200004933/ [Дата обращения – 25.02.2020].

3. Тарумов Р.А., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Ковтун В.Ю. Биологические свойства фитоэстрогена генистеина (обзор литературы). Медицина экстремальных ситуаций, 2014; 2(48): 55-68.

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции»; ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

5. Стрелова О.Ю., Волкова К.В., Гребенюк А.Н., Теслов Л.С. Оценка показателей качества перспективной фармацевтической субстанции на основе синтетического генистеина. Бутлеровские сообщения, 2016; 48(12): 94-101.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A REFERENCE SPECIMEN BASED ON SYNTHETIC GENISTEIN

Tsehanskaya E.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The standardization system of medicines in the Russian Federation, which include pharmaceutical substances, needs to resume work on the creation and certification of domestic and pharmacopeia specimen. The

physicochemical assessment of the quality indicators of domestic synthetic genistein as a promising pharmaceutical substance for the development of a reference specimen was carried out according to the criteria outlined in the State Pharmacopoeia.

Keywords: *reference specimen, genistein, quality indicators*.

REFERENCES

1. Merkulov V.A., Sakanjan E.I., Klimov V.I., Shemerjankina T.B., Jashkir V.A., Barmin A.V. Sovremennye podhody k razrabotke standartnyh obrazcov dlja ocenki kachestva farmacevticheskih substancij. Himiko-farmacevticheskij zhurnal, 2015; 49(11): 54-56. (in Russian).

2. GOST 8.315-97 Gosudarstvennaja sistema obespechenija edinstva izmerenij (GSI). Standartnye obrazcy sostava i svojstv veshhestv i materialov. Osnovnye polozhenija (s Izmeneniem N 1). «Konsorcium Kodeks» – Jelektronnyj fond pravovoj i normativno-tehnicheskoj dokumentacii. Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200004933/ [Accessed 25 February, 2020]. (in Russian).

3. Tarumov R.A., Grebenjuk A.N., Basharin V.A., Kovtun V.Ju. Biologicheskie svojstva fitojestrogena genisteina (obzor literatury). Medicina jekstremal'nyh situacij, 2014; 2(48): 55-68. (in Russian).

4. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.1.0006.15 «Farmacevticheskie substancii»; OFS.1.2.1.0005.15 «Rastvorimost'». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

5. Strelova O.J., Volkova K.V., Grebenjuk A.N., Teslov L.S. Ocenka pokazatelej kachestva perspektivnoj farmacevticheskoj substancii na osnove sinteticheskogo genisteina. Butlerovskie soobshhenija, 2016; 48(12): 94-101. (in Russian).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКА В КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕМ ЭКСТРАКТЕ «ПРОКТОГЕМ»

Юлдашева Ш.С., соискатель 1 года обучения
Руководитель: **Юнусходжаева Н.А.,** докт. фарм. наук
Ташкентский Фармацевтический Институт
100015, г.Ташкент, ул. Айбека, д. 45, Республика Узбекистан

E-mail: yuldasheva Sh@yandex.ru

Разработана методика определения белка в лекарственном препарате «Проктогем» стандартным методом.

Ключевые слова: *экстракт, трава горца перечного (Polygonum hidropiper L.), пастушья сумка (Bursa pastoris), цветки календулы (Calendulae officinalis), листья крапивы (Urtica dioica L.).*

Использование стандартизованных экстрактов повышает качество и намного ускоряет технологию водных извлечений. Нами на кафедре фармацевтической химии разработан густой экстракт из трав горца перечного (*Polygonum hidropiper* L.), пастушьей сумки (*Bursa pastoris)*, цветков календулы *(Calendula officinalis* L.) и из листьев крапивы (*Urtica dioica* L.*)* [1,2].

Сырьё данных растений многие сотни лет применяется в научной и народной медицине. Они являются фармакопейными объектами, которые используются в качестве противовоспалительного, гемостатического и витаминного средства. Целью нашего исследования явилось изучение содержания белка в новом фитопрепарате «Проктогем».

Экспериментальная часть

Аппараты, материалы и реактивы. Определение содержания белка определяли стандартным методом. В работе использованы аналитические весы (0,0001), фильтровальная бумага, коническая воронка, ФЭК, натрий едкий, сигнетовая соль, реактив Несслера, вода очищенная, серная кислота концентрированная, пероксид водорода.

Проведение анализа. Исследование белковых веществ проводят различными методами. В зависимости от применяемого метода результаты получаются разными. Однако, все методы изучения белков, сводятся к следующему. Для выделения белков биологический материал измельчают до разрушения клеточных стенок, получая гомогенат. Затем приступают к извлечению белков.

Для определения содержания белка в выделенных фракциях, отбирали аликвотную часть из них в термостойкую колбу (от 5 – 10 мл.). В термостойкие колбы, к отобранной навеске или к взятой аликвотной части фракции приливали концентрированную серную кислоту H_2SO_4 (ρ 1,84 г/см^3). Колбы помещали на песчаную баню, устанавливая температуру, равную 400 ^{0}C. При этом необходимо не допускать бурного кипения. В охлажденные колбы по стенкам осторожно приливали воды очищенной и количественно переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл. После охлаждения доводили объем в колбах до метки и тщательно перемешивали. Из мерной колбы, после минерализации, для определения содержания белка по азоту, отбирали аликвоту, в зависимости от предполагаемого содержания белка. При высоком содержании азота в пробах, проводили разведение. К отобранной аликвоте, добавляли до половины объема воды очищенной. Затем раствор нейтрализовали и добавляли 1 мл реактива Несслера. Растворы в колбах доводили до метки водой и тщательно перемешивали. При этом растворы должны быть совершенно прозрачными. Через 15 минут после закрашивания, растворы колориметрировали на электро-фотоколориметре КФК-3.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА СУММАРНОГО БЕЛКА

Опыт	Навеска, г	Аликвота, мл	Длина волны 400 нм	Белок,%	Среднее значение, %
Экстракт спиртовой					
1	0,8968	0,2	0,167	5,61	**5,56**
2	0,8854	0,2	0,161	5,52	

Выводы

Впервые изучено содержание белка в новом фитопрепарате «Проктогем». Количество белка составило 5,56%., а содержание азота – 0,89%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юнусходжаева Н.А., Сайдалиева Ф.А., Казанцева Д.С. Гемостатические свойства сбора из лекарственных растений горца птичьего, горца перечного и крапивы. Инфекция, иммунитет и фармакология, 2012; 4:76-79.

2. Николаева Г.Г., Лаврентьева М.В., Николаева И.Г. Фенольные соединения различных видов *Polygonum.* Химия природ. соедин. Ташкент, 2009; 5: 616-617.

3. Губин К.В., Ханина М.А. Изучение химического состава надземной части *URTICA CANNABINA L.* Флоры Сибир. Химия раст. Сырья, 2009; 3: 89-92.

4. Жураева А.А. Исследование элементного состава жидкого экстракта “Пародофит”. //Фармацевтический вестник Узбекистана, 2019; 3: 62-66.

5. Шилова И.В., Краснов Е.А., Барановская Н.В. и др. Аминокислотный и минеральный состав надземной части Atragene Speciosa . Хим.-фарм. журн., 2002; 36 (11): 36–38.

SUMMARY

DEFINITIONS OF PROTEIN IN THE BLOOD-REPAIRING EXTRACT “PROKTOGEM”

Yuldasheva Sh.S., Applicant for 1 year of study
Tashkent Pharmaceutical Institute
100015, Tashkent, st. Aybeka, d. 45, Republic of Uzbekistan

A method for determining the protein in the “Proctogem” drug by the standard method has been developed.

Keywords: *extract, herba Polygonum hidropiper* L., *Bursa pastoris, Calendula flowers, Calendulae officinalis* L., *Urtica dioica* L.

REFERENCES

1. Yunuskhodzhaeva N.A., Saydalieva F.A., Kazantseva D.S. Hemostatic properties of the collection of medicinal plants of the mountaineer, pylori, and nettle. Infection, immunity and pharmacology, 2012; 4:76-79. (in Russian).

2. Nikolaeva G.G., Lavrentieva M.V., Nikolaeva I.G. Phenolic compounds of various types of Polygonum. Chemistry of nature. connection – Tashkent, 2009; 5: 616-617. (in Russian).

3. Gubin K.V., Khanina M.A. Study of the chemical composition of the aerial parts of URTICA CANNABINA L. Flora of Siberia. Chemistry Rast. raw materials. 2009; 3: 89-92. (in Russian).

4. Zhuraeva A.A. The study of the elemental composition of the liquid extract "Parodophyte". Pharmaceutical Bulletin of Uzbekistan. 2019; 3: 62-66. (in Russian).

5. Shilova I.V., Krasnov E.A., Baranovskaya N.V. and others. Amino acid and mineral composition of the aerial part of Atragene Speciosa. Chem.-farm. Journal., 2002; 36 (11): 36–38. (in Russian).

СЕКЦИЯ 4. ФИЗИЧЕСКАЯ И КОЛЛОИДНАЯ ХИМИЯ В ФАРМАЦИИ

МИКРОКАПСУЛЯЦИЯ ФУЛЛЕРЕНОЛА В ЛИПОСОМЫ НА ОСНОВЕ ФОСФАТДИЛХОЛИНА

Данилкина Е.А., студ. 2 курса
Руководитель: **Дмитриева И.Б.,** докт. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** katyadanilkina2010@gmail.com

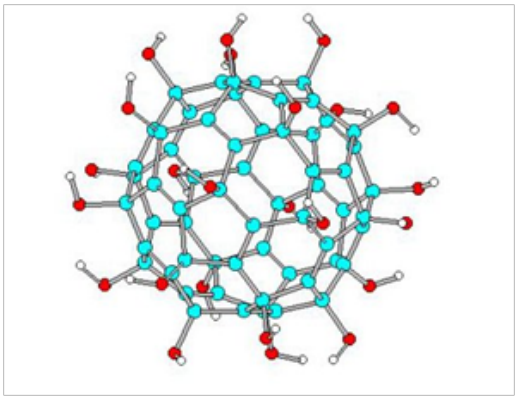
В ходе данной работы было установлено влияние способа введения лекарственного препарата в дисперсионную среду на размер липосом.

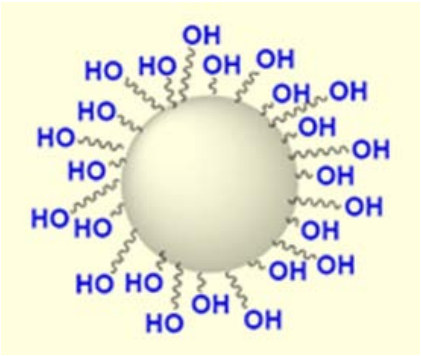
Ключевые слова: *фуллеренол, липосомы, фосфатидилхолина.*

Липосомы – небольшие искусственные везикулы сферической формы. Они могут быть образованы из холестерина или природных нетоксичных фосфолипидов – амфифильных сложных липидов, в которых содержатся жирные кислоты, фосфорная кислота и дополнительная группа атомов, во многих случаях содержащая азот. Благодаря своим размерам, дифильному строению, а также биосовместимости, липосомы являются перспективными системами доставки фармакологически активных соединений к клеткам-мишеням в организме. В ядро липосомы можно включать различные радиоактивные, рентгеноконтрастные, парамагнитные вещества, а также вещества, отражающие ультразвук, улучшающие качество изображений в таких распространенных методах диагностики, как компьютерная томография, рентгенография и ультразвуковое зондирование. В настоящее время липосомы активно используются в изучении свойств биологических мембран, для транспорта веществ, в качестве реакционных систем в биохимии, фармации, иммунологии и биотехнологии.

Фуллеренол обладает высокой антиоксидантной активностью, превышает действие других известных антиоксидантов, таких как витамины Е и С, каротиноиды, флавоноиды и др. в 100-1000 раз. Фуллеренол С60 применяется как противовирусные препараты с отсутствием цитотоксичности, антиоксиданты, ранозаживляющие и ожогозаживляющие препараты, в косметологии, в растениеводстве и животноводстве в качестве стимуляторы роста растений, антивирусных и противогрибковых препаратов [2].

Молекулы фуллеренола





Целью данной работы является изучение влияния способа введения фуллеренола в дисперсионную среду на размер липосом.

Практическая часть работы представляет собой решение экспериментальных задач в области физико-химических анализов растворов липосом и растворов липосом с введенным различными способами лекарственного препарата «Фуллеренол».

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили: спиртовые растворы фосфолипида -фосфатидилхолина, и водный раствор фуллернола. Готовились два насыщенных раствора фосфатидилхолина в изопропиловом спирте, затем в одну из колб объемом 100 мл добавлялось 5 мг фуллереннола, после чего растворы выпаривались на плитке под вытяжным шкафом. Оставшийся осадок разбавлялся 25 мл дистиллированной воды и подвергали ультразвуковым диспергированием. В первую пробу фуллеренол вводился в спиртовой раствор до испарения спирта, а во вторую пробу вводился после испарения спирта и добавления воды. Затем пробы диспергировались на ультразвуковой установке в течение 5 минут. Далее определялся размер образовавшихся липосом. Для этого измерялась оптическая плотность на ФЭК-3 при разных длинах волн, затем рассчитывался размер частиц, используя уравнение Рэлея для рассеяния света при прохождении через дисперсионные среды и кривую Геллера.

Методы исследования:

• Ультразвуковое диспергирование. Тонкое размельчение частиц, то есть переход веществ раствора в дисперсное состояние с образованием золей осуществляли с помощью диспергирования ультразвуком на приборе диспергатор ультразвуковой УЗД1-0.0663/22 в течение 5 минут и последующем охлаждении.

• Фотоколориметрический количественный анализ. Измерение оптической плотности растворов проводили на фотоколориметре КФК-3. Использовались кюветы с длиной 1 см.

Результаты расчетов размера липосом:

• Радиус липосом без фуллеренола составляет ≈ 40 нм;

• Радиус липосом с фуллеренолом введенный в спиртовой раствор фосфатидилхолина до выпаривания составил ≈ 65 нм;

• Радиус липосом с фуллеренолом введенный в водный раствор после выпаривания фосфатидилхолина превышает 85 нм.

Проведенные исследования показали, что при введении фуллеренола размер липосом увеличивается и зависит от способа введения, что согласуется с работой [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез и иммобилизация липосом на основе фосфатидилхолина и пальмитиновой кислоты на поверхности электрода пьезокварцевого сенсора/ М.А. Федерякина, Т.Н. Ермолаева// Журнал «Сорбционные и хроматографические процессы» 2014. Т. 14 № 6 С. 960-969.

2. Дмитриева И.Б., Назипова А.Р., Эрдни-Гаряев С.Э., Чухно А.С., Герасимов В.И., Мезютин М.Ю., Климкина Е.А., Высоцкая А.А. Взаимодействие фуллеренола с биологически активными веществами в водных растворах. // Бутлеровские сообщения. 2015. Т.43. №8. С.52-59.

3. А. Г. Кацай, Е. А. Рубан, Ю. М. Краснопольский. Влияние состава липосом на степень инкапсуляции и размер частиц при создании ипосомальной формы цитохрома с. Scientific journal «sciencerise: pharmaceutical science» №4 (8)2017 32-36.

SUMMARY

MICROCAPSULATION OF FULLERENOL IN LIPOSOMES BASED ON PHOSPHATDYLCHOLINE

Danilkina E.A., student. 2 courses
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the course of this work, the influence of the method of introducing a drug into a dispersion medium on the size of liposomes was established.

Keywords: *fullerenol, liposomes, phosphatidylcholine.*

REFERENCES

1. Synthesis and immobilization of liposomes based on phosphatidylcholine and palmitic acid on the surface of the electrode of a piezoelectric crystal / M.A. Federyakina, T.N. Ermolaev // Journal “Sorption and chromatographic processes” 2014. V. 14 No. 6 S. 960-969

2. Dmitrieva I. B., Nazipova A. R., Erdni-Garyaev S. E., Chukhno A. S., Gerasimov V. I., Mezyutin M. Yu., Klimkina E. A., Vysotskaya A. A Interaction of fullerenol with biologically active substances in aqueous solutions. // Butlerov messages. 2015.V. 43. Number 8. S.52-59.

3. A. G. Katsay, E. A. Ruban, Yu. M. Krasnopolsky. The effect of liposome composition on the degree of encapsulation and particle size when creating the iposomal form of cytochrome c. Scientific journal "sciencerise: pharmaceutical science" No. 4 (8) 2017 32-36.Physical and colloid chemistry. Workshop. Ed. Belyaeva A.P.

ИЗМЕРЕНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА БЫЧЬЕГО ГЕМОГЛОБИНА МЕТОДОМ МАКРОЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Кожевникова В.А., Серякова Е.М., студ. 2 курса
Руководитель: **Дмитриева И.Б.,** докт. хим. наук, доц.,
Бахолдина Л.А., к.х.н., ст. препд.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Vera.Kozhevnikova@spcpu.ru

В работе методом макроэлектрофореза определены значения электрокинетического потенциала бычьего гемоглобина при различных значениях pH дисперсий и в присутствие холестерина. Определено значение pH изоэлектрической точки бычьего гемоглобина – $pH_{ИЭТ} \approx 6,5$. Показан, что холестерин не смещает $pH_{ИЭТ}$, но понижает значения электрокинетического потенциала.

Ключевые слова: *бычий гемоглобин, электрокинетический потенциал холестерин.*

Бычий гемоглобин – сложный белок крови, состоящий из белковой части – глобина и комплекса протопорфирина с железом – гема, отвечающие за перенос кислорода и углекислого газа в организме. Бычий гемоглобин – гемоглобин крови крупного рогатого скота, умеренно растворимый в концентрированных растворах соли и свёртывающийся при нагревании. Его широко используют в лабораторных практиках. Например, как нутриент для культур клеток и микроорганизмов, в качестве стандарта в методах количественного определения белков, в качестве стандарта молекулярной массы белков в гель-хроматографии и электрофорезе, в биохимических тестах, для стабилизации некоторых ферментов и т.д. Бычий гемоглобин представляет собой глобулу в форме сплюснутого эллипсоида вращения, состоящую из 607 аминокислотных остатков [1,2]. Биологическая активность гемоглобина в значительной степени определяется его коллоидными свойствами, в частности, от процессов агрегации, от величины заряда поверхности гемоглобина. В изоэлектрическом состоянии гемоглобин образует крупные агрегаты, которые осаждаются на стенках кровеносных сосудов, тромбируя их. В тоже время отдельные молекулы гемоглобина, имеющие очень маленький размер могут проникать через клеточные мембраны эритроцитов непосредственно в кровь. Отдельные молекулы гемоглобина в крови человека обладают токсичными свойствами, поэтому изучение коллоидных свойств дисперсий гемоглобина важная и актуальная задача.

Целью данной работы является изучение влияния pH на электрокинетических свойств бычьего гемоглобина.

В качестве объектов исследования использовался бычий гемоглобин и холестерин (hemoglobin from bovine blood), выделенные и очищенные компанией Fluka Analytical, Швеция, предназначен для микробиологии, имеющие молекулярную массу 64500 и 386,66 г/моль сответственно. Для приготовления дисперсии гемоглобина к 100 мл раствора с заданным значением pH добавлялась навеска гемоглобина 0,1±0,05 г, затем проба диспергировалась ультразвуковым диспергатором UZD2-01/22. Затем определялся pH дисперсий на pH-метре фирмы Mettler Toledo.

Изучение электрокинетических свойств осуществлялось методом макроэлектрофореза [3]. Величина электрокинетического потенциала рассчитывалась по уравнению Гельмгольца-Смолоуховского [3].

На рис. 1. приведена зависимость электрокинетического потенциала бычьего гемоглобина от pH раствора.

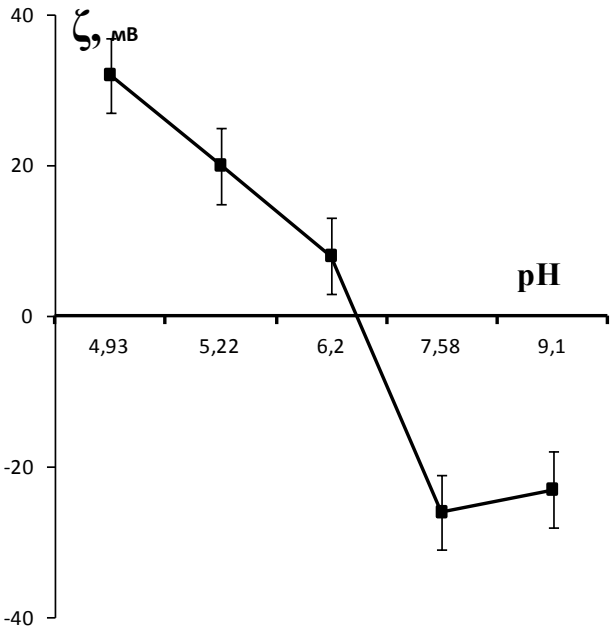


Рис. 1. Зависимость электрокинетического потенциала бычьего гемоглобина от pH дисперсии

Как видно из рис. 1 значение pH изоэлектрической точки гемоглобина составляет ≈ 6,5. При значениях $pH<pH_{ИЭТ}$ электрокинетический потенциал положителен вследствие адсорбции ионов водорода, а при $pH>pH_{ИЭТ}$ больших значениях – отрицателен из-за адсорбции ионов гидроксила. Значение pH крови у человека колеблется в диапазоне от 7,35 до 7,45, а в крови крупного рогатого скота 7,4-7,6 [4]. В этой области pH гемоглобин заряжен отрицательно. Высокий отрицательный заряд гемоглобина препятствует слипанию частиц гемоглобина. Даже незначительно смещение pH<7,0 несовместимо с жизнью организма, так как заряд частиц гемоглобина резко уменьшается (отсутствуют силы электростатического отталкивания), происходит слипание частиц гемоглобина – кровь сворачивается и кислород перестает поступать в жизненно важные органы. Такие процессы необходимо учитывать при разработке кровезаменителей на основе НВ.

В присутствие холестерина не происходит смещения изоэлектрической точки НВ, но значения электрокинетического потенциала уменьшаются по абсолютной величине, что способствует процессам агрегации как холестерина, так и гемоглобина.

В работе изучено влияние pH на величину и знак электрокинетического потенциала бычьего гемоглобина в водных растворах. Определено значение pH изоэлектрической точки бычьего гемоглобина – $pH_{ИЭТ} \approx 6,5$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Branden, C. Introduction to Protein Structure. Second Edition / C. Branden, J. Tooze. – United States: Garland Science, 1999. – 426 с.

2. Бриттон, Г. Биохимия природных пигментов / Г. Бриттон. – М.: Мир, 1986. – 422 с.

3. Л.П. Шиляева, Н.Н. Судакова, В.Н. Белоусова, Т.С. Минакова, Г.В. Мамонтов. Практические работы по коллоидной химии. с. 88-110. 2015.

4. Родионова Е. Ю., Дмитриева И. Б., Чухно А. С. Электрокинетические свойства гемоглобина в водных растворах 1-, 2- и 3-зарядных ионов. Бутлеровские сообщения. 2013. Т.34. №6. С. 135-1.

SUMMARY

MEASUREMENT OF ELECTROKINETIC POTENTIAL OF BOVINE HEMOGLOBIN BY MACROELECTROPHORESIS METHOD

Seryakova E.M., Kozhevnikova V.A., 2nd year student
Saint-Petersburg State University of Pharmaceutical Chemistry
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popova, d. 14, Russian Federation

In this work, by the method of macroelectrophoresis, the values of the electrokinetic potential of bovine hemoglobin were determined at various pH values of dispersions and in the presence of cholesterol. The pH value

of the isoelectric point of bovine hemoglobin was determined – rNIET ≈ 6.5. It was shown that cholesterol does not displace rNIET, but lowers the values of the electrokinetic potential.

REFERENCES

1. Branden, C. Introduction to Protein Structure. Second Edition / C. Branden, J. Tooze. – United States: Garland Science, 1999. – 426 p.
2. Britton, G. Biochemistry of natural pigments / G. Britton. – M .Mir, 1986. – 422 p.
3. L.P. Shilyaeva, N.N. Sudakova, V.N. Belousova, T.S. Minakova, G.V. Mammoths. Practical work in colloid chemistry. p. 88-110. 2015.
4. Rodionova E. Yu., Dmitrieva I. B., Chukhno A. S. Electrokinetic properties of hemoglobin in aqueous solutions of 1-, 2- and 3-charged ions. Butlerov messages. 2013.V. 34. № 6. S.135-1

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ СТРУКТУРИРОВАНИЯ АГАР-АГАРА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Макарова Д.Ю., Орлова П.В., студ. 2 курса
Руководитель: **Чухно А.С.,** к. х. н, доц., **Бахолдина Л.А.**, к.х.н., ст.преп.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* Dariamak2000@yandex.ru

В работе проведено исследование процессов гелеобразования в разбавленных растворах агар-агара. Установлено, что и при более низких концентрациях происходит процесс гелеобразования агар-агара, но значительно медленнее. Показано, что и низко концентрированные гели обладают тиксотропными свойствами.

Ключевые слова: *агар-агар, реология, тиксотропия*.

Агар-агар состоит из полисахарида – агарозы до 80% и агаропектина – смесь сульфатированных полисахаридов сложного строения, которые содержатся в ряде морских водорослях. Агароза представляет собой линейный полисахарид, построенный из строго чередующихся остатков 3-О-замещенной β-D-галактопиранозы (изредка 6-О-метил-β-D-галактопиранозы) и 4-О-замещенной 3,6-ангидро-α-L-галактопиранозы. К важнейшим свойствам природного агар-агара относится отсутствие токсичности и способность к гелеобразованию, что определяет его широкое практическое применение в пищевой, фармацевтической промышленностях и микробиологии [1]. Реологическим свойствам гелей агар-агар посвящено много научных работ, но кинетика процессов гелеобразования изучена недостаточно. В связи с этим цель данной работы состояла в изучении кинетики гелеобразования водных растворов агар-агара.

В работе в качестве объекта исследования использовался агар – агар бактериологический, тип европейский для микробиологии (Рапгеас). Готовилась серия растворов с содержанием агар-агара: 0,05; 0,10; 0,15; 0,20 и 0,30 %. Далее растворы выдерживались некоторое время, для набухания агар-агара, и диспергировались ультразвуком для ускорения растворения агар-агара [2]. После диспергирования растворы выдерживались до образования гелей. Чем более разбавленный раствор, тем медленнее проходил процесс гелеобразования. Затем измеряли вязкость гелей с помощью капиллярного вискозиметра. Рассчитывали относительную вязкость гелей по отношению к вязкости растворителя – дистиллированной воды. На рис.1 представлена зависимость относительной вязкости растворов от содержания агар-агара.

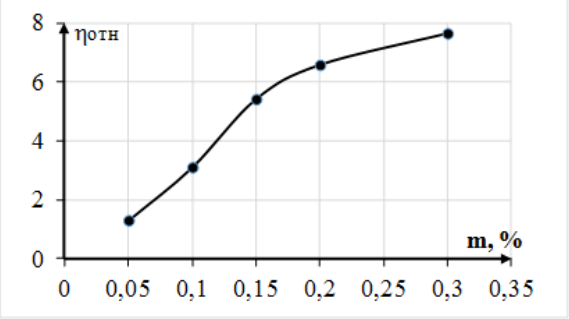


Рис. 1. Зависимость относительной вязкости растворов от содержания агар-агара

Из рис.1 видно, что вязкость растворов монотонно возрастает и градиент прирастания вязкости с ростом содержания агар-агара уменьшается, не достигая насыщения в исследуемой области концентраций, что свидетельствует о постепенном уплотнении структуры геля.

Далее исследовалась кинетика восстановления структуры геля после её разрушения. Для этого гели подверглись разрушению ультразвуком, а затем измерялось изменение вязкости растворов во времени. На рис. 2 показано изменение вязкости на примере раствора с содержанием агар-агара 0.10 %.

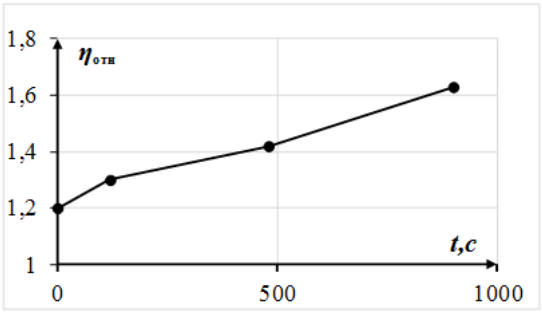


Рис. 2. Кинетика изменения вязкости раствора с содержанием агар-агара 0,10%

Относительная вязкость геля с содержанием 0,10% равна 3,0, а после разрушения структуры геля ультразвуком уменьшилась до 1,2 и постепенно увеличивалась, достигая при длительном выдерживании исходной величины, что свидетельствует о тиксотропных свойствах геля агар-агара.

В работе проведено исследование процессов гелеобразования в разбавленных растворах агар-агара. Обычно используются гели с концентрацией 1,5-2 % [3]. Установлено, что и при более низких концентрациях происходит процесс гелеобразования агар-агара, но значительно медленнее. Показано, что и низко концентрированные гели обладают тиксотропными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delattre C., Fenoradosoa T.A., Michaud P. Galactans: An Overview of their Most Important Sourcing and Applications as Natural Polysaccharides // Brazilian Archives of Biology and Technology. 2011. Vol. 54, N6. Pp. 1075-1092.

2. Бибик Е.Е. Реология дисперсных систем. JL, 1981. 172 с.

3. Шипунов Б.П., Коптев В.Е.,Маркин В.И.. Особенности реологии растворов агар-агара. Химия растительного сырья. 2018. №1. С. 53-60. DOI: 10.1425 8/j

SUMMARY

TSUDY OF PROCESSES OF STRUCTURING AHAR-AGAR IN AQUEOUS SOLUTIONS

Makarova D.Yu., Orlova P.V., student. 2 courses
Saint-Petersburg State University of Pharmaceutical Chemistry
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popova, d. 14, Russian Federation

The study of gelation processes in diluted agar-agar solutions was carried out. It was found that at lower concentrations, the gelation process of agar-agar occurs, but much more slowly. It is shown that low concentrated gels have thixotropic properties.

***Keywords**: agar-agar, rheology, thixotropy.*

REFERENCES

1. Delattre C., Fenoradosoa T.A., Michaud P. Galactans: An Overview of their Most Important Sourcing and Applications as Natural Polysaccharides // Brazilian Archives of Biology and Technology. 2011. Vol. 54, N6. Pp. 1075-1092.

2. Bibik E.E. The rheology of dispersed systems. JL, 1981. 172 p.

3. Shipunov B.P., Koptev V.E., Markin V.I. Features of the rheology of agar-agar solutions. Chemistry of plant materials. 2018. No1. S. 53-60. DOI: 10.1425 8 / j

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ АГРЕГАЦИИ БЫЧЬЕГО ГЕМОГЛОБИНА

Морозов М.И., Ефремов Б.С., студ. 2 курса
Руководитель: **Дмитриева И.Б., докт. хим. наук, доц., Павлова Е.Ю.,** к.х.н., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: *maximmorozov369@yandex.ru*

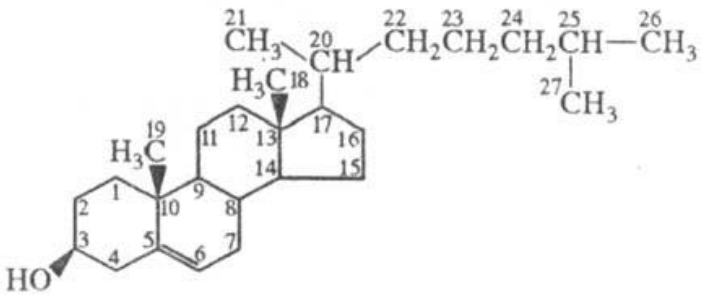
В ходе данной работы был изучен процесс агрегации бычьего гемоглобина при различных pH раствора и в присутствие холестерина.

Ключевые слова: *бычий гемоглобин, агрегация, холестерин.*

Эритроциты – важнейшие компоненты крови. В состав эритроцитов человека и млекопитающих животных входят гемоглобины, отвечающие за перенос кислорода и углекислого газа в организме. Гемоглобины состоят из белковой части – глобина и комплекса протопорфирина с железом – гема [1].

Молекула гемоглобина человека и млекопитающих содержит четыре субъединицы (протомера): две α (141 аминокислота) и две β (146 аминокислот), содержащие полипептидные цепочки двух сортов. Эти четыре протомера, соединенные между собой гидрофобными, водородными и ионными связями [1], образуют практически правильную форму шара размером 5×5,5×6,4 нм [2]. Гемоглобины различных живых организмов содержат одну и ту же простетическую группу, а состав белковой части будет различным. Сходность строения и свойств гемоглобина человека и млекопитающих животных заинтересовал ученых возможностью создания кровезаменителей на основе бычьего гемоглобина HB. Доступность бычьего гемоглобина и возможность его выделения, очистки, изменению свойств, привело к созданию целого ряда кровезаменителей на основе HB – «гемопюр» [3]. Одной из проблем кровезаменителей на основе гемопюра – это токсичность гемоглобина, находящегося не в эритроцитах, а в плазме крови. Изучение процессов агрегации и дезагрегации гемоглобина необходимо, чтобы оценить способность HB сохранять постоянные размеры. Одним из важных компонентов крови является холестерин. Нормальное содержание холестерина в крови человека составляет 160-220 мг в 100 мл. Нарушение холестеринового обмена является одной из причин атеросклероза и желчнокаменной болезни. Кроме того, холестерин участвует в регулировании проницаемости клеток и предохраняет эритроциты крови от действия гемолитических ядов.

Холестерин



Характерное свойство холестерина – способность к образованию молекулярных комплексов со многими солями, аминами, кислотами, углеводами, белками, витамином D_3, сапонинами. Изучение взаимодействия холестерина с белками, в частности, с таким сложным белком как гемоглобин, позволит глубже понять природу образования холестериновых бляшек в крови.

В связи с отмеченным, цель работы состоит в изучение влияние pH и добавок холестерина на агрегацию и размер частиц бычьего гемоглобина.

В качестве объектов исследования использовался холестерин и бычий гемоглобин (hemoglobin from bovine blood), выделенные и очищенные компанией Fluka Analytical, Швеция, предназначен для микробиологии, имеют молекулярную массу 386,66 и 64500 г/моль соответственно. В первой части работы изучалась агрегация гемоглобина при различных pH без добавок холестерина. Готовились три серии растворов HB с различным pH (3,73; 4,52; 9,14) и содержанием HB – 0, 05 % и 0,01%. Для получения золя HB растворы диспергировались в течение 10 минут на ультразвуковом диспергаторе UZD2-01/22. Во второй

части работы изучалось влияние холестерина на агрегацию гемоглобина. Для этого в 3 раствора 0,01% гемоглобина вводилось 116 мг, 193 мг и 387 мг при pH=6,8. Далее провели аналогичные исследования в изотонических растворах, содержащих 0,9 % NaC1. При 1) pH = 6,8; 2)pH= 4,1; 3) pH=5,0; 4) pH=8,3.

Определение размера частиц проводилось оптическим методом. Для этого измеряли мутность исследуемых растворов в диапазоне видимой части электромагнитного излучения на ФЭК-3, в этом диапазоне происходит рассеяние света на коллоидных частицах наиболее характерным оптическим свойством дисперсных систем. Если размер частиц меньше 1/20 λ , то его можно оценить с помощью уравнения Рэлея [4]. С увеличением размеров частиц закон Рэлея перестает соблюдаться. Поэтому в настоящей работе расчет проводили с использованием уравнения Геллера [4]. Это уравнение позволяет рассчитать размер частиц, которых составляет $1/10\lambda < d < 1/3\lambda$.

В работе определено, что при pH=3,73 размер частиц НВ составляет ≈ 95 нм, при pH = 4,52 размер составляет ≈ 80 нм, при pH= 9,18 размер составляет не более 40 нм. Согласно теоретическим представлениям [5] наибольшая агрегация коллоидных частиц (соответствует наибольшему размеру частиц) происходит в области изоэлектрической точки $pH_{изэт.}$. Значение $pH_{изэт}$ бычьего гемоглобина равно 6,5 [6]. Мы не смогли провести измерения в этой области pH из-за образования осадка, что свидетельствует о том, что размер частиц больше 100 нм. Такие частицы оседают под действием силы тяжести, превышающей энергию теплового движения. Наименьший размер наблюдается при pH=9,18. Для создания и поддержания постоянным pH дисперсий НВ использовался фосфатный буфер. По-видимому, фосфатные ионы как многозарядные ионы способны значительно адсорбироваться на поверхности гемоглобина, препятствуя агрегации.

В присутствие холестерина при pH=6,3 размер частиц возрастал с увеличением его содержания и составил 120, 125 и 140 нм соответственно. Аналогичные измерения в изотонических растворах свидетельствуют об незначительном уменьшении агрегации (размер частиц незначительно уменьшился до 108 и 135 нм).

Таким образом, проведенные исследования показали, что агрегация гемоглобина зависит от pH и содержания электролитов, а с ростом содержания холестерина в растворе агрегация гемоглобина возрастает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.

2. Филиппович, Ю. Б. Основы биохимии, 4-е изд. / Ю. Б. Филиппович. – М.: Агар, 1999. 512 с.

3. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. гемопюр – кровезаменитель на основе гемоглобина/ Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2012, т. 7, № 2.

4. Кольцов, М.А. Лосева. Оптические методы исследования диспесных систем: Метод. указ. к лаб. работам / Сост. Л.В. Самара, Самар. гос. техн. ун-т, 2017. – 14 с:. Илл.

5. Щукин, Е.Д. Коллоидная химия: Учебник для академического бакалавриата / Е.Д. Щукин, А.В. Перцов, Е.А. Амелина. – Люберцы: Юрайт, 2016. – 444 с.

6. Родионова Е. Ю., Дмитриева И.Б., Чухно А.С. Электрокинетические свойства гемоглобина в водных растворах 1-, 2- и 3-зарядных ионов // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т.34. – №6. – С. 135-140.

SUMMARY

STUDY OF THE PROCESSES OF AGGREGATION OF BOBY HEMOGLOBIN

Morozov M.I., Efremov B.S. stud. 2 courses
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the course of this work, the process of aggregation of bovine hemoglobin was studied at various pH of the solution and in the presence of cholesterol.

Keywords: *bovine hemoglobin, aggregation, cholesterol.*

REFERENCES

1. Biochemistry: Textbook / Ed. E.S. Severin. – 2nd ed., Rev. – M.: GEOTAR-MED, 2004. – 784 p.

2. Filippovich, Yu. B. Fundamentals of biochemistry, 4th ed. / Yu. B. Filippovich. – M .: Agar, 1999.512 s.

3. Zhiburt EB, Shestakov EA hemopur – hemoglobin-based blood substitute / Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogova 2012, t. 7, No. 2

4. Koltsov, M.A. Loseva. Optical methods for the study of disperse systems: Method. decree. to the lab. work / Comp. L.V. Samara, Samar. state tech. un-t, 2017. – 14 p.: Fig.

5. Schukin, E.D. Colloid chemistry: Textbook for academic undergraduate / E.D. Schukin, A.V. Pertsov, E.A. Ameline. – Lyubertsy: Yurayt, 2016. – 444 c.

6. Rodionova E. Yu., Dmitrieva IB, Chukhno A.S. Electrokinetic properties of hemoglobin in aqueous solutions of 1-, 2- and 3-charged ions // Butlerov Communications. – 2013. – T.34. – №. 6. – S. 135-140.

ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИИ ЭЛЕКТРОЛИТОВ НА БЫЧЬЕМ ГЕМОГЛОБИНЕ МЕТОДОМ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ

Нестерова Д.И., Чеботова П.А., студ. 2 курса

Руководитель: **Дмитриева И.Б., докт. хим. наук, доц.**

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

***E-mail*:** d.nesterova.00@gmail.com

В работе изучена сорбция электролитов (HC1, CH_3CH_2COOH, $A1C1_3$) и холестерина на бычьем гемоглобине. Установлено, что холестерин не влияет на точку нулевого заряда гемоглобина, но понижает сорбцию ионов водорода и гидроксид ионов. Катионы алюминия смещают точку нулевого заряда бычьего гемоглобина в кислую область, понижая сорбцию ионов водорода и повышая сорбцию гидроксид ионов.

Ключевые слова: *бычий гемоглобин, сорбция, холестерин.*

Бычий гемоглобин (НВ) – понятие гемоглобин применяется не для конкретного соединения, а для группы очень схожих по строению гемпротеинов. Гемоглобины различаются аминокислотным составом белковой части молекулы, определяемым генетическими факторами (только у человека имеется несколько видов нормальных гемоглобинов). Последовательности аминокислот у различных видов животных неодинаковы, что отражается в растворимости, изоэлектрической точке, сродстве к кислороду и устойчивости изолированных пигментов к кислотам, щелочам и нагреванию [1,2]. НВ – гемоглобин крупного рогатого скота получил широкое распространение в биохимических исследованиях. НВ выделяют из очень доступного сырья. Это и изученность его свойств делают НВ очень востребованным на рынке химического сырья и является прекрасной модельной системой для изучения свойств гемоглобинов. [1,2,3].

Целью данной работы является изучение сорбции электролитов, холестерина на бычьем гемоглобине и определение pH точки нулевого заряда ($pH_{тнз}$) бычьего гемоглобина методом непрерывного потенциометрического титрования.

Непрерывное потенциометрическое титрование позволяет определить сорбцию ионов H^+ и OH^-. Вначале титруется фоновый раствор электролита, а затем – водная дисперсия НВ в растворе этого электролита. Титрант добавлялся порциями по 0,1 мл с интервалом в 30 секунд и регистрировались значения pH на pH-метре фирмы Mettler Toledo. На рис. 1 приведены две кривых потенциометрического титрования: одна – кривая потенциометрического титрования дисперсии НВ в растворе уксусной кислоты, вторая – титрования фонового раствора уксусной кислоты такой же концентрации. На амино- и карбоксильных группах НВ в водных растворах адсорбируются одновременно ионы H^+ и OH^-. В общем виде можно записать две реакции:

$$SNH_2 + H^+ \xleftrightarrow{K_1} SNH_3^+ (1)$$

$$SCOOH + OH^- \xleftrightarrow{K_2} SCOO^- + H_2O (2)$$

где **S** – символ поверхности гемоглобина.

Соответственно в зависимости от того, адсорбция каких ионов преобладает, белок приобретает либо положительный, либо отрицательный заряд [3-5]. Равенству количества адсорбированных протонов и гидроксид-ионов соответствует точка пересечения кривых титрования – точка нулевого заряда ($pH_{тнз}$). В области $pH < pH_{тнз}$ кривая титрования с НВ идет выше, чем без белка (во всех случаях), вследствие преобладания сорбции H^+ – ионов на гемоглобине. Белок в этой области pH заряжен положительно. В области $pH > pH_{тнз}$ кривая с белком идет ниже, чем без белка из–за преобладания сорбции OH^- – ионов, при этом НВ заряжается отрицательно.

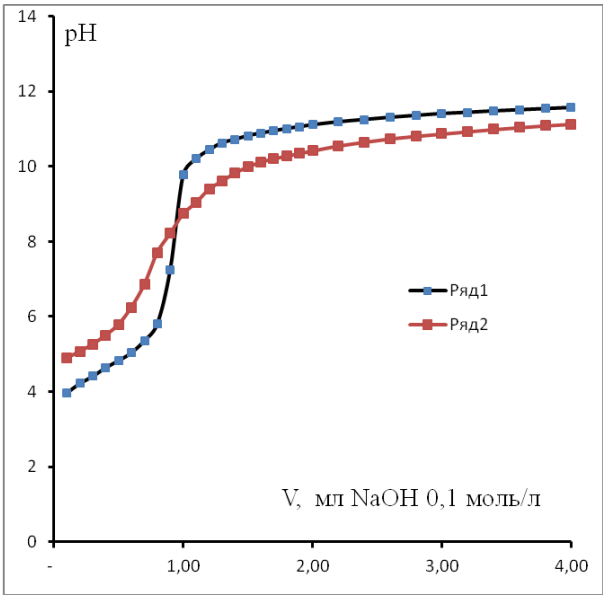


Рис.1. Кривые потенциометрического титрования: 1 ряд – кривая титрования 50 мл 0,002 моль/л уксусной кислоты; 2 ряд – кривая титрования НВ + 50 мл 0,002 моль/л уксусной кислоты

Из рис. 1. видно, что $pH_{ТНЗ}$ = 8,2. Важно отметить, что изоэлектрическая точка ($pH_{ИЭТ}$) соответствует электрокинетическому потенциалу равному нулю (ζ= 0), а ТНЗ равенству количества адсорбированных H^+ и OH^- ($Г_{H+} = Г_{OH-}$). В отсутствие специфической адсорбции $pH_{ТНЗ} = pH_{ИЭТ,}$ Согласно литературным данным [3] ИЭТ бычьего гемоглобина колеблется в диапазоне pH от 6,2 до 6,7. Если есть специфически сорбирующие анионы, ТНЗ смещается в щелочную область, а ИЭТ в кислую, в этом случае значения ИЭТ и ТНЗ сильно различается. В данном случае ТНЗ сместилась в щелочную область, что свидетельствует о специфической сорбции CH_3COO^-. Это согласуется с тем, что для всех белков потенциал образующими ионами являются карбоксильные и аминогруппы. Как известно значения $pH_{ИЭТ}$ для белков, полученные различными авторами колеблется в довольно широком диапазоне pH, что, по-видимому, связано с определением ИЭТ в буферных растворах, которые, как правило, содержат многозарядные ионы, способные сорбироваться специфически. Поэтому истинное значение соответствует условиям $pH_{ИЭТ} = pH_{ТНЗ}$. Так как процессы устойчивости, коагуляции, агрегации дисперсных систем в значительной степени определяются положением ИЭТ, необходимо учитывать её смещение в присутствие специфически сорбирующихся ионов.

На рис. 2 представлены кривые потенциометрического титрования НВ в растворах холестерина и уксусной кислоты. Видно, что холестерин не влияет на точку нулевого заряда, но уменьшает сорбцию H^+ и OH^-инов.

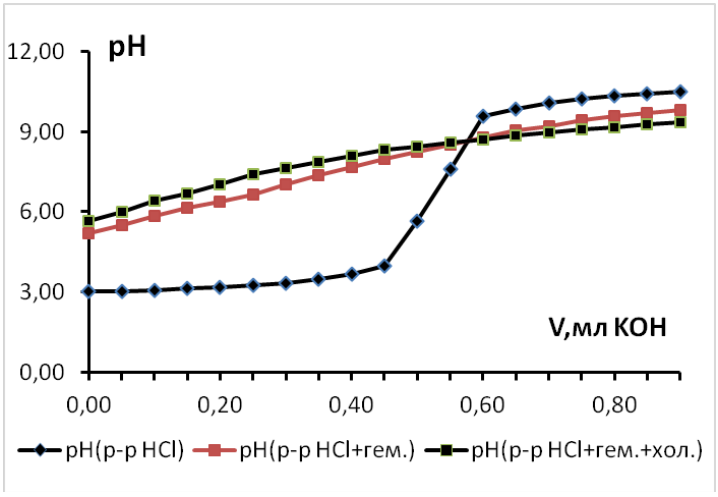


Рис. 2. Кривые потенциометрического титрования бычьего гемоглобина в растворах соляной кислоты и холестерина

Изучение сорбции многозарядных катионов на примере хлорида алюминия показало, что точка нулевого заряда из-за сорбции катионов алюминия смещается в кислую область, при этом сильно уменьшается сорбция ионов водорода и увеличивается сорбция гидроксид ионов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Branden, C. Introduction to Protein Structure. Second Edition / C. Branden, J. Tooze. – United States: Garland Science, 1999. – 426 с.

2. Бриттон, Г. Биохимия природных пигментов / Г. Бриттон. – М.: Мир, 1986. – 422 с.

3. Родионова Е. Ю., Дмитриева И. Б., Чухно А. С. Электрокинетические свойства гемоглобина в водных растворах 1-, 2- и 3-зарядных ионов. Бутлеровские сообщения. 2013. Т.34. №6. С.135-140.

4. Чухно, А.С., Дмитриева И..Б. и др. Адсорбция ионов H^+ и OH- на коллагене / А.С. Чухно и др. // Вестник СПбГУ. – 2011. – 4. – №3. – С. 87- 95.

5. Davis, J.A. Surface ionization complexation at the oxide – water interface / J.A. Davis, R.O. James, J.O. Leckie // Journal of Colloid and Interface Science. – 1978. – 63. – № 3. – P.480-499.

SUMMARY

STUDY OF SORPTION OF ELECTROLYTES ON Bovine HEMOGLOBIN BY POTENTIOMETRIC TITRATION METHOD

Nesterova D.I., Chebotova P.A., students 2 courses
Saint-Petersburg State University of Pharmaceutical Chemistry
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popova, d. 14, Russian Federation

The sorption of electrolytes (HC1, CH_3CH_2COOH, $A1C1_3$) and cholesterol on bovine hemoglobin was studied. It was found that cholesterol does not affect the point of zero charge of hemoglobin, but reduces the sorption of hydrogen ions and hydroxide ions. Aluminum cations shift the zero charge point of bovine hemoglobin to the acidic region, lowering the sorption of hydrogen ions and increasing the sorption of hydroxide ions.

Keywords: *bovine hemoglobin, sorption, cholesterol.*

REFERENCES

1. Branden, C. Introduction to Protein Structure. Second Edition / C. Branden, J. Tooze. – United States: Garland Science, 1999. – 426 с.

2. Britton, G. Biochemistry of natural pigments / G. Britton. – M .: Mir, 1986.- 422 p.

3. Rodionova E. Yu., Dmitrieva I. B., Chukhno A. S. Electrokinetic properties of hemoglobin in aqueous solutions of 1-, 2- and 3-charged ions. Butlerov messages. 2013.V. 34. No. 6. S.135-140.

4. Chukhno, A.S., Dmitrieva I. B. et al. Adsorption of H + and OH- ions on collagen / A.S. Chukhno et al. // Bulletin of St. Petersburg State University. – 2011. – 4. – No. 3. – S. 87-95.

5. Davis, J.A. Surface ionization complexation at the oxide – water interface / J.A. Davis, R.O. James, J.O. Leckie // Journal of Colloid and Interface Science. – 1978. – 63. – № 3. – P.480-499.

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТОВ НА АДСОРБЦИЮ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА НА СИЛИКАГЕЛЕ

Одинцова Т.С., Мудрак Т.А., студ. 2 курса
Руководитель: **Эрдни-Гаряев С.Э.,** асс. кафедры физической и коллоидной химии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** dincvat@rambler.ru

Изучено влияние электролитов на очистку сточных вод сорбционным методом от ципрофлоксацина на поверхности силикагеля. Количество адсорбированного ципрофлоксацина определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом.

Ключевые слова: *адсорбция, ципрофлоксацин, силикагель, спектрофотометрия.*

В течение последних пятнадцати лет лекарственным средствам уделяется все больше внимания в качестве потенциальных биологически активных веществ в окружающей среде. Лекарственные препараты постоянно вводятся в окружающую среду и распространены в небольших концентрациях, что может повлиять на качество воды и потенциально повлиять на снабжение питьевой водой, экосистему и здоровье человека [1].

Лекарственные средства, наиболее часто встречающиеся в сточных водах: антибиотики, антациды, стероиды, антидепрессанты, анальгетики, противовоспалительные средства, жаропонижающие средства, бета-блокаторы, гиполипидемические препараты, транквилизаторы и стимуляторы [2].

Цель настоящей работы – изучение влияния электролитов на очистку сточных вод сорбционным методом от ципрофлоксацина на поверхности силикагеля.

Экспериментальная часть

Исходным веществом для проведения экспериментальных исследований являлся лекарственный препарат ципрофлоксацин (рис. 1) – антибиотик из группы фторхинолонов II поколения, в виде лекарственной формы – раствор для инфузий «Ципрофлоксацин» 2 мг/мл 100 мл производства ОАО «Синтез». Соединения фторхинолонового ряда обладают амфотерными свойствами. [3].

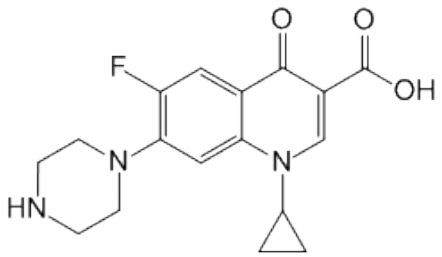


Рис. 1. Структурная формула ципрофлоксацина

Предельно допустимая концентрация в сточных водах– 2,5 мг/м^3.

В качестве адсорбента использовали силикагель с зернением 100-250 мкм. Силикагель представляет собой обезвоженный гидрогель кремниевой кислоты. По химической природе силикагель – это диоксид кремния разной степени обводнения SiO_2*nH_2O. Силикагель, имея гидрофильную поверхность, энергично адсорбирует воду и слабо неполярные жидкости (углеводороды, эфиры, масла и др.). Он также поглощает вещества из растворов в органических растворителях. Адсорбционная активность объясняется ненасыщенными водородными связями ОН-группы на поверхности структуры. В качестве электролитов использовали 0,1 М водные растворы натрия хлорида и кальция хлорида. Применяемые реактивы были марки ч.д.а. Определение концентраций ципрофлоксацина до и после адсорбции проводились на спектрофотометре СФ 2000 [4].

Для изучения влияния электролитов на адсорбцию в 5 колб отмеривалось по 20 мл растворов ципрофлоксацина различной концентрации (0,04%, 0,08%, 0,12%, 0,16%, 0,20%), далее для каждой серии из 5 растворов вводилось по 10 мл воды очищенной, 0,1 М NaCl и $CaCl_2$, затем в каждую колбу добавлялось по 0,2 г силикагеля, растворы выдерживались более часа. Растворы периодически перемешивались, затем растворы отфильтровывались с помощью фильтровальной бумаги, положенной в воронку для фильтрации в три слоя. Далее определялась концентрация вещества спектрофотометрическим методом [4]. В работе была определена аналитическая длина волны для водного раствора ципрофлоксацина – 276 нм. Далее проводились измерение оптической плотности (D) исследуемых растворов при длине волны 276 нм. Построен калибровочный график D – C. График отражает линейный характер зависимости. Определены концентрации ципрофлоксацина в растворах до адсорбции и после адсорбции. По разнице концентраций растворов ципрофлоксацина до адсорбции и после адсорбции рассчитывали количество адсорбированного препарата [4]. Результаты расчетов представляли в графической форме (рис. 2).

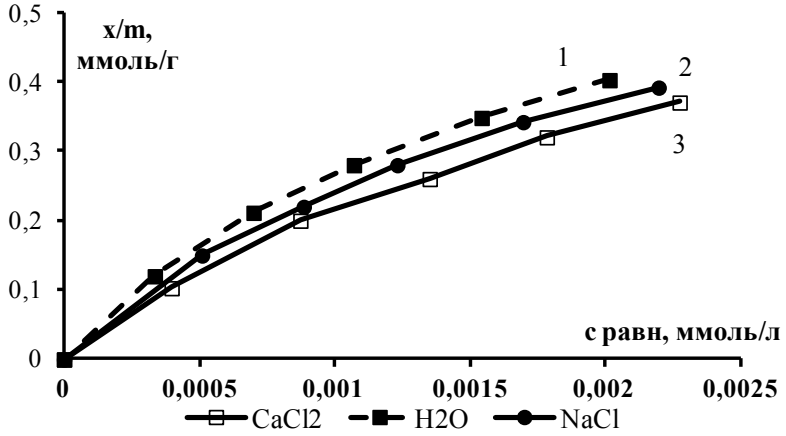


Рис. 2. Изотерма удельной адсорбции ципрофлоксацина на силикагеле с: 1 – H_2O, 2 – NaCl, 3 – $CaCl_2$

Из рис. 2 видно, что удельная адсорбция ципрофлоксацина на силикагеле при добавлении электролитов снижается.

Выводы

В работе установлена низкая сорбционная способность силикагеля к ципрофлоксацину, а также влияние электролитов на очистку сточных вод сорбционным методом от ципрофлоксацина на поверхности силикагеля. Адсорбция на границе твердое тело – жидкость сопровождается вытеснением ципрофлоксацина из поверхностного слоя электролитами, при этом, с увеличением заряда катиона электролита сорбционная способность силикагеля снижается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдни-Гаряев С.Э., Юсупов Р.Д., Пац К.М., Юшина А.Д. Достоинства и недостатки современных методов очистки промышленных сточных вод. // Сборник трудов VI конференции «Молодая фармация – потенциал будущего». Санкт-Петербург, 2016. С. 751-753

2. A review on removing pharmaceutical contaminants from wastewater by constructed wetlands: design, performance and mechanism / Li Y. et al. //Science of the Total Environment. – 2014. – T. 468. – P. 908-932.

3. Гонян С. А. Совершенствование способов анализа и обоснование состава лекарственных форм, содержащих ципрофлоксацина гидрохлорид: дис. – Пятигорск: [Пятигор. гос. фармацевт. акад.], 2004.

4. Дмитриева И.Б., Эрдни-Гаряев С.Э., Чухно А.С., Павлова Е.Ю., Коряковская М.О., Пюрбеева А.А. Адсорбция диклофенака натрия на активированном угле, оксиде и гидроксиде железа(III). Бутлеровские сообщения. 2018. Т.53. №3. С.136-141

SUMMARY

INFLUENCE OF ELECTROLYTES ON THE ADSORPTION OF CYPROFLOXACIN ON SILICAGEL

Erdni-Garyaev S. E., ass. of the department of physical and colloid chemistry
Odintsova T.S., Mudrak T.A., 2th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The effect of electrolytes on wastewater treatment by the sorption method from ciprofloxacin on the surface of silica gel was studied. The amount of adsorbed ciprofloxacin was determined by changing the concentration of the solutions before adsorption and after adsorption by spectrophotometric method.

Keywords**:** *adsorption, ciprofloxacin, silicagel, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Erdni-Garyaev S.E., Yusupov R.D., Patz K.M., Yushina A.D. Advantages and disadvantages of modern industrial wastewater treatment methods. // Proceedings of the VI conference “Young pharmacy – the potential of the future.” St. Petersburg, 2016.S. 751-753

2. A review on removing pharmaceutical contaminants from wastewater by constructed wetlands: design, performance and mechanism / Li Y. et al. //Science of the Total Environment. – 2014. – T. 468. – P. 908-932.

3. Gonyan S. A. Improving the methods of analysis and justification of the composition of dosage forms containing ciprofloxacin hydrochloride: dis. – Pyatigorsk: [Pyatigor. state pharmacist. Acad.], 2004.

4. Dmitrieva I.B., Erdni-Garyaev S.E., Chukhno A.S., Pavlova E.Yu., Koryakovskaya M.O., Purbeeva A.A. Adsorption of diclofenac sodium on activated carbon, iron (III) oxide and hydroxide. // Butlerov messages. 2018.V. 53. №. 3. S.136-141.

ИЗУЧЕНИЕ АДСОРБЦИИ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА НА СИЛИКАГЕЛЕ ПРИ РАЗНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ

Подивилова Е.А., Савви К.И., студ. 2 курса
Руководитель: **Эрдни-Гаряев С.Э.,** асс. кафедры физической и коллоидной химии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Исследован процесс адсорбции бензилпенициллина на силикагеле при разных температурах. Количество адсорбированного бензилпенициллина определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом.

Ключевые слова: *адсорбция, бензилпенициллин, силикагель, спектрофотометрия.*

Поддержание качества воды является основной глобальной проблемой из-за растущего использования лекарственных средств и связанных с ними биологически активных веществ (БАВ). Поскольку вся вода используется повторно, гидрологический цикл на городской территории требует защиты посредством очистки, чтобы гарантировать надлежащее качество воды [1].

Высокое потребление антибиотиков в амбулаторных условиях является важным фактором, способствующим распространению лекарственной устойчивости. Бета-лактамы и тетрациклины являются наиболее популярными антибиотиками, вместе составляющими 95% общего пула антибиотиков, применяемых во всем мире. Антибиотики не удаляются полностью в процессе очистки сточных вод и мигрируют в водные экосистемы вместе со сбрасываемыми очищенными сточными водами [2].

Цель настоящей работы – изучение влияния температуры на очистку сточных вод сорбционным методом от бензилпенициллина на поверхности силикагеля.

Экспериментальная часть

Исходным веществом для проведения экспериментальных исследований являлся лекарственный препарат (рис. 1) – антибиотик из группы пенициллинов, получаемые путем биологического синтеза, в виде лекарственной формы – порошок для приготовления раствора для инъекций «Бензилпенициллина натриевая соль» 1 г производства ОАО «Синтез». Бензилпенициллина натриевая соль – натриевая соль 3,3-диметил-7-оксо-6-фенилацетамидо-4-тиа-1-аза-бицикло-[3,2,0]-гептан-2-карбоновой кислоты – $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$, молекулярная масса – 356,38. Предельно допустимая концентрация в сточных водах – 20 мг/м^3.

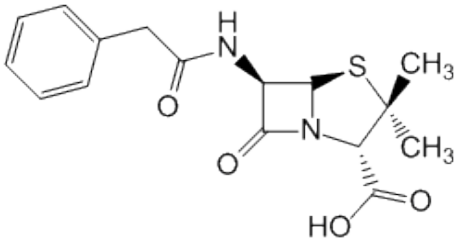


Рис. 1. Структурная формула бензилпенициллина

В качестве адсорбента использовали силикагель с зернением 100-250 мкм. Силикагель представляет собой обезвоженный гидрогель кремниевой кислоты. По химической природе силикагель – это диоксид

кремния разной степени обводнения SiO_2*nH_2O. Силикагель, имея гидрофильную поверхность, энергично адсорбирует воду и слабо неполярные жидкости (углеводороды, эфиры, масла и др.). Он также поглощает вещества из растворов в органических растворителях. Адсорбционная активность объясняется ненасыщенными водородными связями ОН-группы на поверхности структуры. Силикагели применяют для адсорбции различных веществ из сточных вод сравнительно редко, так как энергия взаимодействия их с молекулами воды велика и иногда превышает энергию адсорбции.

Количество адсорбированного бензилпенициллина определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом [3].

Для изучения адсорбции при различных температурах в 5 колб вводилось по 20 мл растворов бензилпенициллина натриевой соли различной концентрации (1%, 2%, 3%, 4%, 5%), затем в каждую колбу добавлялось по 0,2 г силикагеля, серия растворов выдерживались более часа при 8^0С и 25^0С. Растворы периодически перемешивались, затем растворы отфильтровывались с помощью фильтровальной бумаги, положенной в воронку для фильтрации в три слоя. Далее определялась концентрация вещества спектрофотометрическим методом [3]. Измерения проводились на спектрофотометре СФ 2000. Предварительно найдена аналитическая длина волны для водного раствора бензилпенициллина – 280 и 263 нм. Далее проводились измерение оптической плотности (D) исследуемых растворов при длине волны 263 нм. Построен калибровочный график D – C. График отражает линейный характер зависимости. Определены концентрации бензилпенициллина в растворах до адсорбции и после адсорбции. По разнице концентраций растворов бензилпенициллина до адсорбции и после адсорбции рассчитывали количество адсорбированного препарата [3]. Результаты расчетов представляли в графической форме (рис. 2).

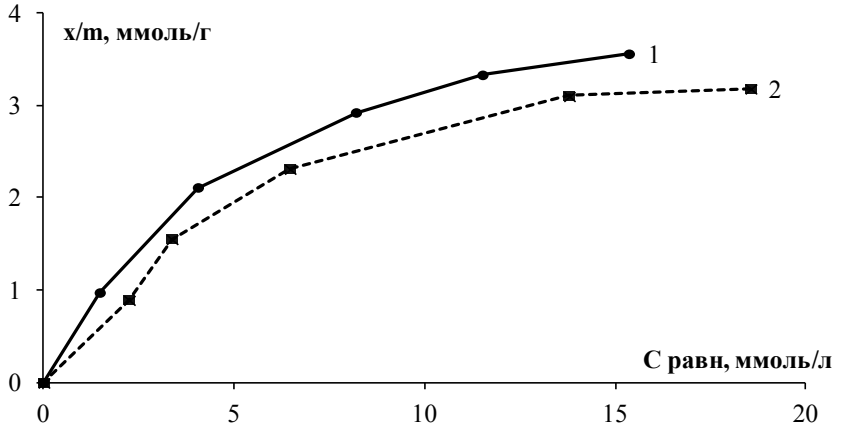


Рис. 2. Изотерма удельной адсорбции бензилпенициллина на силикагеле при: 1 – 8^0С, 2 – 25^0С

Выводы

В работе установлена высокая сорбционная способность силикагеля к бензилпенициллину, которая увеличивается при понижении температуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдни-Гаряев С.Э., Юсупов Р.Д., Пац К.М., Юшина А.Д. Достоинства и недостатки современных методов очистки промышленных сточных вод. // Сборник трудов VI конференции «Молодая фармация – потенциал будущего». Санкт-Петербург, 2016. С. 751-753

2. A Osińska A. et al. Quantitative occurrence of antibiotic resistance genes among bacterial populations from wastewater treatment plants using activated sludge //Applied Sciences. – 2019. – Т. 9. – №. 3. – P. 387.

3. Дмитриева И.Б., Эрдни-Гаряев С.Э., Чухно А.С., Павлова Е.Ю., Коряковская М.О., Пюрбеева А.А. Адсорбция диклофенака натрия на активированном угле, оксиде и гидроксиде железа(III). // Бутлеровские сообщения. 2018. Т.53. №3. С.136-141

SUMMARY

STUDY OF THE ADSORPTION OF BENZYLPENICYCLICIN ON SILICAGEL AT DIFFERENT TEMPERATURES

Erdni-Garyaev S. E., ass. of the department of physical and colloid chemistry
Podivilova E.A., Savvi K.I., 2th year student.
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The adsorption process of benzylpenicillin on silica gel at different temperatures was studied. The amount of adsorbed benzylpenicillin was determined by the change in the concentration of solutions before adsorption and after adsorption by spectrophotometric method.

***Keywords*:** *adsorption, benzylpenicillin, silicagel, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Erdni-Garyaev S.E., Yusupov R.D., Patz K.M., Yushina A.D. Advantages and disadvantages of modern industrial wastewater treatment methods. // Proceedings of the VI conference "Young pharmacy – the potential of the future." St. Petersburg, 2016.S. 751-753

2. A Osińska A. et al. Quantitative occurrence of antibiotic resistance genes among bacterial populations from wastewater treatment plants using activated sludge // Applied Sciences. – 2019. – T. 9. – No. 3. – P. 387.

3. Dmitrieva I.B., Erdni-Garyaev S.E., Chukhno A.S., Pavlova E.Yu., Koryakovskaya M.O., Purbeeva A.A. Adsorption of diclofenac sodium on activated carbon, iron (III) oxide and hydroxide. // Butlerov messages. 2018.V. 53. №. 3. S.136-14

СЕКЦИЯ 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФУМАРОВОЙ СОЛИ 5-ЭТОКСИ-2-ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ МЫШЕЙ

Аршакян М.А., студ. 3 курс, Богоутдинова А.М., студ. 3 курс, Васильева Д.Е., студ. 3 курс
Руководитель: **Болотова В.Ц.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** arshakyan.marina@pharminnotech.com

Изучено влияние производных 5-этокси-2-этилтиобензимидазола – этомерзола основания и его фумаровой соли на физическую работоспособность мышей-самок в тесте «вынужденное плавание». Установлено, что этомерзола фумарат повышает выносливость мышей самок. Актопротекторное действие этомерзола фумарата (доза 10 мг/кг) было сопоставимо с эффектом этомерзола основанием (доза 25 мг/кг).

Ключевые слова: *этомерзола фумарат, этомерзола основание, актопротекторное действие, физическая работоспособность, выносливость.*

Сохранение работоспособности людей в условиях воздействия экстремальных факторов является одним из актуальных направлений авиационной, космической и морской медицины, а также медицины труда и катастроф. Для достижения этих целей широко используются различные лекарственные средства из группы адаптогенов. Одним из наиболее интересных для исследования препаратов этой группы является этомерзол (5-этокси-2-этилтиобензимидазол) – адаптоген синтетического происхождения, являющийся производным имидазола, оказывающий актопротекторное действие.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны 2 производных 5-этокси-2-этилтиобензимидазола (этомерзол): этомерзол основание (ЭО) и фумаровая соль этомерзола (ЭФ), синтезированные на кафедре органической химии СПХФУ.

Исследования проводились на 60 беспородных мышах-самках массой 22-25 г, в соответствии с 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 6 групп (n = 10). Экспериментальные группы мышей внутрижелудочно однократно, с помощью зонда, получали этомерзол основание или этомерзола фумарат в диапазоне дозе от 10 мг/кг до 50 мг/кг. Животным контрольной группы однократно вводили 0,9% натрия хлорид (NaCl) 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 10 % 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 с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Числовые данные, приводимые в таблице, представлены в виде: средняя арифметическая (M) ± стандартная ошибка среднего (m). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

В группе мышей, которым однократно перорально вводили этомерзол основание в дозе 10 мг/кг наблюдали тенденцию к увеличению их физической работоспособности в 1,34 раза по сравнению с мышами

самками контрольной группы, а в дозах 25 и 50 мг/кг актопротекторный эффект ЭО в данном тесте отсутствовал. При однократном пероральном введении нового вещества этомерзола фумарата в дозах 10 и 50 мг/кг также наблюдали тенденцию к повышению времени плавания мышей самок в 1,72 раза и 1,47 раза соответственно по сравнению с группой контрольных мышей и отсутствие данного эффекта при введении ЭФ в дозе 25 мг/кг (табл. 1).

В ходе эксперимента было установлено, что у животных, которым вводили этомерзола фумарат в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг наблюдали статистически значимое повышение физической работоспособности в 2,6 раза (p=0,0104) и 2,2 (p=0,0367) раза по сравнению с группой мышей, получавших этомерзол основание в дозе 25 мг/кг. Кроме того, этомерзола фумарат (доза 50 мг/кг) в 2 раза (p=0,0323) увеличивал продолжительность плавания мышей по сравнению с группой этомерзола основания (доза 50 мг/кг) (табл. 1).

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ЭТОКСИ-2-ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПЛАВАНИЯ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ САМОК

№ п/п	Препарат	Доза, мг/кг	Продолжительность плавания
			M±m, мин
1.	Контроль	10 мл/кг	6,88 ± 1,14
2.	Этомерзол основание	10	9,25±2,12
3.	Этомерзол основание	25	4,57±0,80
4.	Этомерзол основание	50	5,07±0,41
5.	Этомерзол фумарат	10	11,86±2,44[1]
6.	Этомерзол фумарат	25	6,68±1,02
7.	Этомерзол фумарат	50	10,10±2,10[1,2]

Примечание: [1] – достоверные отличия от этомерзола основания 25 мг/кг, p<0,05;
[2] – достоверные отличия от этомерзола основания 50 мг/кг, p<0,05.

Полученные нами результаты по изучению актопротекторного действия фумаровой соли 5-этокси-2-этилтиобензимидазола при его однократном пероральном введении, коррелируют с ранее полученными результатами Дулеповым А.В. и Радько С.В. для другого производного бензимидазола – этилтиобензимидазола фумарата [1].

Выводы

1. Фумаровая соль 5-этокси-2-этилтиобензимидазола, при однократном пероральном введении в дозе 10 мг/кг, увеличивает время максимального плавания с грузом мышей самок.

2. Установлено, что актопротекторное действие фумаровой соли 5-этокси-2-этилтиобензимидазола (доза 10 мг/кг) было сопоставимо с эффектом 5-этокси-2-этилтиобензимидазола основания (доза 25 мг/кг).

В ходе проведения данного исследования было установлено, что фумаровая соль 5-этокси-2-этилтиобензимидазола является перспективным объектом для создания на его основе нового препарата, повышающего физическую работоспособность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дулепов А. Д., Радько С. В. Острая токсичность и влияние на физическую работоспособность нового производного этилтиобензимидазола при однократном и курсовом введении. Материалы дистанционной научно-практической конференции молодых учёных «Фундаментальная наука в современной медицине – 2018». Минск: БГМУ, 2018: 109-113 с.

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. Москва: ФМБА, 2017: 134 с.

3. Каркищенко, Н. Н., Уйба В.В., Каркищенко В. Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Оковитый С.В. Очерки спортивной фармакологии. СПб.: Айсинг, 2013; 2. Векторы фармакопротекции: 448 с.

SUMMARY

STUDYING OF EFFECTS OF 5-ETHOXY-2-ETHYLTHIOBENZIMIDAZOL FUMARATE ON THE PHYSICAL ACTIVITY OF MICE

Arshakyan M.A., 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The effect of 5-ethoxy-2-ethylthiobenzimidazole derivatives – etimerzole base and its fumaric salt on the physical performance of female mice in the forced swimming test was investigated. Increase of endurance of female mice by etomerzole fumarate was founded. The actoprotective effect of etomerzole fumarate (dose 10 mg / kg) was comparable with the effect of etomersol base (dose 25 mg / kg).

Keywords: *etomerzole fumarate, etomerzole base, actoprotective effect, physical performance, endurance*.

REFERENCES

1. Dulepov A.D., Radko S.V. Acute toxicity and effect on the physical performance of a new derivative of ethylthiobenzimidazole with a single and course administration. Materials of the distance scientific-practical conference of young scientists “Fundamental science in modern medicine – 2018”. Minsk: BSMU, 2018: 109-113.

2. Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov E.B., Berzin I.A., Kapanadze G.D., Fokin Y.V., Semenov H.H., Stankova N.V., Bolotova V. Ts. Guidelines for the biomedical (preclinical) study of drugs that affect physical performance. Moscow: FMBA, 2017: 134.

3. Karkishchenko, N. N., Uyba V.V., Karkishchenko V. N., Shustov E.B., Kotenko K.V., Okovity S.V. Essays on sports pharmacology. SPb.: Iceing, 2014; 2. Pharmacoprotection vectors: 448.

ИЗУЧЕНИЕ КАППА-АГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА НА МОДЕЛИ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Батраков В.В., студ. 6 курса
Научный руководитель**: Елисеева Н.В.,** к.м.н.,
доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ
Волгоградский Государственный Медицинский Университет – ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400131, ЮФО, Волгоградская область, город Волгоград,
площадь Павших борцов, дом 1, Российская Федерация

E-mail:east.west.south96@gmail.com

Произведен поиск веществ-агонистов каппа-опиоидных рецепторов среди новых производных бензимидазола и изучена их активность на модели активации тромбоцитов в тесте малоуглового светорассеяния.

Ключевые слова: *Каппа-агонисты, опиоидный рецептор, тромбоциты, анальгетики, антиноцицепция, norBNI.*

В большинстве случаев болевой синдром является свидетельством наличия патологических процессов. Помимо лечения основного заболевания, врачу необходимо также устранить болевые ощущения. Одними из самых сильных и эффективных обезболивающих являются опиоидные анальгетики. Однако, они обладают рядом нежелательных побочных эффектов: тошнота, рвота, констипация, эйфория, приводящая к психической и физической зависимостям [2, 3]. Так как агонисты каппа рецепторов лишены перечисленных побочных действий, типичных для других опиоидных анальгетиков [4], поиск и оценка активности данных соединений является актуальной задачей современной фармакологии.

Экспериментальная часть

В данной работе производилась оценка веществ производных бензимидазола под шифром KOR. Веществом сравнения являлся селективный агонист каппа-опиоидных рецепторов – U-50488. Регистрация светорассеяния производилась на приборе «Ласка-1К» («ТМК-Инжиниринг», Россия). В качестве материала для исследования выступала плазма кроликов. Плазма, содержащая тромбоциты была получена по способу, представленному Люсовым В.А. и Белоусовым Ю.Б. (1971). Производили надрез краевой ушной вены кроликов скальпелем, далее следовал сбор крови самотёком в пробирку, содержащую цитрат натрия в соотношении 9:1 и последующее центрифугирование в течение 10 мин. при 1000 об/мин. Для функциональной оценки активности тромбоцитов плазмы использовали метод малоуглового светорассеяния. Эксперименты проводились в термостатируемой кюветной камере. Гомогенность и изотропность гидродинамического турбулентного режима обеспечивались специальной конструкцией мешалки. На кювету, содержащую 7 мл среды (Трис-HCl буфера) и 0,1 мл плазмы, обогащенной тромбоцитами под углом 90º направлялся свет от источника лазерного излучения. Интенсивность светорассеяния регистрировалась фотодиодами в диапазоне углов 2-14 градусов (с шагом в 2 градуса), сигналы с фотодиодов через первичный блок преобразования поступали в регистрирующее устройство. Внесенные тромбоциты повышали значение начального сигнала (А), величина которого была пропорциональна концентрации клеток в кювете. Быстрое увеличение интенсивности светорассеяния в углу 12 градусов (DA12) отражало процессы сферизации тромбоцитов, вызванные повышением уровня внутриклеточного кальция [1].

Динамика интенсивности светорассеяния рассчитывалась по формуле:

$$[(A1 – A)/A]\times100\%, \text{ где}$$

А – начальная величина сигнала светопропускания;

А1 – последующее ее значение при введении индуктора активации.

В опытном измерении оценке динамики интенсивности светорассеяния предшествовала двухминутная экспозиция с исследуемым веществом в эквимолярной концентрации 1 мкМ. На исследование каждого вещества приходилось минимум по 3 измерения. Для подтверждения к-опиоидного механизма активации тромбоцитов под действием веществ проводились измерения светопропускания на фоне селективного антагониста каппа-опиоидных рецепторов норбиналторфимина (norBNI) с двухминутной экспозицией до добавления веществ в кювету. Уровень к-опиоидной агонистической активности оценивали по степени изменения светопропускания (Табл. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием t-критерия Стьюдента, с 2-х парным неравным отклонением при помощи программы MS Excel 2007, с предварительной проверкой выборки на нормальность распределения.

Для регистрации фармакологического ответа использовалось ПО «LaSka_32 v.2.03».

Из числа изученных соединений серии KOR высокоактивных соединений обнаружено не было. Однако, согласно полученным данным, 5 из 10 изучаемых веществ проявили агонистическую активность по отношению к каппа-опиоидным рецепторам различной степени выраженности. Наибольшую активность проявили вещества KOR-177 и KOR-202.

Таблица 1

ИЗУЧЕНИЕ КАППА-АГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ СЕРИИ KOR В КОНЦЕНТРАЦИИ 10^{-4} М НА МОДЕЛИ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ

№	Шифр соединения	Каппа-агонистическая активность Δ %, M±m
1	**KOR-177**	11,5±0,8*
2	**KOR-174**	7,7±1,2*
3	**KOR-178**	8, 7±0,9*
4	**KOR-202**	14,7±1,1*
5	**KOR-204**	9,9±0,9*
6	**KOR-199**	0

№	Шифр соединения	Каппа-агонистическая активность Δ %, M±m
7	**KOR-198**	0
8	**KOR-200**	0
9	**KOR-175**	0
10	**KOR-173**	0
Препарат сравнения		
	U-50488	22,8±1,6*

* – достоверно по отношению к исходу, t-критерий Стьюдента ($p \leq 0,05$).

Вывод

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования класса соединений серии KOR для выявления новых каппа-агонистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Анисимова В.А. Модель активации тромбоцитов как экспериментальная тест-система для скрининга лигандов опиоидных каппа-рецепторов. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2011; 74 (8): 45-47. DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-8-45-47.

2. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Елисеева Н.В. и др., Новый класс агонистов каппа опиоидных рецепторов. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2010; 73 (S): 8-9.

3. Kivell B., Prisinzano T.E. Kappa opioids and the modulation of pain. Psychopharmacology (Berl.), 2010; 210 (2): 109-119. DOI: 10.1007/s00213-010-1819-6.

4. Bodnar, R.J. Endogenous opiates and behavior: 2014, 2016; 75: 18-70. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.10.009

SUMMARY

STUDIYNG OF THE KAPPA-AGONISTIC ACTIVITY OF NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES ON THE MODEL OF PLATELET ACTIVATION

Batrakov V.V., 6th year student
Volgograd State Medical University;
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

A search of kappa-opioid agonists was carried out among benzimidazole derivatives and their activity was studied in a small angle light scattering test.

Keywords: *Kappa-agonists, opioid receptor, platelets, analgesics, antinociception, norBNI.*

REFERENCES

1. Grechko O.Ju., Anisimova V.A. Model' aktivacii trombocitov kak jeksperimental'naja test-sistema dlja skrininga ligandov opioidnyh kappa-receptorov. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija, 2011; 74 (8): 45-47. DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-8-45-47. (In Russian)

2. Spasov A.A., Grechko O.Ju., Eliseeva N.V. i dr., Novyj klass agonistov kappa opioidnyh receptorov. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2010; 73 (S): 8-9 (In Russian)

3. Kivell B., Prisinzano T.E. Kappa opioids and the modulation of pain. Psychopharmacology (Berl.), 2010; 210 (2): 109-119. DOI: 10.1007/s00213-010-1819-6.

4. Bodnar, R.J. Endogenous opiates and behavior: 2014, 2016; 75: 18-70. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.10.009

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ РАЗВЕТВЛЕННОГО ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА ГИДРОХЛОРИДА

Беляков С.В., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Шаталов Д.О.**, канд. фарм. наук.
МИРЭА – Российский технологический университет,
институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова
119571, Москва, проспект Вернадского, 86, Российская Федерация

***E-mail*:** s.v_beliakov@mail.ru

Исследована острая токсичность разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида (ОГМГ-ГХ) на аутбредных мышах и крысах при внутрижелудочном способе введения и при орошении полости рта.

Ключевые слова: *олигоалкиленгуанидины, острая токсичность, разветвленный ОГМГ-ГХ, фармацевтическая субстанция.*

Инфекционно–воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта и глотки являются наиболее частым основанием для обращения пациентов к участковым терапевтам и отоларингологам [1, 2]. Значительной проблемой является поиск эффективных средств и методов лечения для этой категории больных. Мероприятия, имеющие терапевтический характер, должны учитывать гипоаллергенность препарата, быть этиопатогенетически обоснованными и безопасными, а вещества, используемые в процессе лечения должны иметь низкую токсичность.

Среди современных антимикробных средств особый интерес вызывают олигоалкиленгуанидины. Соли этого класса соединений обладают весьма широким спектром биоцидной активности: они оказывают бактерицидное, вирулицидное, спороцидное, фунгицидное, алгицидное (уничтожающие водоросли), пестицидное, инсектицидное действие, а также обладают флокулирующими свойствами [3].

На настоящий момент токсичность олигоалкиленгуанидинов не изучалась в соответствии законодательством Российской Федерации, а для использования химических соединений в качестве фармацевтической субстанции данный вид исследований является обязательным условием для получения регистрационного удостоверения.

Экспериментальная часть

При изучении острой токсичности субстанции «разветвленный ОГМГ-ГХ» использовали 2 способа введения животным: внутрижелудочный (для изучения токсичности субстанции при системном применении) и при орошении полости рта (способ, планируемый к применению для человека). Исследование проводили на аутбредных животных (мышах и крысы обоих полов).

В предварительном эксперименте при внутрижелудочном введении гибель животных была зафиксирована на дозе 800 мг/кг. Поэтому, в основном эксперименте животным вводили субстанцию в дозах: 200 мг/кг, 400 мг/кг, 600 мг/кг и 800 мг/кг.

При орошении полости рта дозы, которые получили мыши, составили в зависимости от массы тела 1290 – 1560 мг/кг, крысы самцы 220 – 260 мг/кг, самки 300 – 370 мг/кг. Орошение проводили трижды в течение дня с интервалом в 3 часа. Схема эксперимента представлена в таблице 1.

Таблица 1

СХЕМА ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Показатели	Дни эксперимента							
	0	1	2	3	4-6	7	8-13	14
Взвешивание	■			■		■		■
Введение вещества		■						
Наблюдение	■	■	■	■	■	■	■	■
Эвтаназия								■

При внутрижелудочном введении была зафиксирована смертность мышей и крыс (таблица 2).

Таблица 2

ГИБЕЛЬ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ (ПОГИБЛО/ВСЕГО В ГРУППЕ)

Вид животных	Пол животных	Доза, мг/кг			
		200	400	600	800
Мыши	♂	0/5	3/5	4/5	5/5
	♀	0/5	2/5	3/5	5/5
Крысы	♂	0/5	1/5	3/5	5/5
	♀	0/5	2/5	4/5	5/5

Из таблицы 2 следует, что все животные погибли при введении разовой дозы 800 мг/кг внутрижелудочно. В то же время, в исследовании при орошении полости рта все животные оставались живы, вычислить $ЛД_{50}$ биометрическим способом не представилось возможным. Максимальная доза, которую вводили мышам составила 1560 мг/кг, крысам 370 мг/кг. Рассчитанные летальные дозы при внутрижелудочном введении представлены в таблице 3.

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА ЛЕТАЛЬНЫХ ДОЗ ДЛЯ МЫШЕЙ И КРЫС

Вид животных	Пол животных	$ЛД_{10}$	$ЛД_{16}$	$ЛД_{50}$	$ЛД_{84}$
Мыши	♂	214	263	417±89	661
	♀	240	288	490±113	794
Крысы	♂	263	316	501±107	794
	♀	240	288	457±90	692

Таким образом, среднесмертельная доза для мышей самцов составила 417 мг/кг, для мышей самок – 490 мг/кг, для крыс самцов – 501 мг/кг, для крыс самок – 457 мг/кг.

Внешний вид и поведение животных при введении дозы 200 мг/кг внутрижелудочно и при введении любых доз при орошении полости рта не отличалось от контрольных животных. У крыс и мышей, которым вводили дозы 400-800 мг/кг клиническая картина интоксикации носила размытый характер и развивалась постепенно с течением времени. Характеризовалась учащением дыхания, угнетением общего состояния, снижением двигательной активности, отказом от корма. Гибель животных фиксировали от 30 минут до суток, в зависимости от введенной дозы препарата.

Масса тела животных на протяжении всего эксперимента значимо не отличалась между опытными и контрольными группами.

При вскрытии, после проведения эвтаназии, не выявлено выраженных остаточных проявлений интоксикации и патологических отклонений в структуре внутренних органов ни у одного из животных. Морфометрическое исследование крыс и мышей, которым вводили субстанцию внутрижелудочно, показало уменьшение относительной массы тимуса и селезенки. У крыс самок, при дозе 400 мг/кг внутрижелудочно, отмечено увеличение относительной массы печени и головного мозга. Отклонения в массе органов представлены в таблице 4.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ МАССЫ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ САМОК КРЫС

Органы	Группа животных	
	Контроль	Субстанция «разветвленный ОГМГ-ГХ»
Тимус	0,132±0,0109	0,127±0,0163
Селезенка	0,28±0,016	0,29±0,027

Органы	Группа животных	
	Контроль	Субстанция «разветвленный ОГМГ-ГХ»
Печень	2,48±0,032	2,55±0,056
Головной мозг	0,64±0,022	0,68±0,032

При использовании субстанции, при введении в желудок и при орошении полости рта у животных не было выявлено местно-раздражающего действия.

По полученным данным исследуемое вещество было отнесено к IV классу малотоксичных веществ (301 – 2000 мг/кг при внутрижелудочном введении), согласно модифицированной классификации Организации экономического содействия и развития.

Выводы

Исследована острая токсичность ОГМГ-ГХ при внутрижелудочном способе введения и при орошении полости рта. Среднесмертельная доза при внутрижелудочном введении для мышей самцов составила 417 мг/кг, для мышей самок – 490 мг/кг, для крыс самцов – 501 мг/кг, для крыс самок – 457 мг/кг. В исследовании при орошении полости рта все животные оставались живы, вычислить $ЛД_{50}$ биометрическим способом не представилось возможным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилева О.С., Смирнова Е.Н., Позднякова А.А. и др. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта. Перм. мед. жур. 2012; 29 (6): 18-24.

2. Marcenes W., Kassebaum N.J., Bernabé E., Flaxman A., Naghavi M., Lopez A., Murray C.J.L. Global Burden of Oral Conditions in 1990-2010: A Systematic Analysis. Journal of Dental Research2013; 92 (7): 592-597.

3. И. И. Воинцева, П. А. Гембицкий. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. Москва: ЛКМ-пресс, 2009: 303 с.

SUMMARY

STUDY OF ACUTE TOXICITY
OF BRANCHED OLIGOGEXAMETHYLENE GUANIDINE HYDROCHLORIDE

Beliakov S.V., 3rd year PhD student
MIREA – Russian Technological University,
Institute of fine chemical technologies named after M.V. Lomonosov;
86, Vernadskogo avenue, Moscow, 119571, Russian Federation

Acute toxicity of branched oligo(hexamethylene)guanidine hydrochloride (OHMG-HC) was studied in outbred mice and rats following intragastric administration and irrigation of the oral cavity.

Keywords: *oligoalkyleneguanidines, acute toxicity, branched OHMG-HC, pharmaceutical substance.*

REFERENCES

1. O.S. Gileva, E.N. Smirnova, A.A. Pozdnyakova and others. Structure, risk factors and clinical peculiarities of oral mucosa diseases. Perm. med. journal. 2012; 29 (6): 18-24. (in Russian).

2. Marcenes W., Kassebaum N.J., Bernabé E., Flaxman A., Naghavi M., Lopez A., Murray C.J.L. Global Burden of Oral Conditions in 1990-2010: A Systematic Analysis. Journal of Dental Research2013; 92 (7): 592-597.

3. I. I. Voinceva, P. A. Gembickij. Poliguanidiny – dezinfekcionnye sredstva i polifunkcional’nye dobavki v kompozicionnye materialy. Moskva: LKM-press, 2009: 303. (in Russian).

РОЛЬ БЕТА-ДЕФЕНСИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ СТРЕСС-ОПОСРЕДОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ КИШЕЧНИКА

Бережной А.В., асп. 2 года обучения, Шустов М.В., студ. 3 курса
Руководители: Шамова О.В.[1], докт. биол. наук, проф.,
Янкелевич И.А.[2], канд. биол. наук, доц.
1 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины»
2 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

E-mail: aleksey.berezhnoy@pharminnotech.com, shustov.mark@pharminnotech.com.

Исследование посвящено оценке экспрессии гена бета-дефенсина 3 в тканях кишечника крыс, подвергшихся хроническому экспериментальному стрессу. Было обнаружено значительное увеличение экспрессии гена бета-дефенсина 3 в ответ на хронический эмоциональный и физический стресс.

Ключевые слова*: хронический стресс, синдром раздраженного кишечника, микробиота кишечника, антимикробные пептиды, бета-дефенсин-3.*

Терапия синдрома раздраженного кишечника (СРК) представляет собой сложную задачу ввиду комплексной природы данной патологии, механизмы развития которой по сей день остаются недостаточно изученными. Однако уже сейчас известно, что СРК обычно сопровождается хроническим стрессом, депрессией [1], изменениями в отношении состава кишечной микробиоты [2]. Полагают, что к сдвигам в составе микробиоты могут приводить стрессовые воздействия на организм, при этом все еще нет достаточного количества данных о том, каким образом психоэмоциональный и физический стресс опосредуют свои эффекты на уровне кишечника. В свою очередь терапия с использованием антидепрессантов и анксиолитиков во многих случаях достоверно повышает качество жизни больных [3]. Вышеперечисленные наблюдения указывают на необходимость исследования изменения состава молекулярных факторов на уровне кишечника, а также состава его микробиоты в условиях стресса, как в целях исследования фундаментальных механизмов развития СРК, так и в целях идентификации потенциальных фармакологических агентов и мишеней в борьбе с этим синдромом.

На сегодняшний день имеются данные о способности стресса модулировать экспрессию эндогенных антимикробных пептидов. Установлено, например, что стресс приводит к снижению экспрессии бета-дефенсина 3 эпителием пищевода мышей [4], тогда как уровень альфа-дефенсинов крыс в плазме в условиях стресса увеличивается [5]. Принимая во внимание большое разнообразие бета-дефенсинов, экспрессируемых эпителием кишечника, была выдвинута гипотеза о том, что хронический стресс влечет за собой изменение экспрессии данных антимикробных пептидов, что, в свою очередь, приводит к изменению состава кишечной микробиоты.

Таким образом, целью настоящего исследования стал анализ экспрессии гена бета-дефенсина-3 в тканях кишечника экспериментальных животных, подверженных хроническому эмоционально-физическому стрессу.

Экспериментальная часть

Исследование проводилось на взрослых крысах самцах породы Wistar массой 290–310 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария (согласно стандартам содержания лабораторных животных), со свободным доступом к пище и воде и с 12-часовым световым циклом. В качестве модели хронического эмоционального стресса была использована модель ежедневного принудительного плавания лабораторных животных в холодной воде [6] . В течение 11 дней, без перерывов, животных помещали в бассейн, наполненный водой с температурой 0–4 °С на 2 минуты. Процедуру повторяли каждый день строго в одно и то же время с целью исключения влияния циркадных ритмов на иммунную систему, поведение и гормональный фон экспериментальных животных. В качестве контроля, использовали крыс, не подвергавшихся никаким воздействиям. После окончания десятидневной процедуры стрессирования, на 12-й день, животных выводили из эксперимента путём декапитации, извлекали участки подвздошной кишки длиной около 2 см на расстоянии 5 см от илеоцекального соединения.

Из тканей кишечника выделили РНК (Gene Elute Mammalian total RNA mini preparation kit, Sigma-Aldrich), затем с помощью метода обратной транскрипции была синтезирована кДНК (RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Thermo Scientific), после чего методом ПЦР в реальном времени определили относительную степень экспрессии гена крысиного бета-дефенсина 3 при помощи готовой смеси реактивов БиоМастер Hs-qPCR (2x). Уровень экспрессии бета-дефенсина 3 оценивали относительно экспрессии гена домашнего хозяйства гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы.

В результате анализа полученных данных было установлено статистически достоверное повышение экспрессии гена бета-дефенсина 3 у животных подверженных экспериментальному стрессу по сравнению с контрольной группой интактных животных. Достоверность различий была установлена с использованием критерия Манна–Уитни (уровень статистической значимости $p<0,05$). Данные представлены на ящичной диаграмме (рис. 1).

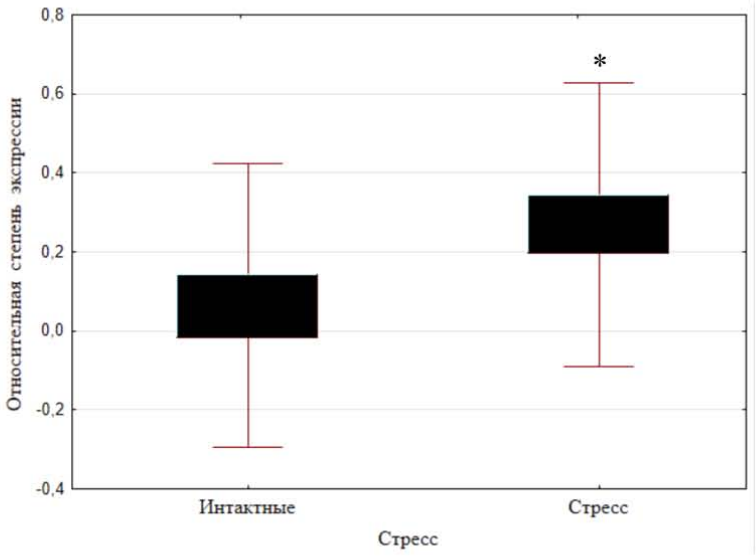


Рис. 1. Относительный уровень экспрессии гена крысиного бета-дефенсина-3 в тканях кишечника экспериментальных животных, не подвергавшихся стрессорному воздействию, а также после аппликации хронического стресса. *$p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными

Выводы

В результате экспериментальной работы было установлено достоверное повышение относительной экспрессии гена бета-дефенсина-3 в условиях хронического эмоционально-физического экспериментального стресса в тканях кишечника экспериментальных животных. Полученные данные позволяют предположить возможную роль молекулярных факторов врожденного иммунитета в изменении состава кишечной микробиоты, опосредованном стрессом. Последующие исследования экспрессии генов антимикробных пептидов кишечника и анализ состава кишечной микробиоты лабораторных животных могут позволить получить новые данные о патогенезе СРК и других патологий, ассоциированных со стрессом, что в свою очередь позволит сделать существенные шаги на пути развития новых направлений этиотропной и превентивной фармакотерапии соответствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh P, Agnihotri A, Pathak MK, Shirazi A, Tiwari RP, Sreenivas V, Sagar R, Makharia GK. Psychiatric, somatic and other functional gastrointestinal disorders in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center. J Neurogastroenterol Motil. 2012;18:324–331.

2. Bonfrate L, Tack J, Grattagliano I, Cuomo R, Portincasa P. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: current knowledge, perspectives and therapeutic options. Scand J Gastroenterol. 2013;48:995–1009.

3. Clouse RE, Lustman PJ. Antidepressants for irritable bowel syndrome. In: Camilleri M, Spiller RC, eds. Irritable Bowel Syndrome: Diagnosis and Treatment. London: WB Saunders, 2002:161–71.

4. Kawashima, Rie et al. Effects of Stress on Mouse β-Defensin-3 Expression in the Upper Digestive Mucosa, Yonsei Medical Journal 2014;55(2):387.

5. Алешина, Г.М. Иммуноферментное определение содержания дефенсинов нейтрофильных гранулоцитов в плазме крови крыс в условиях экспериментального стресса / Г.М. Алешина, И.А. Янкелевич // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16). – № 2-3. – С. 127-128.

6. Янкелевич, И.А. Влияние хронического эмоционально-физического стресса на показатели нейроэндокринной и иммунной систем / И.А. Янкелевич, Т.А. Филатенкова, М.В. Шустов // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 85-90.

SUMMARY

THE ROLE OF BET A-DEFENSINS IN THE FORMATION OF STRESS-MEDIATED INTESTINAL PATHOLOGIES

Berezhnoy A.V., PhD 2nd year student, Shustov M.V., 3rd year student
Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine»
12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study is devoted to an assesment of beta-defensin 3 gene expression in intestinal tissues of rats subjected to chronic experimental stress. A significant increase in beta-defensin 3 gene expression in response to chronic emotional and physical stress was found.

Keywords: *chronic stress, irritable bowel syndrome, gut microbiota, antimicrobial peptides, beta-defensin-3*.

REFERENCES

1. Singh P, Agnihotri A, Pathak MK, Shirazi A, Tiwari RP, Sreenivas V, Sagar R, Makharia GK. Psychiatric, somatic and other functional gastrointestinal disorders in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center. J Neurogastroenterol Motil. 2012;18:324–331.

2. Bonfrate L, Tack J, Grattagliano I, Cuomo R, Portincasa P. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: current knowledge, perspectives and therapeutic options. Scand J Gastroenterol. 2013;48:995–1009.

3. Clouse RE, Lustman PJ. Antidepressants for irritable bowel syndrome. In: Camilleri M, Spiller RC, eds. Irritable Bowel Syndrome: Diagnosis and Treatment. London: WB Saunders, 2002:161–71.

4. Kawashima, Rie et al. Effects of Stress on Mouse β-Defensin-3 Expression in the Upper Digestive Mucosa, Yonsei Medical Journal 2014;55(2):387.

5. Alyoshina, G.M. Immunofermentnoe opredelenie soderzhaniya defensinov neytrofilnyih granulotsitov v plazme krovi kryis v usloviyah eksperimentalnogo stressa / G.M. Aleshina, I.A. Yankelevich // Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. – 2013. – T. 7(16). – # 2-3. – S. 127-128 (in Russian).

6. Yankelevich, I.A. Vliyanie hronicheskogo emotsionalno-fizicheskogo stressa na pokazateli neyroendokrinnoy i immunnoy sistem / I.A. Yankelevich, T.A. Filatenkova, M.V. Shustov // Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. – 2019. – T. 19. – # 1. – S. 85-90 (in Russian).

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ

Болотина Ю.Д., студ. 4 курса
Руководитель**: Болотова В.Ц.,** канд.фарм.наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А

***E-mail*:** bolotina.yuliya@pharminnotech.com

Проведена оценка влияния нового соединения этилтиобензимидазола фумарата на поведение мышей самцов при однократном пероральном введении. Установлено, что этилтиобензимидазола фумарат обладает профилем нейротропной активности сопоставимой с таковой этилтиобензимидазола гидрохлорида в аналогичной дозе.

Ключевые слова: *этилтиобензимидазола фумарат, этилтиобензимидазола гидрохлорид, приподнятый крестообразный лабиринт, поведение мышей.*

В настоящее время, одними из перспективных химических соединений, способных повысить устойчивость организма к различным заболеваниям, являются замещенные бензимидазола. Недавние исследования, посвященные скринингу фармакологической активности различных соединений, несущих бензимидазол в своей структуре, выявили значительный терапевтический потенциал этих производных в центральной нервной системе [1] и доказаны их кардиопротективные свойства [2].

Экспериментальная часть

Исследования проводились на беспородных мышах-самцах массой 22-24 г, в соответствии с 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 (n = 10). Первая группа получала новое соединение этилтиобензимидазола фумарат (ЭТБИФ) в дозе 25 мг/кг, вторая группа получала референсный препарат из группы актопротекторов – этилтиобензимидазола гидрохлорид (ЭТБИГХ) в дозе 25 мг/кг. Животным контрольной группы вводили 0,9% натрия хлорид в эквиобъемных количествах. Введение лекарственных препаратов проводили за 45 минут до исследования внутрижелудочно с помощью зонда.

Исследования по оценке влияния производных бензимидазола на поведение мышей проводили в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ)». Данный тест предназначен для изучения поведения грызунов и позволяет оценить степень тревожности, возникающую в результате стресса, вызванного высотой и необычностью ситуации – помещением на открытое освещенное пространство. Время, проведенное животным в центральном и в боковых отсеках лабиринта, отражает уровень двигательной активности животного, а также характеризуют интенсивность обследования ими новой среды, и может использоваться для оценки стимулирующего или седативного эффекта веществ [3].

Установка «ПКЛ» для мышей (производство «НПК Открытая Наука», Россия) представляет собой лабиринт из 2-х перпендикулярных лучей длиной 30 см и шириной 5 см. Два луча – «закрытые» – т.е. имеют стенки и торец высотой 15 см. Лабиринт приподнят над полом на 30 см. В тесте ПКЛ животное помещали на центральную площадку между рукавами мордочкой к открытому рукаву и включали секундомер. Длительность эксперимента составляла 3 минуты. После тестирования животного установку протирали спиртовым раствором антисептика для маскировки запахов по рукавам лабиринта, а затем в неё помещалась следующая мышь. В течение эксперимента фиксировали время нахождения в открытом (ВНОР) и закрытом рукавах (ВНЗР), время нахождения на центральной площадке (ВНЦП), латентный период первого захода в открытый рукав (ЛППЗОР), количество заходов в открытый (КЗОР) и закрытый рукава (КЗЗР), количество стоек (КС), количество выглядываний из рукавов (КВР), дефекацию (Д) и уринацию (У). Оценивали эмоциональную лабильность (ЭЛ), которую рассчитывали ЭЛ=Д+У и ориентировочную активность (ОА), которую вычисляли ОА= КС+ КВР+КЗОР+КЗЗ [3]. Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 6.0 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%.

В ходе проведённого исследования в тесте ПКЛ было установлено, что при однократном пероральном введении ЭТБИГХ (доза 25 мг/кг) и ЭТБИФ (доза 25 мг/кг) у белых беспородных мышей наблюдается статистически не значимая тенденция к увеличению ВНЗР в обоих группах в 1,1 раза по сравнению с группой контрольных животных. ЭТБИФ (доза 25 мг/кг) не оказывал действия на ВНОР тогда, как ЭТБИГХ (доза 25 мг/кг) увеличивал данный показатель в 1,9 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой контроля. ЭТБИГХ (доза 25 мг/кг) и ЭТБИФ (доза 25 мг/кг) у белых беспородных мышей снижали ВНЦП в 1,97 раза ($p<0,05$) и 2,02 раза ($p<0,05$) соответственно; груминг в 2,5 раза ($p<0,05$) и в 2,14 раза ($p<0,05$) соответственно; ЭЛ – в 1,62 раза и 4,34 раза ($p<0,05$) соответственно по сравнению с животными контрольной группы.

Кроме того, в ходе проведённого исследования было установлено, что между группами ЭТБИГХ (доза 25 мг/кг) и ЭТБИФ (доза 25 мг/кг) статистически значимых различий по показателям: ВНЗР, ВНЦП, ЛППЗОР, груминг, ОА выявлено не было (табл.).

Таблица

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТБИФ НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ В ТЕСТЕ «ПРИПОДНЯТЫЙ КРЕСТООБРАЗНЫЙ ЛАБИРИНТ»

№ п/п	Показатель	Контроль	ЭТБИГХ 25 мг/кг	ЭТБИФ 25 мг/кг
		M±m	M±m	M±m
1	ВНЗР, сек	133,8±17,1	144,3±12,9	142,7±10,1
2	ВНОР, сек	29,7±14,7	57,3±17,7*	28,6±7,3
3	ВНЦП, сек	34,1±14,7	17,3±7,0*	16,9±3,4*
4	ЛППЗОР, сек	105,5±27,3	82,6±34,6	67,0±29,7*
5	Груминг, у.е.	1,5±0,5	0,6±0,2*	0,7±0,3*
6	ОА, у.е.	4,4±0,9	6,2±1,1	6,6±0,9*
7	ЭЛ, у.е.	1,3±0,3	0,8±0,4	0,3±0,2*

Примечание: * – достоверные отличия от контрольной группы ($p<0,05$)

Выводы

1. При однократном пероральном введении этилтиобензимидазола фумарат (доза 25 мг/кг) и этилтиобензимидазола гидрохлорид (доза 25 мг/кг) оказывают проанксиогенное действие на экспериментальных животных в тесте ПКЛ.

2. Нейротропная активность этилтиобензимидазола фумарата (25 мг/кг) сопоставима с таковой при приеме этилтиобензимидазола гидрохлорида (25 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Черетаев И. В., Коренюк И. И., Ноздрачев А. Д. Нейротропные, психоактивные и обезболивающие свойства бензимидазола и его производных: физиологические механизмы // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2017. – Т. 103. – №. 4. – С. 381-390.

2. Пашин Е.Н. Протективное действие бемитила и этомерзола в период реоксигенации после острой гипоксии. Фармация. 2012. №22 (141). Выпуск 20/3:141 – 146.

3. Walf A. A., Frye C. A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents // Nature protocols. – 2007. – V. 2. – №. 2. – P. 322-328.

SUMMARY

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AT SINGLE ADMINISTRATION ON THE BEHAVIOR OF MICE

Bolotina Yu.D., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Evaluation of the influence of a new compound ethylthiobenzimidazole fumarate on the behavior of a male mice at a single oral administration was carried. It has been established that ethylthiobenzimidazole fumarate has a neurotropic activity profile comparable to that of ethylthiobenzimidazole hydrochloride in a similar dose.

Keywords: *benzimidazole derivatives, ethylthiobenzimidazole fuhmarate, ethylthiobenzimidazole hedrochloride, elevted plus maze, behavior of mice.*

REFERENCES

1. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Nozdrachev A. D. Nejrotropny`e, psixoaktivny`e i obezbolivayushhie svojstva benzimidazola i ego proizvodny`x: fiziologicheskie mexanizmy` //Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. IM Sechenova. – 2017. – T. 103. – №. 4. – S. 381-390 (in Russian).

2. Pashin E.N. Protektivnoe deĭstvie bemitila i e`tomerzola v period reoksigenacii posle ostroĭ gipoksii. Farmaciya. 2012. №22 (141). Vy`pusk 20/3:141 – 141 (in Russian).

3. Walf A. A., Frye C. A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents // Nature protocols. – 2007. – V. 2. – №. 2. – P. 322-328.

МОДЕЛЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ И ТЕТРАХЛОРМЕТАНА

Бунят А.В., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Суханов Д.С.**, докт. мед. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: anna.tkacheva@pharminnotech.com

Разработана модель неалкогольной жировой болезни путем комбинации модели высококалорийной диеты (западная диета) и введения тетрахлорметана (CCl4) инъекционно у лабораторных животных (мыши).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, мыши, высококалорийная диета, западная диета, тетрахлорметан.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по всему миру составляет около 25% и продолжает расти из-за повышения доли ожирения и других и метаболических заболеваний. Число пациентов с быстрой прогрессией до более тяжелых стадий заболевания неуклонно растет и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является вторым наиболее распространённым показанием для трансплантации печени [1]. Учитывая отсутствие единой схемы фармакотерапии данного заболевания, исследования в этой области, в том числе доклинические, являются крайне актуальными. Не смотря на множество описанных моделей НАЖБП на животных, единая модель, повторяющая все особенности данного заболевания, у человека всё еще отсутствует. В нашей работе, для более быстрого развития НАЖБП, мы использовали комбинацию модели Западной Диеты и введения мембранотропного яда – тетрахлорметана.

Экспериментальная часть

Работа проведена на 50 инбредных мышах-самцах линии C57Bl/6, массой тела 20-25 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Методом рандомизации животных разделили на 2 группы (по 25 мышей в каждой): 1-я группа – интактные животные, 2-я группа – модель НАЖБП. Исследование проведено в соответствии с Международными стандартами по работе с лабораторными животными и согласованы биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Моделирование НАЖБП проводили путем использования западной диеты и инъекционного введения тетрахлорметана (CCl_4). Диета включала добавление 21,1% говяжьего жира топленого, 41% d-фруктозы и 1,25% холестерина к стандартному корму, а также 42 г/л d-фруктозы в питьевую воду. CCl_4 вводился один раз в неделю внутрибрюшинно в дозе 0,32мг/г массы тела, предварительно растворенный в миндальном масле. Интактные животные получали стандартный корм и питьевую воду без добавок. Длительность экспериментального исследования составила 18 недель и включала две контрольные точки (9-я и 18-я неделя) с выведением части животных (по 5 штук) для оценки гистологических изменений печени в динамике [2].

В ходе экспериментальной работы оценивали летальность и динамику массы тела животных. В контрольных точках эксперимента, перед выведением животных, на следующие сутки после прекращения диетических мероприятий, осуществляли сбор крови из ретроорбитального синуса в пробирки с активатором свертывания крови. После 30-ти минутного отстаивания кровь центрифугировали в течение 5-ти минут на 1000 об./мин, затем в течение 15-ти минут на 3000 об./мин. Отделенную сыворотку изучали на биохимической анализаторе Stat Fax 1904+ («Awareness Technology», США) и Эрба Лахема («Erba Lachema», Чехия). Определяли активность печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)), концентрацию общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ).

Выводили животных методом декапитации после предварительной наркотизации. Печень помещали в 10% раствор формалина с последующим приготовлением срезов и их окраской гематоксилином и эозином и по Ван Гизону (для уточнения визуальной картины фиброзных изменений). Оценивали следующие при-

знаки: выраженность некроза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии (0– отсутствие признака, 1 – слабо выраженный, 2 –умеренно выраженный, 3 – выраженный признак). Оценку фиброза проводили по шкале METAVIR (F0–F4).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «GraphPad Prizm 7». Осуществляли проверку на нормальность распределения количественных признаков при малом числе наблюдений с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, оценивали значимость различий при нормальном распределении количественных признаков с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых выборок), а при распределении, не удовлетворяющем критериям нормальности распределении – с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Статистическую значимость изменений показателей в динамике у животных одной и той же группы оценивали, применяя критерий Вилкоксона для связанных выборок. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрического критерия Фишера. Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде: средняя арифметическая (M) ± стандартная ошибка среднего (m). Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p<0,05$.

Показатель общей смертности животных контрольной группы (включая выводимых в контрольных точках) к концу эксперимента составил 88%. В интактной группе смертность (кроме выводимых) отсутствовала (рис. 1).

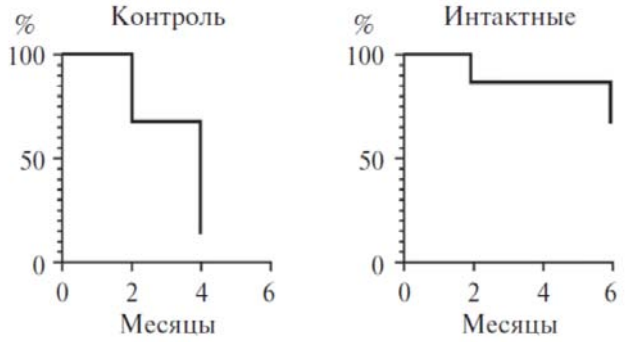


Рис. 1. Выживаемость лабораторных животных (по Каплану-Мейеру)

Масса экспериментальных животных на протяжении исследования статистически не изменялась ни в одной группе.

Активность почечных трансаминаз в группе контроля к первой контрольной точке эксперимента (9 неделя) возросла и превышала таковую интактной группы в 6,2 (АЛТ) и в 3,9 (АСТ) раз ($p<0,05$). На второй точке исследования активность АЛТ и АСТ контрольной группы животных достоверно снизилась по сравнению с 9-й неделей (табл.1).

Таблица 1

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Группа/показатель	Интактная		Контроль	
	9 неделя	18 неделя	9 неделя	18 неделя
АЛТ (МЕ/л)	51±0,1	56,8±9,8	315±29,7*	97,2±0,6**
АСТ (МЕ/л)	95,2±0,2	124±15,7	375,4±7,9*	158,7±8,2**
ТГ (ммоль/л)	1±0,2	1,1±,02	0,51±0,2	0,8±0,1
ОХ (ммоль/л)	0,87±0,6	1,06±0,1	0,75±0,1	3,32±0,3*,**

Примечание: * – статистически достоверные отличия по сравнению с интактной группой ($p<0,05$);
** – по сравнению с 9 неделей внутри группы.

К моменту окончания исследования уровень ОХ контрольных животных достоверно возрос и превышал аналогичный у интактных животных в 3,1 раза ($p<0,05$). В интактной группе достоверных изменений в биохимических показателях на протяжении исследования не отмечалось.

При оценке данных гистологического исследования печени во всех точках у 100% животных контрольной группы выявлено наличие некроза гепатоцитов (1–2балла) и наличие участков жировой дистрофии (от 5-15% гепатоцитов). Также, отмечено появление баллонной дистрофии с выраженностью 1–3 балла. При этом в интактной группе указанных гистологических признаков не регистрировалось. Фиброзные изменения паренхимы печени определялись в контрольной группе (степень F1-F2) к концу 18 недели эксперимента.

Вывод

Разработана модель неалкогольной жировой болезни путем комбинации модели высококалорийной диеты (западная диета) и введения тетрахлорметана инъекционно у лабораторных животных (мыши).

ЛИТЕРАТУРА

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology, 2016; 64 (6): 1388–1402.

2. Castro R.E., Diehl A.M. Towards a definite mouse model of NAFLD. Journal of Hepatology, 2018; 69: 272–274.

SUMMARY

A MODEL OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH APPLICATION OF HYPERCALORIUM DIET AND TETRACHLOROMETHANE

Bunyat A.V., 3rd year PhD student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A model of non-alcoholic fatty disease was developed by combining a high-calorie diet model (Western diet) and injecting carbon tetrachloride (CCl_4) in laboratory animals (mice).

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease, mice, high-calorie diet, western diet, carbon tetrachloride.*

REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology, 2016; 64 (6): 1388–1402.

2. Castro R.E., Diehl A.M. Towards a definite mouse model of NAFLD. Journal of Hepatology, 2018; 69: 272–274.

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ И ГИПОДИНАМИИ

Бунят А.В., асп. 3 года обучения, Закирова Э.М., студ. 4 курса
Руководители: **Оковитый С.В.,** докт. мед. наук, проф., **Спасенкова О.М.,** канд. мед. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** zakirova.ehlvira@pharminnotech.com

Исследовано содержание холестерина и триацилглицеридов (ТАГ) в сыворотке крови крыс в норме и при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в динамике массы тела. Изучено влияние ингиби-

тора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) эмпаглифлозина в группе животных с высококолорийной диетой и гиподинамией на массу тела, концентрацию холестерина и ТАГ в сыворотке крови экспериментальных животных.

Ключевые слова: *эмпаглифлазин, неалкогольная жировая болезнь печени, триглицериды, холестерин, масса тела.*

Отличительной чертой SGLT-2 является их способность снижать массу тела. Считается, что ингибирование котранспортеров SGLT-2 приводит к потере 60-80 г/сут глюкозы с мочой, в результате чего создается отрицательный энергетический баланс за счет ежедневной потери 240-320 ккал [1].

Экспериментальная часть

Эксперимент проводили на беспородных белых крысах-самцах одного веса и возраста, после 14-дневного карантина. Все животные были разделены на 2 группы. Группа №1 (интактные) включала 10 особей, содержащихся в стандартных условиях на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Группа №2 (опытная) включала 50 особей, содержащихся в условиях гиподинамии на гиперкалорийной диете.

Длительность исследования составила 12 месяцев. Моделирование ожирения проводили в течение 6 месяцев, после чего группа № 2 была разделена на две подгруппы: животные группы 2а получали эмпаглифлозин per os в дозе 1 мг/кг, а животным группы 2б давали эквиобъемное количество воды очищенной (плацебо). Введение препарата продолжалось в течение 6 месяцев. В ходе исследования проводилась оценка массы тела. В качестве исследуемого материала выступала сыворотка крови и печеночная ткань лабораторных животных. В связи с нормальным распределением данных статистическая обработка проводилась методом дисперсионного анализа (ANOVA), статистически достоверными признавались различия при $p<0,05$.

В каждой из 3 вышеописанных групп проводили оценку количественного содержания триацилглицеридов и холестерина. В качестве исследуемого материала выступала сыворотка крови лабораторных животных. Для анализа были использованы экспресс-методы с применением наборов НПФ «АБРИС+». Принцип количественного определения холестерина в исследуемых пробах представляет собой колориметрический метод. Холинэстераза гидролизует эфиры холестерина, образующийся холестерин под действием холестеринооксидазы окисляется с образованием перекиси водорода, образующая в реакции с 4-аминофеназоном в присутствие фенола хинонимин. Интенсивность окраски конечного продукта прямо пропорциональна концентрации холестерина. Для количественного определения ТАГ использовали также колориметрический метод, который включал в себя последовательное ферментативное превращение ТАГ под действием липазы, глицеролкиназы, глицерофосфатоксидазы до пероксида водорода. Образующаяся перекись водорода, как и в случае количественного определения холестерина, вступала в реакцию с 4-аминофеназоном в присутствие фенола с выделением окрашенного продукта хинонимина.

В ходе эксперимента установлено, что пребывание крыс в условиях гиподинамии в сочетании с гиперкалорийной диетой сопровождалось повышением их массы тела (430±5,6) в 1,3 раза в сравнении с интактной группой (335±23,4) ($p <0,05$), а фармакотерапия эмпаглифлозином не оказывала влияния на данный показатель. Содержание биохимических показателей липидного обмена представлено в таблице.

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА И ТАГ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Группа крыс	Содержание холестерина, ммоль/л	Содержание ТАГ, ммоль/л
1. Интактные крысы (стандартный корм)	2,26±0,13	1,05±0,12
2. Контроль, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (высококалорийная диета + гиподинамия)	3,16±0,15*	3,00±0,49*
3. Высококалорийная диета +гиподинамия+ лекарственный препарат эмпаглифлозин	1,89±0,52*	2,91±0,08

*$P < 0,05$

Анализ полученных данных показывает, что при жировой дистрофии печени уровень холестерина и ТАГ сыворотки крови по сравнению с интактной группой животных увеличивается в 1,4 и 2,8 раза соответственно. В ходе лечения эмпаглифлозином данные показатели изменялись неоднозначно. Уровень холестерина снижался по сравнению с группой контрольных животных в 1,67 раза, а концентрация ТАГ практически не изменялась.

Выводы

1. Гиперкалорийная диета в сочетании с гиподинамией приводят к увеличению массы тела животных ($p<0,05$). Эмпаглифлозин не оказал статистически значимого влияния на динамику массы тела исследуемых животных.

2. Препарат эмпаглифлозин снижает концентрацию холестерина в сыворотке крови животных на фоне высокалорийной диеты и гиподинамии в 1,67 раза, приводя этот показатель к норме.

3. Содержание триацилглицеридов в сыворотке крови экспериментальных животных под действием эмпаглифлозина достоверно не изменяется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey CI. The challenge of managineng coexistent type 2 diabetes obersity. BMJ, 2011, 342: d1996.

SUMMARY

INFLUENCE OF EMPAGLIFLOSIN ON DYNAMICS OF BODY WEIGHT AND SOME INDICATORS OF LIPID METABOLISM IN RATS UNDER CONDITIONS OF HYPERCALORIUM DIET AND HYPODYNAMIA

Bunyat A.V., asp. 3 years of study, Zakirova E.M., student. 4 courses
St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical University;
14, Prof.Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The content of cholesterol and triacylglycerides (TAG) in rat blood serum was studied under normal conditions and with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the dynamics of body weight. The effect of type 2 sodium glucose cotransporter inhibitor (SGLT-2) empagliflozin in a group of animals with a high-calorie diet and physical inactivity on body weight, serum cholesterol and TAG concentration in experimental animals was studied.

Keywords: *empagliflazin, non-alcoholic fatty liver disease, triglycerides, cholesterol, body weight.*

REFERENCES

1. Bailey CI. The challenge of managineng coexistent type 2 diabetes obersity. BMJ, 2011, 342: d1996.

ИМПЕДАНСОМЕТРИЯ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ТВЕРДОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ АЛИМЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ

Демакова Н.В., студ. 4 курса, Петина Д.В., студ. 3 курса, Краснова М.В., аспирант 2 года обучения
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.,** к.б.н., доцент каф. фармакологии и клинической фармакологии, начальник центра экспериментальной фармакологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф.Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** demakova.natalya@pharminnotech.com

Проведено экспериментальное моделирование алиментарного ожирения у лабораторных животных со сравнительной оценкой прироста массы тела, определение с помощью биоимпедансометрической спектроскопии таких показателей, как: общее содержание воды в организме, объем внутри- и межклеточной жидкости, масса тела без жира, масса жира, индекс массы тела

Ключевые слова*: алиментарное ожирение, биоимпедансометрическая спектроскопия, ИМТ.*

Ожирение – патологическое состояние хронического характера, характеризующееся избыточными жировыми отложениями в подкожной клетчатке, органах и тканях и прогрессирующее при естественном течении. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 миллионов страдали ожирением. В России по данным на конец 2016 г. зарегистрировано 23,5 млн. лиц с ожирением [1]. Именно поэтому данная патология и ассоциированные с ней метаболические нарушения являются актуальной проблемой медицины на сегодняшний день. При исследовании алиментарного ожирения необходимо точное измерение композиционного состава тела. Несмотря на то, что количественный магнитный резонанс и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия были признаны эффективными для определения композиционного состава, проведение их требуют большого и дорогостоящего оборудования. Биоимпедансометрический анализ (БИА) позволяет измерить общее количество воды в организме, массу тела без жира и массу жира, при этом имеет небольшую стоимость относительно других методов анализа, достаточно прост и не требует инвазивного вмешательства. Биоимпедансометрическая спектроскопия (БИС) основана на пропускании переменного электрического тока с разной частотой сквозь тело для определения импеданса, который пропорционален длине, обратно пропорционален поперечному сечению тела, а также напрямую связан со строением материала, через который проходит ток. Вычисление доли вне- и внутриклеточной жидкости, массы тела без жира и массы жира обусловлено принятием формы тела в качестве цилиндра, заданием диапазона частот (4 – 1000 кГц) в зависимости от веса животного и коэффициентов сопротивления, определенных для животных каждого вида. Вычисленная фракция воды позволяет оценить композиционный состав тела, так как низкочастотный ток проходит преимущественно вокруг и между мембран клеток, а высокочастотный – вокруг и сквозь них. Подсчет массы жира и безжировой массы основан на разнице водного состава мышечной массы и жировой ткани.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности БИС для определения твердой конечной точки на экспериментальной модели алиментарного ожирения. Задачей данной работы стало проведение импедансометрии у животных с моделью алиментарного ожирения и последующий анализ полученных данных.

Экспериментальная часть

Для моделирования алиментарного ожирения была использована гиперкалорийная высокожировая диета с избытком легкоусвояемых углеводов, которая воссоздавалась путем добавления к стандартному корму (63%) топленого свиного жира (19%), сахарозы (10%) и изолированного соевого белка (8%) [2]. Такая диета оказывает влияние на жировой и углеводный обмены животных, способствуя развитию у них в т.ч. стеатоза печени. В качестве тест-системы были использованы крысы-самцы линии Brown Norway начальной массой 217,14 ± 5,76 г (M ± SED).

Животные были рандомизированы на две экспериментальные группы: 1 группа – контрольная, получавшая стандартный корм (N=10); 2 группа – крысы, получавшие гиперкалорийный корм (N=17).

Перед началом гиперкалорийной диеты и через 3 месяца от начала во время диеты было проанализировано изменение массы тела животных, на третий месяц также была проведена БИС с определением общего содержания воды в организме (TBW, %), объема внутри- и межклеточной жидкости (ECF, %; ICF, %), массы тела без жира (FFM, %), массы жира (FM, %) и индекса массы тела (BMI) с помощью спектроскопического импедансометра (ImpediVet BIS1, США). Прибор имеет 4 электрода, оснащенных иглами для введения в области носа, между ушей, в основание хвоста и копчиковой зоны. Выполнялись три последовательных измерения с интервалом в 3 секунды при заданных параметрах: пропорция тела (отношение длины к обхвату) 1,0; плотность тела 1,05 г/см3; константа гидратации 0,732; коэффициенты сопротивления ρi = 325; ρe = 752.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программы «GraphPad Prism 8» с использованием непараметрического статистического критерия Манна–Уитни.

Результаты

Результаты исследования представлены в таблице. Прирост массы тела на обычном корме составил 26,73%, на гиперкалорийном – 56,68% в течение 3 месяцев. Таким образом, крысы, получавшие гиперка-

лорийную диету, весили на 23,64 % больше, чем животные на стандартном корме. При этом содержание жировой ткани в организмах животных обеих групп отличалось более, чем в 2 раза, а более низкий процент общей воды в теле ожиревших крыс свидетельствовал о более быстрых процессах старения в данной группе.

Таблица 1

ДАННЫЕ ИМПЕДАНСОМЕТРИИ ПОСЛЕ 3 МЕСЯЦЕВ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ

Показатель	Стандартный корм (N=10)	Жирный корм (N=17)
Масса тела, г	275.30 ± 15,13	339.90 ± 13,94 (P=0.0159)
TBW, %	61.32 ± 2,45	49.58 ± 1,28 (P=0.0004)
ECF, %	46.10 ± 0,83	49.04 ±0,63 (P=0.0283)
ICF, %	53.90 ± 0,81	50.96 ± 0,71 (P=0.0283)
FFM, %	84.02 ± 3,25	64.68 ± 4,02 (P=0.0003)
FM, %	15.98 ± 3,25	35.32 ± 1,75 (P=0.0003)
BMI	8.63 ± 0,34	10.08 ± 0.27 (P=0.0039)

Выводы

Метод импедансометрии показал себя информативным и отвечающим целям и задачам, преследуемым исследователем при моделировании алиментарного ожирения и представляет собой превосходную альтернативу гравиметрии, будучи воспроизводимым в динамике и менее трудозатратным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А.*, Яшков Ю.И., Неймарк А.Е. и соавт. Лечение морбидного ожирения у взрослых. // Ожирение и метаболизм. 2018.15 (1), 53-70.

2. Xu X, Lu L, Dong Q et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and periodontal disease and atherosclerosis // Lipids Health Dis. – 2015 Dec. – 3; 14:158.

SUMMARY

IMPEDANSOMETRY AS AN ESTIMATING METHOD OF ENDPOINT IN EXPERIMENTAL MODELING OF ALIMENTARY IMPAIRMENTS

Demakova N.V.[1], 4th year student, Petina D.V.[1], 3rd year student,
Krasnova M.V.[1], 2nd year postgraduate student
[1]Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popova St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation

Modeling the experimental alimentary obesity in laboratory animals with comparative assessment of body weight gain, measuring total body water (TBW), extracellular fluid (ECF), intracellular fluid (ICF), fat-free mass (FFM), fat mass (FM), body mass index (BMI) using bioimpedance spectroscopy is carried out.

Keywords: *alimentary obesity, bioimpedance spectroscopy, BMI.*

REFERENCES

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakov M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A.*, Yashkov Y.I., Neimark A.E. и соавт. The treatment of morbid obesity. // Obesity and methabolism. 2018.15 (1), 53-70.

2. Xu X, Lu L, Dong Q et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and periodontal disease and atherosclerosis // Lipids Health Dis. – 2015 Dec. – 3; 14:158.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ СЛОЖНОКОМПОНЕНТНЫХ ПРОДУКТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Кравченко Р.В., магистрант
Руководитель: **Ржеусский С.Э.**, канд. фарм. наук
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
210009, Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Республика Беларусь

E-mail: xolelo2014@gmail.com

Проанализирована антимикробная и местная противовоспалительная активность опытных 5% гелей на основе водных экстрактов воска, прополиса и живицы.

Ключевые слова: *антимикробная активность, сложнокомпонентный продукт природного происхождения, противовоспалительная активность.*

За последнее десятилетие в мире увеличилась заболеваемость грибковыми инфекциями, в том числе кандидозом слизистой оболочки полости рта. По данным ВОЗ, до 20% населения мира хотя бы раз перенесли различные формы кандидоза. Число пациентов с кандидозом только растет, не смотря на достижения медицины и фармацевтики. Зачастую это заболевание сопровождается воспалительными реакциями, что ещё больше ухудшает качество жизни пациентов [1,2,3].

Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись опытные 5% гели на основе водных экстрактов воска, живицы и прополиса, в качестве гелеобразователя использовали гидроксипропилметилцеллюлозу.

Определение антимикробной активности проводили методом диффузии в агар [4,5]. Противовоспалительную активность изучали на белых мышах массой 18-20 г по методике [4,5]. Животные содержались согласно правил GLP в стандартных условиях вивария на обычном рационе со свободным доступом к воде. В работе придерживались требований Директивы Совета Европейского Союза по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [6]. Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel.

Результаты изучения зоны задержки ростов микроорганизмов 5% гелей воска, живицы и прополиса представлены в таблице 1

Таблица 1

ЗОНЫ ЗАДЕРЖКИ РОСТА МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОПЫТНЫХ 5% ГЕЛЕЙ ВОСКА, ЖИВИЦЫ И ПРОПОЛИСА, ММ

Исследуемый гель	Диаметры зон задержки роста (диаметр цилиндра = 10 мм); n=3		
	S. aureus	P.aeruginosa	Candida a.
Воск	0,0	12,0±2,3	0,0
Живица	18,7±1,5	15,7±0,6	14,3±2,1
Прополис	0,0	11,3±0,6	11,3±0,6

Наибольшей антимикробной активность обладает опытный гель на основе водного экстракта живицы, он обладает действием как на S. Aureus и P. Aeruginosa, так и на грибы рода Candida. Установлено, что опытный гель на основе водного экстракта прополиса обладает незначительной активностью в отношении к P.aeruginosa и грибам рода Candida. Отмечено отсутствие антимикробной активности опытного 5% геля на основе водного экстракта воска по отношению к S. Aureus и грибам рода Candida.

Результаты изучения местной противовоспалительной активности опытных 5% гелей воска, живицы и прополиса представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

МЕСТНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ОПЫТНЫХ 5% ГЕЛЕЙ ВОСКА, ЖИВИЦЫ И ПРОПОЛИСА

Исследуемая группа	Местная противовоспалительная активность, %
Основа	44,4
Воск	10,0
Живица	41,6
Прополис	75,9

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОПЫТНЫХ ГЕЛЕЙ (КРИТЕРИЙ СТЬЮДЕНТА)

	Основа	Гель воска 5%	Гель живицы 5%	Гель прополиса 5%
Интактные животные	0,02813	0,6572	0,0454	0,0009
Основа		0,0273	0,8562	0,0291
Гель воска 5%			0,0532	0,00038
Гель живицы 5%				0,0327
Гель прополиса 5%				

Установлено, что противовоспалительная активность опытных гелей на основе водных экстрактов воска и живицы статистически не отличается от данных контрольной группы. Доказано, что гель прополиса обладает существенной противовоспалительной активностью.

Выводы

Определено, что опытный гель живицы обладают значительной антимикробной активностью против грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов и грибов рода Candida. Установлено наличие существенной противовоспалительной активности у опытного 5% геля прополиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейсгейм, Л.Д. Комплексное лечение кандидоза полости рта / Л.Д. Вейсгейм, С.М. Дубачева, Л.М. Гаврикова // International journal of applied and Fundamental Research. – 2014. – №2. – С. 48-51.

2. Луницына Ю.В., Токмакова С.И. Кандидоз слизистой оболочки полости рта – актуальная проблема стоматологии XXI века //Проблемы стоматологии. – 2012. – №2. – С. 30-33.

3. Мкртчян, З.Г. Дисбактериоз полости рта / З.Г. Мкртчян, Л.А. Шариманян, А.А. Арутюнян // Вестник стом. и чел-лиц. хирургии. – 2012. – Т. 9., вып. 2-3. – С. 31-36.

4. Ржеусский, С.Э. Сравнительная оценка активности мягких лекарственных средств ранозаживляющего действия, представленных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь / С.Э. Ржеусский // Вестник фармации. – 2019. – №1. – С. 80-84.

5. Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств / Багаева В.В. и др. // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т.2, №3. – С. 35-42.

6. ТКП 125-2008 (02040). Надлежащая лабораторная практика – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 34 с.

SUMMARY

RESEARC OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF DENTAL GELS BASED ON NATURAL COMPLEX COMPONENT PRODUCTS

Krauchanka R.V., graduate student
Vitebsk state medical University
27, Frunze, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

The combined effect of complex components of natural origin and antiseptics is analyzed.

Keywords: *antimicrobial activity, a complex product of natural origin, anti-inflammatory activity.*

REFERENCES

1. Weisheim, L.D. Comprehensive treatment of candidiasis of the oral cavity / L.D. Weisheim, S.M. Dubacheva, L.M. Gavrikova // International journal of applied and Fundamental Research. – 2014. – No. 2. – S. 48-51.

2. Lunitsyna Yu.V., Tokmakova S.I. Candidiasis of the oral mucosa is an urgent problem of 21st century dentistry // Problems of Dentistry. -2012.- No. 2. – p. 30-33.

3. Mkrtchyan, Z.G. Dysbacteriosis of the oral cavity / Z.G. Mkrtchyan, L.A. Sharimanyan, A.A. Harutyunyan // Bulletin of the stom. and people. surgery. – 2012. – T. 9., issue. 2-3. – S. 31-36.

4. Rzheusky, S.E. Comparative evaluation of the activity of soft wound healing medicines presented on the pharmaceutical market of the Republic of Belarus / S.E. Rzheusky // Bulletin of pharmacy. – 2019. – No. 1. – S. 80-84.

5. The study of the effectiveness and safety of the use of antimicrobial agents / Bagaeva V.V. and others // Research and practice in medicine. – 2015. – T.2, No. 3. – S. 35-42.

6. TKP 125-2008 (02040). Good Laboratory Practice – Minsk: M-health Resp. Belarus, 2008 .– 34 p.

ВЛИЯНИЕ SGLT2 – ИНГИБИТОРА ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

Краснова М.В., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Оковитый С.В.,** д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: marina.krasnova@pharminnotech.com

Изучена противоаритмическая активность ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина на модели, вызванной хлоридом кальция, у мышей линии C57BL. Установлено, что предварительное введение эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг в течение четырех периодов полувыведение препарата эффективно предотвращало $CaCl_2$ индуцированную желудочковую аритмию и смерть.

Ключевые слова: *эмпаглифлозин, желудочковые аритмии, нарушение ритма.*

Введение

Подробный анализ исследования EMPA-REG OUTCOME [1] показывает, что достигнутое снижение сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с сахарным диабетом второго типа, получавших лечение эмпаглифозином, не может быть объяснено только снижением риска декомпенсации сердечной недостаточности. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при использовании эмпаглифлозина, вероятно, связано с его способностью предотвращать развитие тяжелых, угрожающих жизни аритмий [2,3]. Следует также отметить, что другие ингибиторы SGLT2 с аналогичным защитным профилем не оказывали влияния на сердечно-сосудистую смертность.

Целью экспериментального исследования было проверить гипотезу о том, что эмпаглифлозин может снизить смертность от желудочковых аритмий, вызванных хлоридом кальция, как одного из важных компонентов сердечно-сосудистой смертности.

Экспериментальная часть

Воспроизведение экспериментальной модели желудочковой аритмии было проведено на мышах линии C57BL. Нарушения ритма моделировали болюсной инъекцией 10% раствора $CaCl_2$ в хвостовую вену (*v.*

cava caudalis) (доза 300 мг/кг). Экспериментальные животные (N=30) были разделены на 3 равные группы. 10 мышей контрольной группы не получали никакого лечения, 10 мышей первой исследуемой группы получали эмпаглифозин в дозе 1 мг/кг на протяжении четырех периодов полувыведение препарата до моделирования аритмии, 10 мышей второй исследуемой группы получали эмпаглифозин в дозе 10 мг/кг в том же режиме.

Электрокардиограммы были записаны и обработаны с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «*Поли-спектр-8/В*» (Нейрософт, Россия) в стандартных отведениях (I, II, III).

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программы «GraphPad Prism 8» с использованием точного теста Фишера.

Результаты

Все животные контрольной группы умерли от желудочковой аритмии (желудочковой фибрилляции) (рис. 1). В первой исследуемой группе только у 5 из 10 животных были спровоцированы нарушения ритма, выживаемость составила 90% (9 из 10 мышей). Во второй исследуемой группе желудочковая аритмия была спровоцирована у всех 10 животных при выживаемость 50% (5 из 10 мышей).

В первой группе частота провокации аритмии (5:10 против 10:10, $p < 0,03$) и смертность мышей (1:10 против 10:10, $p < 0,0001$) была значительно ниже, чем в контрольной группе. Подобная тенденция смертности наблюдалась и для второй исследовательской группы в сравнении с контролем (5:10 против 10:10, $p < 0,03$), но в частоте провокаций аритмий не наблюдалось различия с контролем ($p > 0,05$).

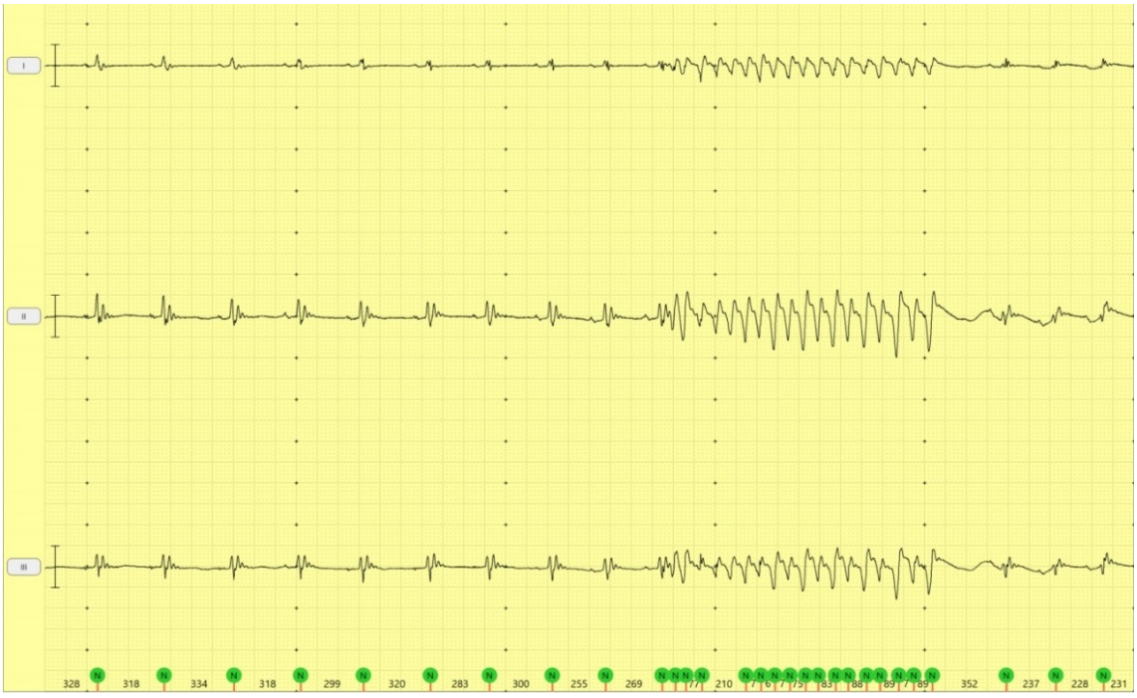


Рис. 1. Репрезентативное изображение желудочковой аритмии (фибриляции) у животного контрольной группы

Вывод

Таким образом, введение эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг мышам эффективно предотвращало $CaCl_2$ индуцированную желудочковую аритмию и смерть. Но эффект, вероятно, является обратно зависимым от дозы препарата. Потенциальное антиаритмическое действие эмпаглифозина и других ингибиторов SGLT2 требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Silvio E. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373(22): 2117–2128.

2. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. Kidney International. 2016;89(3):524-526.

3. Scheen AJ. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. Diabetes & Metabolism. 2016;42(2):71-76.

SUMMARY

EFFECT OF INHIBITOR SGLT2 EMPAGLIFLOZIN ON PREVENT OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

Krasnova M.V., 2st year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Antiarrhythmic activity of the iSGLT2 empagliflozin was studied in an experimental model of arrythmia caused by calcium chloride in C57BL mice. It was established that previous administration of empagliflozin at a dose 1 mg/kg for four half-life periods of the medicine effectively prevented $CaCl_2$ induced ventricular arrhythmia and death.

Keywords: *empagliflozin, ventricular arrhythmias, dysrhythmia*.

REFERENCES

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Silvio E. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373(22): 2117–2128.

2. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. Kidney International. 2016;89(3):524-526.

3. Scheen AJ. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. Diabetes & Metabolism. 2016;42(2):71-76.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ДИОСКОРЕИ ДЕЛЬТОВИДНОЙ И ЯКОРЦЕВ СТЕЛЮЩИХСЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Крылова А.И., студ. 5 курса, Краснова М.В., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.,** к.б.н., начальник центра экспериментальной фармакологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: aleksandra.krylova@pharminnotech.com

Изучено влияние штаммов культивируемых клеток растения диоскореи дельтовидной *(Dioscorea deltoidea Wall)* и растения якорцы стелющиеся *(Tribulus terrestris L.)*, как продуцентов стероидных гликозидов, на изменение уровня глюкозы капиллярной крови при экспериментальной гипергликемии, вызванной перитонеальным введением адреналина гидрохлорида. В качестве препарата сравнения выбран метформин вследствие отнесения его к средствам первого выбора при лечении сахарного диабета (СД) 2 типа.

Ключевые слова: *экспериментальная модель, сахарный диабет, гипергликемия, адреналина гидрохлорид, метформин, диоскорея дельтовидная, якорцы стелющиеся.*

В настоящее время наблюдается неуклонное увеличение частоты заболеваний, в основе которых лежат ассоциированные нарушения углеводного и жирового обменов (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ожирение, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени). В Российской Федерации отмечается рост распространенности СД. На конец 2018 года СД выявлен у 3,1% населения страны, из них 92% – СД 2 типа, 6% – СД 1 типа, 2% – другие виды СД. Одним из основных критериев для диагностики СД является концентрация глюкозы в цельной капиллярной крови натощак. Диагноз СД ставится при уровне глюкозы ≥ 6,1 ммоль/л. Одним из препаратов для лечения СД 2 типа является метформин. Препарат вызывает снижение продукции глюкозы печенью, инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани.

Тактика лечения стратифицируется в зависимости от уровня метаболического контроля и включает в себя либо монотерапию метформином, либо его комбинации с другими препаратами [1].

Несмотря на имеющиеся в клинической практике препараты для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена, имеется высокая потребность в появлении новых эффективных лекарственных средств, которые позволили бы расширить действующий арсенал препаратов с данным видом терапевтического действия. Среди традиционных источников получения биологически активных веществ – химического синтеза, биотехнологического синтеза и создания препаратов на основе растительного сырья, последнее направление в силу колоссального многообразия активных соединений, входящих в состав лекарственных растений, представляет большой интерес. Использование растительного сырья имеет ряд ограничений: сезонность сбора, сложность выращивания, большая вариабельность по химическому составу, ограниченное количество экземпляров в природе и обработка пестицидами и гербицидами при выращивании на плантациях. Решением этих проблем может стать биотехнологический способ получения клеток отдельно от растения. Биомасса, полученная в стерильных барботажных реакторах, отличается постоянным составом целевых биологически активных веществ (БАВ) и отсутствием поллютантов. Для исследования выбраны суспензионные культуры клеток продуцентов стероидных гликозидов: диоскореи дельтовидной (Dioscorea deltoidea Wall) и якорцев стелющихся (Tribulus terrestris L.). Клетки используемых растений накапливают гликозиды фуростанолового ряда: диоскореи дельтовидной – протодиосцин, якорцев стелющихся – террестрозин Н [2,3].

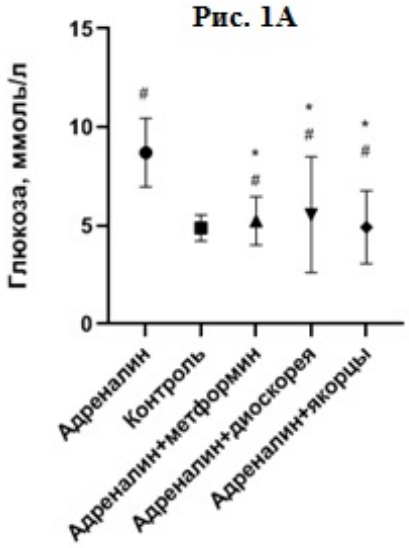
Для проведения исследования по изучению гипогликемического эффекта гликозидов, накапливаемых в культурах клеток, используются различные модели СД на экспериментальных животных. Адреналиновая модель, осуществляемая перитонеальным введением крысам адреналина гидрохлорида в дозе 1 мг/кг, является наиболее удобной для создания состояния гипергликемии и оценки действия фитопрепаратов. Целью исследования было оценить влияние стероидных соединений штаммов культуры клеток диоскореи дельтовидной и якорцев стелющихся на уровень глюкозы капиллярной крови при гипергликемии.

Экспериментальная часть

Исследование проведено на взрослых крысах-самцах (Wistar) массой 250-300 г (n = 40), разделенных на 5 групп. У крыс четырех групп была сформирована гипергликемия путем введения перитонеально адреналина гидрохлорида в дозе 1 мг/кг. Пятая группа являлась контрольной. За 30 минут до моделирования гипергликемии крысам были введены перорально лекарственные препараты. Первую группу составили крысы (n = 9), получившие метформин («Глюкофаж®», «Мерк Сантэ с.а.с.») перорально в дозе 300 мг/кг. Вторая группа (n = 9) получила суспензию клеток диоскореи дельтовидной перорально в дозе 100 мг/кг. Третья группа (n = 9) получила суспензию клеток якорцев стелющихся перорально в дозе 100 мг/кг. Четвертая группа (n = 9) и пятая (n = 4) группы получили соответствующий объем натрия хлорида. Измерялся уровень глюкозы в капиллярной крови до начала исследования и в течение 2,5 часов каждые 30 минут. Измерения проводили с помощью глюкометра «Акку-Чек Актив», «Roche Diagnostics» (Швейцария) и тест-полосок. Для этого животному надрезали артериальный капилляр десны между нижних резцов и полученную кровь наносили на тест-полоску. Измерения фиксировали и рассчитывали среднее значение на каждом временном отрезке. Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программ «GraphPad Prism 8» с использованием непараметрического статистического критерия Манна-Уитни.

Результаты

Введение адреналина гидрохлорида перитонеально в дозе 1 мг/кг вызывает гипергликемию в сравнении с контрольной группой ($p = 0,0028$). Предварительное пероральное введение метформина в дозе 300 мг/кг достоверно снижает уровень глюкозы в капиллярной крови через 1 час ($p = 0,0012$) и 1,5 часа ($p = 0,0003$) после введения адреналина. Аналогичное введение суспензии культуры клеток диоскореи дельтовидной и якорцев стелющихся в дозе 100 мг/кг приводит к снижению уровня глюкозы через 1 час ($p = 0,04$ и $p = 0,012$, соответственно) и 1,5 часа ($p = 0,0033$ и $p = 0,0182$, соответственно) после введения адреналина относительно группы крыс, получавшей соответствующий объем натрия хлорида (рис. 1А, рис. 1Б). Таким образом, стероидные гликозиды, содержащиеся в биомассе клеток исследуемых растений диоскореи дельтовидной и якорцев стелющихся, обладают гипогликемическим действием.



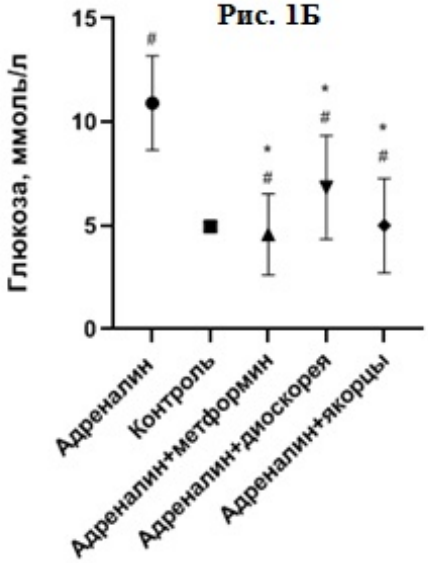


Рис. 1А. Значения уровня глюкозы в цельной капиллярной крови крыс при адреналиновой гипергликемии спустя 1 час после введения адреналина гидрохлорида

Рис. 1Б. Значения уровня глюкозы в цельной капиллярной крови крыс при адреналиновой гипергликемии спустя 1,5 часа после введения адреналина гидрохлорида

* – достоверно относительно группы, получившей адреналин; # – достоверно относительно контрольной группы

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019. DOI: 10.14341/DM221S1.

2. Kochkin D.V., Khandy M.T., Zaitsev G.P. et al. Protodioscin in Dioscorea deltoidea Suspension Cell Culture. Chemistry of Natural Compounds, 2016; 52 (4): 664-668. DOI: 10.1007/s10600-016-1734-0.

3. Ханды М.Т., Кочкин Д.В., Томилова С.В. и др. Получение и характеристика каллусных и суспензионных культур клеток якорцев стелющихся. Биотехнология, 2016; 32 (4): 21-30. DOI: 10.21519/0234-2758-2016-4-21-30.

SUMMARY

COMPARATIVE EFFICACY HERBAL FORMULATION BASED ON DIOSCOREA DELTOIDEA AND TRIBULUS TERRESTRIS IN EXPERIMENTAL ADRENAL HEPERGLYCAEMIA

Krylova A.I., 5th year student, Krasnova M.V., 2st year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study evaluated *Dioscorea deltoidea* and *Tribulus terrestris* cell biomass enriched with biologically active substances hypoglycemic activity by using adrenal diabetes model in rats for diabetes mellitus treatment.

Keywords: *experimental model, diabetes mellitus, metformin, Dioscorea deltoidea*, *Tribulus terrestris.*

REFERENCES

1. Standards of specialized diabetes care/eds I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. – 9th issue (updated). – M.; 2019. DOI: 10.14341/DM221S1.

2. Kochkin D.V., Khandy M.T., Zaitsev G.P. et al. Protodioscin in Dioscorea deltoidea Suspension Cell Culture. Chemistry of Natural Compounds, 2016; 52 (4): 664-668. DOI: 10.1007/s10600-016-1734-0.

3. Khandy M.T., Kochkin D.V., Tomilova S.V. et al. Production and parameters callus and suspension culture of T. terrestris cells. Biotechnology, 2016; 32 (4): 21-30. DOI: 10.21519/0234-2758-2016-4-21-30.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА И СПОСОБЫ ЕГО МОДЕЛИРОВАНИЯ *IN VITRO*

Кузнецова А.С., маг. 2 года обучения
Руководитель**: Янкелевич И.А.** к.б.н., доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.kuznecova@spcpu.ru

Выполнен анализ механизмов развития сахарного диабета второго типа (СД2) – рассмотрен инсулиновый каскад и возникновение инсулиновой резистентности на молекулярном уровне. Изучены методы клеточного моделирования сахарного диабета и на основании литературных данных выбрана клеточная линия, индукторы и маркеры для этой цели.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа, инсулиновая резистентность, клеточная модель, инсулин-зависисмая внутриклеточная сигнализация, метаболический синдром, гипергликемия, окислительный стресс.*

По данным Всемирной организации здравоохранения на сегодняшний день 422 миллиона человек во всем мире страдают от сахарного диабета (СД), по прогнозам, к 2030 году диабет станет 7-й причиной смерти во всем мире [1]. Диабет 2 типа – гетерогенное и полигенное расстройство, которое возникает в результате взаимодействия генетических факторов с влиянием окружающей среды. Это сложное заболевание и в нем сочетается нарушение действия инсулина, увеличения выработки глюкозы в печени и секреторных дефектов инсулина [2]. Для рассмотрения характерных особенностей патогенеза непосредственно сахарного диабета второго, а не смешанного типа необходимо применение клеточных моделей. Также по сравнению с животными моделями к преимуществам клеточного моделирования можно отнести: более высокую воспроизводимость результатов, что повышает достоверность эксперимента, экономию времени исследования, т.к. на клетки воздействие лекарственных веществ производится в более короткие сроки, а также возможность рассмотреть патогенез заболевания на молекулярном уровне.

Патогенез СД2. Помимо недостаточности β-клеток, основным патофизиологическим событием, способствующим развитию СД 2-го типа, является устойчивость тканей-мишеней к инсулину, которая обычно связана с аномальной секрецией инсулина. Клинически термин «резистентность к инсулину» подразумевает, что для поддержания нормального уровня глюкозы крови требуются концентрации инсулина, превышающие нормальные [3]. На молекулярном уровне было показано, что множественные дефекты передачи сигналов инсулина способствуют периферической резистентности к инсулину: снижение сродства к рецептору инсулина, изменение активности киназы рецептора инсулина, снижение фосфорилирования внутриклеточных субстратов и нарушения в транслокации и активации транспортера глюкозы [2].

Инсулиновый каскад включает рецептор, субстрат инсулинового рецептора (белок IRS), P13-киназный каскад и систему активации глюкозного транспортера Glut-4. Протеинкиназа Akt служит ключевой мишенью P13-киназного каскада. Она фосфорилирует белок AS160, который регулирует выход Glut-4 на клеточную мембрану и транспорт глюкозы в клетку. Тирозиновое фосфорилирование инсулинового рецептора и его субстрата IRS определяет активность инсулинового каскада, а инсулинзависимое, сайт-специфическое фосфорилирование Akt и AS160 – показатель его активности. Эти параметры можно измерять в лизатах клеток или гомогенатах тканей. Нарушение активности инсулинового каскада связано с сериновым фосфорилированием IRS под действием ряда ферментов в условиях, совокупно обозначаемых как факторы риска развития инсулинорезистентности (ИР) [4].

Внутриклеточная основа инсулиновой резистентности – нарушение сигнализации от инсулинового рецептора и разобщение действия инсулина и соответствующей реакции клеток. Это разобщение происходит на уровне субстрата инсулинового рецептора – белка IRS. Для инсулин-резистентных клеток характерно повышенное фосфорилирование IRS по остаткам серина. Оно препятствует тирозиновому фосфорилированию IRS, нужному для проведения сигнала от рецептора внутрь клетки. Таким образом, развитие ИР сопряжено с сериновым фосфорилированием белка IRS. На молекулярном уровне фосфорилирование IRS по остаткам серина имеет четыре последствия, которые разными способами нарушают передаточную функцию этого белка. В первом случае фосфорилирование нарушает связывание PH домена IRS с мем-

браной, уводя IRS от рецептора. Во втором и третьем случаях фосфорилирование внутри PTB домена или рядом с ним вызывает или диссоциацию IRS от рецептора, или деградацию IRS. Наконец, фосфорилирование внутри С-концевого домена нарушает связывание IRS с эффекторами и передачу сигнала внутрь клетки. Однако в любом случае разные физиологические индукторы и механизмы задействуют внутри клеток разные киназы, вызывая фосфорилирование IRS по разным остаткам[4].

Молекулярные механизмы ИР. Физиологические причины ИР разнообразны, ее ткани-мишени (жировая ткань, мышцы и печень) имеют различную физиологию и время развития ИР. В разных клетках разными способами запускается единый механизм разобщения инсулиновой сигнализации путем серинового фосфорилирования белка IRS, имеющий свои тканеспецифичные особенности. Во-первых, разные физиологические механизмы активируют в клетке разные сигнальные каскады, которые одинаково замыкаются на сериновом фосфорилировании IRS. Во-вторых, за это фосфорилирование отвечают разные протеинкиназы, но каждая из них фосфорилирует в IRS один или несколько вполне определенных остатков. В-третьих, IRS имеет много сериновых остатков, нарушающих передачу инсулинового сигнала. В-четвертых, каждая ткань-мишень инсулина имеет свой набор фосфорилируемых остатков; он определяется физиологическими особенностями и механизмами развития ИР в данной ткани [5].

Жировая ткань участвует в метаболизме глюкозы за счет регуляции уровня циркулирующих в кровяном русле свободных жирных кислот (СЖК), а также за счет синтеза адипокинов – гормонов жировой ткани. СЖК образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в жировой ткани. Нарушение метаболизма свободных жирных кислот – ключевое событие, ведущее к инсулинорезистентности. При ожирении адипоцитами синтезируется избыточное количество провоспалительных цитокинов, что приводит к хроническому воспалительному процессу, в результате которого нарушается путь передачи инсулинового сигнала и повреждаются функции митохондрий, что нарушает гомеостаз глюкозы. При ожирении в кровоток поступает избыток СЖК. Если они накапливаются в скелетных мышцах, это приведет к инсулинорезистентности. Миоциты не предназначены для переработки СЖК, поэтому метаболизм СЖК идет в них по «ложному пути». В результате образуются и накапливаются метаболиты СЖК, что ведет к нарушению передачи сигнала инсулина и тем самым к нарушению транспорта глюкозы. Также СЖК обладают липотоксическим эффектом на поджелудочную железу, результатом чего является снижение ее секреторной активности (а в далеко зашедших стадиях и апоптоз клеток) и, следовательно, рост уровня гликемии. Попавшие же в печень СЖК индуцируют там синтез эндогенной глюкозы, за счет чего уровень гликемии также возрастает. Известно более 50 адипокинов, синтезируемых жировой тканью. Адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и другие процессы. Адипонектин регулирует энергетический гомеостаз и оказывает антивоспалительный и антиатерогенный эффекты. Уровень адипонектина снижается при ожирении, его концентрация в крови обратно коррелирует с индексом массы тела. Адипонектин уменьшает инсулинорезистентность, стимулируя фосфорилирование рецептора инсулина и повышая действие инсулина в скелетной мышце и печеночной ткани. Еще один механизм влияния адипонектина на инсулинорезистентность заключается в снижении поступления жирных кислот в печень и стимуляции их окисления путем активации протеинкиназы, в результате чего уменьшается продукция глюкозы печенью, а также синтез липопротеидов очень низкой плотности. Лептин оказывает свои эффекты на множество метаболических путей (участвует в регуляции гемопоэза, ангиогенеза, апоптоза адипоцитов). Лептин, влияя на ядра гипоталамуса, формирует чувство насыщения, активирует процессы расходования жировой ткани, уменьшает размеры адипоцитов, снижает выделение в кровь инсулина. Результатом всех вышеперечисленных влияний является активация катаболизма. Уровень лептина также коррелирует с количеством жировой ткани, однако прямопропорционально [6].

Клеточная модель. На основе данных об участии жировой ткани в метаболизме глюкозы следует, что она – наиболее рациональный объект анализа для клеточного моделирования как мишень для действия инсулина. На клетках подходящей кандидатурой выбрана стандартная модель линейных адипоцитов 3T3L1. Эти клетки поддерживаются в культуре как предшественники и дифференцируются в адипоциты непосредственно перед экспериментом под действием определенного адипогенного коктейля в среде культивации. Максимальная степень дифференцировки достигается при воздействии смеси инсулина, глюкокортикоида, агента повышающего уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и фетальной бычьей сыворотки. Инсулин действует через инсулиновый рецептор и рецептор ин-

сулин-подобного фактора роста 1, который экспрессирован на поверхности преадипоцитов. Дексаметазон, синтетичский глюкокортикоид, традиционно используется для стимуляции сигнального пути рецептора глюкокортикоидов. Изобутилметилксантин, ингибитор цАМФ-фосфодиэстеразы, используется для повышения концентрации цАМФ внутри клетки и активации цАМФ-зависимых протеинкиназ. Розиглитозон активирует пролиферацию пероксисом и является агонистом рецептора PPARg – регулятора адипоцитарной дифференцировки [7].

Зрелые адипоциты отличаются наличием жировых капель и представляют собой переживающую культуру, в них полностью представлен инсулиновый каскад. Как маркеры, подтверждающие успешность проведения дифференцировки в данном исследовании будут применяться: судан 3 – для качественного анализа на окрашивание жировых капель в адипоцитах, количественные – наличие PPARg – мастера-регулятора адипоцитарной дифференцировки, снижение количества адипонектина и лептина.

Маркеры и индукторы ИР. Опираясь на информацию про составляющие инсулинового каскада и основу инсулинорезистентности внутри клеток первыми из выбранных для работы маркеров стали: глюкозный транспортер Glut-4 и PPARg – мастер-регулятор адипоцитарной дифференцировки. Кроме того, подходящими маркерами для обнаружения факторов инсулинорезистентности являются адипонектин и лептин.

Индукторы для моделирования СД2 на клетках следует отобрать опираясь на основные факторы риска ИР – это дислипидемия и ожирение, воспаление, стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и оксидативный стресс. Активацию воспалительного ответа возможно провести с помощью бактериального липополисахарида. Условия гиперлипидемии – путем инкубации клеток в присутствии конъюгата пальмитиновой кислоты с бычьим сывороточным альбумином. Стресс ЭПР – с помощью брефелдина А, нарушающего функционирование комплекса Гольджи. Клеточный ответ на гипоксию – путем стабилизации транскрипционного фактора HIF1α в присутствии ионов двухвалентного кобальта. Все эти условия провоцируют латентное воспаление жировой ткани за счет ее гипертрофии и гипоксии, инфильтрации макрофагами с их последующим переходом в воспалительный фенотип и секрецией спектра воспалительных цитокинов. Эти цитокины запускают в адипоцитах воспалительные сигнальные каскады с участием киназ. Последние используют IRS как один из субстратов, фосфорилируя его по нескольким сериновым остаткам, переводя в неактивное состояние и прерывая передачу сигнала по инсулиновому каскаду.

Все рассмотренные модели метаболического стресса супрессируют большинство активирующих фосфорилирований основных участников инсулиновой сигнализации, однако, опираясь на литературные источники, известно, что статистически значимо супрессию активирующего фосфорилирования всех рассмотренных участников инсулиновой сигнализации выполняют только свободные жирные кислоты [4].

В проводимом исследовании моделью метаболического стресса был выбран конъюгат пальмитиновой кислоты. Концентрацию и время удерживания индуктора планируется определить опираясь на данные по дизайну эксперимента (DOE). Планирование эксперимента (design of experiment) – это комплекс мероприятий, направленных на эффективную постановку опытов. Основная цель планирования эксперимента – достижение максимальной точности измерений при минимальном количестве проведенных опытов и сохранении статистической достоверности результатов. DoE является одним из основных методов при планировании многофакторных экспериментов для оценки влияния и оптимизации важных экспериментальных переменных на выходные данные. Он позволяет избежать влияния субъективных факторов и уменьшает необходимое количество экспериментов. При оптимизации метод DoE явно предпочтительнее подходов, которые зависят от одной переменной в определённый промежуток времени (OFAT), так как в последнем случае реальный оптимум никогда не достигается из-за зависимости между переменными. В случае данного исследования дизайн эксперимента будет проводится в два этапа – в начале при постоянном времени удерживания индуктора производится подбор его концентрации в диапазоне от 10^{-3} М до10^{-5}М, затем при постоянной концентрации конъюгата пальмитиновой кислоты меняется время ее воздействия на культуру клеток в диапазоне от 12 часов до 48 часов. По данным этого предварительного эксперимента будет проводится обработка результатов и подбор оптимальных условий для создания клеточной модели.

Выводы

Зная молекулярный механизм развития сахарного диабета второго типа можно сделать вывод, что клеточная модель этого заболевания должна отражать инсулиновый каскад, а значит подходящей клеточной лини-

ей являются линейные адипоциты 3T3L1. Индукторами могут служить вещества, способные моделировать условия метаболического стресса: классическую активацию острого воспаления, гиперлипидемию, стресс, ЭПР, активацию клеточного ответа на гипоксию. Маркерами инсулинорезистентности могут служить те участники инсулинового каскада, фосфорилирование которых снижается, а также некоторые адипокины, имеющие влияние на фосфорилирование рецептора инсулина или метаболические пути липидов.

Благодарности

Исследование проводится в рамках гранта РНФ № 18-73-00055.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету Всемирной организации здравоохранения Доступно на: https://www.who.int/diabetes/ru/ [Дата обращения: 25.02.2020]

2. Sesti G., Federici M., Lauro D., Sbraccia P., Lauro R. Molecular mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: role of the insulin receptor variant forms. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2001: 363-364.

3. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. World Journal of Diabetes. World Journal of Diabetes, 2010: 68-69.

4. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширинский В.П., Воротников А.В., Кочегура Т.Н., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомишеней для новых лекарственных средств. Сахарный диабет, 2018: 364-368

5. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. Сахарный диабет, 2014; (2): 23-35.

6. Драпкина О.М., Шифрина Ю.О., Ивашкин В.Т. Некоторые молекулярные аспекты инсулино-резистентности. Артериальная гипертензия, 2010: 438-439.

7. Zebisch K., Voigt V., Wabitsch M., Brandsch M. Protocol for effective differentiation of 3T3-L1 cells to adipocytes. Analytical Biochemistry, 2012; 425 (1): 88-90.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A CELLULAR MODEL FOR SECOND DIABETES TYPE

Kuznetsova A.S., 2nd year master of science
St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

An analysis is made of the mechanisms of development of type 2 diabetes – the insulin cascade and the occurrence of insulin resistance at the molecular level are considered. The methods and methods of cellular modeling of diabetes mellitus were analyzed and, based on the studied literature data, a cell line, inducers and markers were selected for this purpose.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, cell model, insulin-dependent intracellular signaling, metabolic syndrome, hyperglycemia, oxidative stress.*

REFERENCES

1. World Health Organization Global Diabetes Report Available at: https://sibmeda.ru/news/sreda-obitaniya/polovina-rossiyan-bolnykh-sakharnym-diabetom-ne-znaet-ob-etom/ [Accessed 25.02.2020] I n Russian.

2. Sesti G., Federici M., Lauro D., Sbraccia P., Lauro R. Molecular mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: role of the insulin receptor variant forms. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2001: 363-364.

3. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. World Journal of Diabetes. World Journal of Diabetes, 2010: 68-69.

4. Dedov I.I., Tkachuk V.A., Gusev N.B., Shirinskiy V.P., Vorotnicov A.V., Kochegura T.N., Mayorov A.U., Shestakova M.V. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: molecular mechanisms, key signaling pathways, and determination bio-targeting for new drugs. Diabetes, 2018: 364-368. in Russian.

5. Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of insulin resistance development. Diabetes, 2014; (2): 23-35. in Russian.

6. Drapkina O.M., Shifrina U.O., Ivashkin V.T. Some molecular aspects of insulin resistance. Arterial hypertension, 2010: 438-439. in Russian.

7. Zebisch K., Voigt V., Wabitsch M., Brandsch M. Protocol for effective differentiation of 3T3-L1 cells to adipocytes. Analytical Biochemistry, 2012; 425 (1): 88-90.

ВЛИЯНИЕ ТРЕХКРАТНОГО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРА УБИХИНОЛА НА МОНОКРОТАЛИНОВУЮ ФОРМУ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС

Куропаткина Т.А., асп. 3 года обучения

Руководители: **Медведев О.С.**, докт.мед.наук, проф., **Медведева Н.А.**, докт.био.наук, проф.

Московский Государственный университет им. М.В. Ломоносова

Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1/12, 119991

***E-mail*:** 0sylphide0@gmail.com

В данной работе изучали влияние трехкратного внутривенного введения солюбилизированного раствора убихинола в дозе 30 мг/кг на развитие монокроталиновой формы легочной гипертензии. Исследование проводили на самцах крыс популяции Wistar. Степень развития заболевания оценивали по величине систолического давления в правом желудочке сердца и его гипертрофии, проводили сравнение реактивности изолированных сегментов легочных сосудов.

Ключевые слова: *монокроталиновая форма легочной гипертензии, коэнзим Q10, убихинол, систолическое правожелудочковое давление, гипертрофия правого желудочка, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.*

Коэнзим Q10 (CoQ10) – жирорастворимый кофермент, принимающий участие в процессе окислительного фосфорилирования и клеточного дыхания, что обеспечивает нормальную жизнедеятельность всех клеток. Кроме того, показано, что он является достаточно мощным антиоксидантом [1]. В связи с этим активно исследуется перспектива применения CoQ10 в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, сопряженных с развитием воспаления, окислительного стресса и нарушением функции эндотелия.

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое заболевание, характеризующееся повышением сопротивления в сосудах легких и систолического давления в правом желудочке сердца, что приводит к развитию сердечной недостаточности и преждевременной смерти. Одним из ключевых механизмов в развитии ЛГ считают нарушение функции эндотелия, с последующим изменением реактивности гладких мышц сосудов и их ремоделингом [2]. Кроме того, ведущую роль в патогенезе ЛГ играет процесс воспаления, возникающий вследствие увеличения количества активных форм кислорода и окислительного стресса. Воспалительный процесс в эндотелиальных клетках увеличивает проницаемость эндотелиального слоя сосудистой стенки, повышая чувствительность гладких мышц сосудов к сосудосуживающим факторам, снижает активность эндотелиальной NO-синтазы, приводит к возрастанию сосудистого сопротивления и гипертрофии правого желудочка (ПЖ) с последующим нарушением его функции [2].

Клиническая картина заболевания развивается постепенно: одышка при физической нагрузке, сердцебиение, а также признаки недостаточности правого и левого желудочков, что приводит к отеку легких и нарушению дыхательной функции. Зачастую ЛГ диагностируется в момент, когда в большинстве легочных сосудов уже имеются необратимые изменения, в связи с чем заболевание тяжело поддается фармакологической коррекции [3]. Поэтому, дальнейший поиск препаратов, направленных на улучшение качества жизни больных с ЛГ и ее продолжительности, является актуальной проблемой современной фармакологии и патофизиологии. В связи с вышеизложенным целью данной работы явилось выявление возможных эффектов трехкратного введения восстановленной формы CoQ10 – убихинола на развивающуюся в течение четырех недель легочную гипертензию, вызванную введением монокроталина, в экспериментах на крысах.

Экспериментальная часть

В исследовании использовали самцов крыс популяции Wistar весом 180-230 г. Все манипуляции с животными проводили согласно требованиям Council Directive 86/609/EEC. Животных содержали в условиях 12 часового светового дня, со свободным доступом к воде и пище, при постоянным контроле за температурой и влажностью в помещении.

В эксперименте участвовало 4 группы животных, от 12 до 19 особей в каждой, сформированных на основании данных о массе и давлении, измеренном плетизмографическим методом с хвоста. За 1 день до начала эксперимента и на 28 день, всех крыс помещали в метаболические камеры на 23 часов для сбора суточной мочи и дальнейшего определения содержания метаболитов оксида азота. В 3 группах ЛГ моделировали однократным подкожным введением водно-спиртового раствора МКТ (60 мг/кг). Контрольной группе вводили водно-спиртовой раствор (К). Через 7, 14 и 21 день после инъекции МКТ животным внутривенно в зависимости от группы вводили водный раствор солюбилизированной субстанции убихинола в дозе 30 мг/кг (У), растворитель (Р), или физиологический раствор (Ф), измеряли массу животных в день инъекции.

На 29 день эксперимента в остром опыте у наркотизированных крыс (уретан 1,2 г/кг) измеряли систолическое правожелудочковое давление (СПЖД). После декапитации проводили морфометрию внутренних органов и оценивали степень гипертрофии ПЖ (ГПЖ).

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием критерия Краскела-Уоллиса, ANOVA с помощью пакетов программ Statistica 12 и GraphPad Prism 7. Различия считали статистически значимыми при вероятности $p \leq 0,05$.

Через 4 недели во всех группах, которым однократно вводили МКТ, наблюдали увеличении СПЖД и ГПЖ в сравнении с группой К ($p<0.05$), что свидетельствует о развитии легочной гипертензии у этих животных. Различий по данным показателям между группами не было. Вес животных к концу эксперимента с ЛГ МКТ отличался в меньшую сторону от веса группы К. При морфометрии легких было показано, что легкие в группе У на 5,6% меньше, чем в группах Ф и Р ($p<0,05$) и статистически не отличается от группы К, что по-видимому связано с уменьшением отека легких в группе У, характерного для ЛГ (таблица 1).

Таблица 1

МАССА ТЕЛА И ЛЕГКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Группа	Вес на 1 день, г	Вес на 29 день, г	Масса легких, г
Физиологический раствор (Ф), n=7	219(±6)	270(±11)	1,78(±0,20)
Растворитель (Р), n=11	213(±5)	255(±6)	1,73(±0,23)
Убихинол (У), n=13	221(±2)	246(±11)	1,68(±0,18)
Контроль (К), n=17	216(±4)	281(±5)*	1,54(±0,15)#

Примечание: данные представлены как среднее ± ошибка среднего; * – достоверное отличие ($p \leq 0,01$) группы К от групп Р и У; # – достоверное отличие ($p \leq 0,05$) группы К от групп Ф и Р.

Сравнение реактивности изолированных сегментов легочных сосудов на АЦХ, вызывающей эндотелий-зависимое расширение, показало, что в группе У расширение возрастало в среднем на 21,4% при концентрациях АЦХ 10^{-7}, 10^{-6} и 10^{-5}М ($p \leq 0.05$) по сравнению с группами Р и Ф. Эти данные свидетельствуют о том, что убихинол уменьшает дисфункцию эндотелия лёгочных сосудов.

Определение метаболитов оксида азота в суточной моче, собранной на 28 день, показало, что в группе У содержание $NO^{2-} > NO^{3-}$ и их отношение в 3-3,5 раза больше, чем в группах Р и Ф, что согласно современным представлением может говорить о более интенсивном синтезе NO из неорганического нитрита в группе У.

Выводы

В ходе проделанной работы было выявлено, что трехкратное введение раствора убихинола внутривенно достоверно не изменяет основные симптомы развития ЛГ – величины СПЖД и ГПЖ, но уменьшает отек легких, увеличивает эндотелий-зависимое расширение легочных сосудов и сдвигает содержание метаболитов оксида азота в сторону содержания NO^{2-}, что, вероятно, способствует увеличению синтеза NO в организме животных. Полученные данные позволяют предположить, что экзогенный убихинол способен улучшать качество жизни больных с ЛГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu H. T., Huang Y. C., Bin Cheng S., Huang Y. T., Lin P. T. Effects of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant capacity and inflammation in hepatocellular carcinoma patients after surgery: a randomized, placebo-controlled trial. Nutrition Journal 2016; 15(1):85. *DOI*:10.3390/nu9010029;

2. Thenappan M. L., Ormiston, J. J., Ryan J., Archer *S.* Pulmonary arterial hypertension: Pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018. DOI:https://doi.org/10.1136/bmj.j5492;

3. Pulmonary Hypertension: Prognosis and Life Expectancy. Доступно на: https://www.healthline.com/health/pulmonary-hypertension-prognosis#survival-rates-and-prognosis [Дата обращения: 26.02.2019].

SUMMARY

EFFECT OF THREE-FOLD INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF UBIQINOL SOLUTION ON MONOCROTALINE FORM OF PULMONARY HYPERTENSION IN RATS

Kuropatkina T.A., 2nd year postgrad, Abdullaev Sh.P 3rd year postgrad, Pankova N.V. 4th year postgrad
Lomonosov Moscow State University,
Russia, Moscow, Leninskie Gory, 1/12, 119991

In this research, we studied the effect of three-fold intravenous administration of a solubilized solution of ubiquinol at a dose of 30 mg/kg on development of a monocrotaline form of pulmonary hypertension. The study was performed on male Wistar rats. The degree of development of the disease was evaluated by the magnitude of systolic pressure in the right ventricle of heart and its hypertrophy, and the reactivity of isolated segments of the pulmonary vessels was compared.

Keywords: *monocrotaline form of pulmonary hypertension, coenzyme Q10, ubiquinol, systolic right ventricular pressure, right ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, nitric oxide.*

REFERENCES

1. Liu H. T., Huang Y. C., Bin Cheng S., Huang Y. T., Lin P. T. Effects of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant capacity and inflammation in hepatocellular carcinoma patients after surgery: a randomized, placebo-controlled trial. Nutrition Journal 2016; 15(1):85. *DOI*:10.3390/nu9010029;

2. Thenappan M. L., Ormiston, J. J., Ryan J., Archer S. Pulmonary arterial hypertension: Pathogenesis and clinical management. BMJ. 2018. DOI:https://doi.org/10.1136/bmj.j5492;

3. Pulmonary Hypertension: Prognosis and Life Expectancy. Available at: https://www.healthline.com/health/pulmonary-hypertension-prognosis#survival-rates-and-prognosis [Access 26 February, 2019].https://www.healthline.com/health/pulmonary-hypertension-prognosis#survival-rates-and-prognosis [Access 26 February, 2019].

ПОТЕНЦИАЛ НОВОЙ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ IQ-1 ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO*

Лавриненко А.К., студ. 4 курса, Станкевич К.С., асп. 4 года обучения,
Киблер Э.В., асп. 1 года обучения, Колесник И.М., студ. 5 курса,
Кудрявцева В.Л., асп. 3 года обучения
Руководители: **Филимонов В.Д.**, д.х.н., профессор; **Твердохлебов С.И.**, к.ф.-м.н., доцент
Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30
Государственный университет штата Монтана, 59715, США, Бозман

***E-mail*:** lav.asy@mail.ru

Предложена система доставки ингибитора JNK **IQ-1** на основе биоразлагаемых полимерных микрочастиц, полученных методом электрораспыления. На модели *in vitro* было показано, что полученные частицы способны подавлять выделение активных форм кислорода человеческими нейтрофилами и секрецию

провоспалительных цитокинов клетками моноцитарной линии MonoMac-6. Таким образом, микрочастицы имеют потенциал для лечения ревматоидного артрита.

Ключевые слова: *JNK ингибитор, ревматоидный артрит, электрораспыление, система доставки* ***IQ-1****.*

Важную роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА) играют ферменты семейства c-Jun N-терминальной киназы (JNK), поскольку они регулируют секрецию провоспалительных цитокинов и сигнальные пути, которые приводят к воспалению и разрушению суставов [1]. Недавно был обнаружен и охарактеризован новый класс ингибиторов JNK со скаффолдом инденохиноксалина. Так, для **IQ-1** (оксим 11H-индено [1,2-b] хиноксалин-11-он) была показана противовоспалительная активность на моделях in vitro [2]. Однако дальнейшее клиническое применение **IQ-1** ограничивается его малой растворимостью в воде и органических растворителях. Для решения данной проблемы нами предложена система доставки **IQ-1** на основе полимерных микрочастиц, полученных методом электрораспыления.

Экспериментальная часть

Микрочастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (ПЛГ) были изготовлены методом электрораспыления с использованием оборудования MECC NANON-NF 101 при следующих технологических параметрах: капилляр 27G, расстояние между капилляром и коллектором 150 ± 5 мм, объемный расход распыляемого раствора 0,50 ± 0,05 мл/ч и напряжение 27 ± 3 кВ. Для изготовления образцов были использованы растворы диметилформамида, содержащие 10 мас.% ПЛГ (40000 г/моль) и 0, 5, 10 или 20% **IQ-1**.

Нейтрофилы были выделены из крови человека, как описано ранее [3]. Продукция активных форм кислорода (АФК) контролировалась по анализу восстановления цитохрома С при поглощении 550 нм в течение 2 часов с интервалом в 1 минуту при 37 °С с использованием устройства SpectraMax® Plus 384. Нейтрофилы, инкубированные без микрочастиц, использовали в качестве отрицательного контроля. Нейтрофилы, инкубированные без микрочастиц и стимулированные 100 нМ форбол-12-миристат-13-ацетатом (PMA), использовали в качестве положительного контроля.

Клетки моноцитарной линии MonoMac-6 культивировали в среде RPMI 1640 при 37°С в атмосфере, содержащей 5% CO_2. Влияние микрочастиц на продукцию интерлейкина 6 (IL-6) клетками MonoMac-6 оценивали после культивирования в течение 24 часов с использованием набора ELISA для человеческого IL-6. Также, клетки MonoMac-6 предварительно инкубировали с микрочастицами в течение 30 минут с последующим добавлением 200 нг/мл липополисахарида (LPS) и инкубированием в течение 24 часов. Концентрация IL-6 в пг/мл сравнивалась с образцами положительного контроля (клетки MonoMac-6, инкубированные без частиц в присутствии LPS) и образцами отрицательного контроля (клетки MonoMac-6, инкубированные без частиц и LPS). Цитотоксичность частиц по отношению к клеткам MonoMac-6 анализировали с помощью набора для анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CellTiter-Glo от Promega в соответствии с инструкциями производителя. Образцы анализировали с помощью Thermo Scientific Fluoroscan Ascent FL.

Все данные были проанализированы с использованием one-way ANOVA с расчетом среднего Тьюки в программном обеспечении GraphPad Prism 8. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для оценки потенциала в лечении РА и противовоспалительного действия микрочастиц, содержащих **IQ-1**, было изучено их действие на нейтрофилы человека, поскольку нейтрофилы играют важную роль в патогенезе РА [4]. Изменение активности нейтрофилов регистрировалось с помощью измерения высвобождения АФК. Было показано, что полученные микрочастицы активировали нейтрофилы в зависимости от изучаемой концентрации частиц (рис. 1А). С увеличением количества загруженного **IQ-1** в микрочастицы наблюдалось значительное подавление продукции АФК (рис. 1Б). Так, микрочастицы, содержащие 20% **IQ-1**, полностью ингибировали АФК для всех изученных концентраций (рис. 1А).

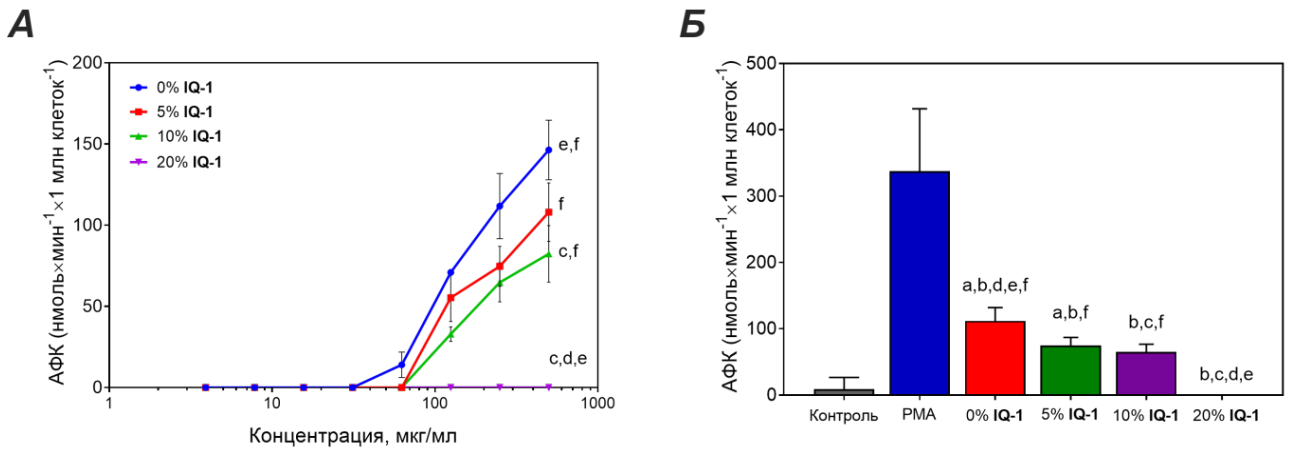


Рис. 1. Продукция АФК нейтрофилов человека: **А)** влияние концентрации микрочастиц; **Б)** продукция АФК при концентрации микрочастиц 250 мг/мл. Указаны статистически значимые различия по сравнению с отрицательным контролем (a), положительным контролем PMA (b), 0% **IQ-1** (c), 5% **IQ-1** (d), 10% **IQ-1** (e) и 20% **IQ-1** (f)

Другими клетками, которые играют важную роль в развитии РА, являются макрофаги/моноциты [5]. Для изучения влияния полученных микрочастиц на провоспалительные реакции макрофагов/моноцитов регистрировалось изменение LPS-стимулированной секреции IL-6 клетками моноцитарной линии MonoMac-6. Частицы, не содержащие **IQ-1**, активировали секрецию IL-6 нестимулированными клетками MonoMac-6 в зависимости от концентрации частиц (рис. 2А). Для микрочастиц, содержащих **IQ-1**, такого эффекта не наблюдалось. Подавление продукции IL-6 LPS-стимулированными клетками MonoMac-6 было обнаружено для всех микрочастиц, содержащих **IQ-1** (рис. 2Б). При этом увеличение загрузки **IQ-1**, как и увеличение концентрации микрочастиц, приводило к снижению секреции IL-6.

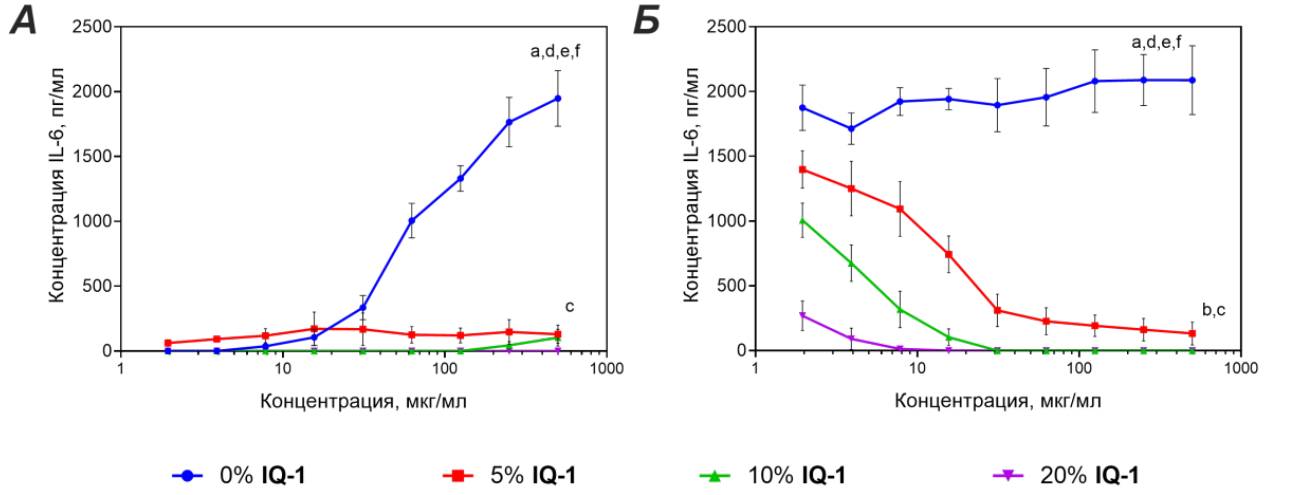


Рис. 2. Секреция IL-6 клетками MonoMac-6: **А)** образцы, инкубированные без стимуляции LPS; **Б)** образцы, инкубированные со стимуляцией LPS. Указаны статистически значимые различия по сравнению с отрицательным контролем среды (a), положительным контролем LPS (b), 0% **IQ-1** (c), 5% **IQ-1** (d), 10% **IQ-1** (e) и 20% **IQ-1** (f)

Исследование цитотоксичности полученных микрочастиц показало отсутствие влияния на жизнеспособность клеток MonoMac-6 в течение инкубационного периода. Таким образом, наблюдаемые результаты не были связаны с токсичностью микрочастиц.

Выводы

Предложенная система доставки **IQ-1** на основе полимерных микрочастиц показала противовоспалительную активность. Так наблюдалось ингибирование выделения АФК человеческими нейтрофилами и

секреции провоспалительных цитокинов клетками моноцитарной линии MonoMac-6. Учитывая, что нейтрофилы и клетки моноцитов человека играют важную роль в развитии РА, микрочастицы, содержащие **IQ-1**, могут иметь терапевтический потенциал в лечении РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guma M., Ronacher L.M., Firestein G.S., Karin M., Corr M. JNK-1 deficiency limits macrophage-mediated antigen-induced arthritis in Arthritis Rheum., 2011; 63: 1603–1612. DOI: 10.1002/art.30271.

2. Schepetkin I. A., Khlebnikov A. I., Potapov A. S., Kovrizhina A. R., Matveevskaya V. V., Belyanin M. L., Atochin D. N., Zanoza S. O., Gaidarzhy N. M., Lyakhov S. A., Kirpotina L. N., Quinn M. T. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one derivatives and tryptanthrin-6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors in Eur. J. Med. Chem. 2019; 161: 179–191. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.10.023.

3. Stankevich K.S., Schepetkin I.A., Goreninskii S.I., Lavrinenko A.K., Bolbasov E.N., Kovrizhina A.R., Kirpotina L.N., Filimonov V.D., Khlebnikov A.I., Tverdokhlebov S.I., Quinn M.T. Poly(ε-caprolactone) Scaffolds Doped with c-Jun N-terminal Kinase Inhibitors Modulate Phagocyte Activation in ACS Biomater. Sci. Eng. 2019; 5: 5990–5999. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.9b01401.

4. O'Neil L.J., Kaplan M.J., Neutrophils in Rheumatoid Arthritis: Breaking Immune Tolerance and Fueling Disease in Trends Mol. Med. 2019; 25: 215–227. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.12.008.

5. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J., Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies in Bone Res. 2018; 6: 15. DOI: 10.1038/s41413-018-0016-9.

SUMMARY

POTENTIAL OF NOVEL IQ-1 DELIVERY SYSTEM FOR RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT. IN VITRO STUDIES

Lavrinenko A.K., 4th year student, Stankevich K.S., 4th year PhD student, Kibler E.V., 1st year PhD student, Kolesnik I.M., 5th year student, Kudryavtseva V.L., 3rd year PhD student
National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, 30 Lenin Avenue, 634050, Russia
Montana State University, 59715, Bozeman, USA

Delivery system of JNK inhibitor **IQ-1** based on polymer electrosprayed microparticles was developed. *In vitro* studies showed that microparticles inhibit human neutrophil activation and pro-inflammatory cytokine secretion by human monocytic cell line, proving the potential of the designed delivery system in rheumatoid arthritis treatment.

Keywords: *JNK inhibitor, rheumatoid arthritis, electrospray, IQ-1 delivery system*.

REFERENCES

1. Guma M., Ronacher L.M., Firestein G.S., Karin M., Corr M. JNK-1 deficiency limits macrophage-mediated antigen-induced arthritis in Arthritis Rheum., 2011; 63: 1603–1612. DOI: 10.1002/art.30271.

2. Schepetkin I. A., Khlebnikov A. I., Potapov A. S., Kovrizhina A. R., Matveevskaya V. V., Belyanin M. L., Atochin D. N., Zanoza S. O., Gaidarzhy N. M., Lyakhov S. A., Kirpotina L. N., Quinn M. T. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one derivatives and tryptanthrin-6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors in Eur. J. Med. Chem. 2019; 161: 179–191. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.10.023.

3. Stankevich K.S., Schepetkin I.A., Goreninskii S.I., Lavrinenko A.K., Bolbasov E.N., Kovrizhina A.R., Kirpotina L.N., Filimonov V.D., Khlebnikov A.I., Tverdokhlebov S.I., Quinn M.T. Poly(ε-caprolactone) Scaffolds Doped with c-Jun N-terminal Kinase Inhibitors Modulate Phagocyte Activation in ACS Biomater. Sci. Eng. 2019; 5: 5990–5999. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.9b01401.

4. O'Neil L.J., Kaplan M.J., Neutrophils in Rheumatoid Arthritis: Breaking Immune Tolerance and Fueling Disease in Trends Mol. Med. 2019; 25: 215–227. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.12.008.

5. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J., Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies in Bone Res. 2018; 6: 15. DOI: 10.1038/s41413-018-0016-9.

ЭКПРЕССИЯ БЕЛКОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ПРОХОЖДЕНИЕ ФАЗЫ G1 КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА, В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ КИШЕЧНИКА HCT116 И H5

Литвинова М.В., студ. 4 курса, Рябов В.М., асп.1 года обучения
Руководитель: **Арсениев Н.А.**, к.б.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
Руководитель: **Попов Б.В.**, д.б.н.
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии РАН»
194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр. д.4, Российская Федерация

E-mail: litvinova-masha@bk.ru

Показана возможная роль белков Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4, E2F1 и USP28 в развитии аденокарциномы кишечника человека на нормальных клетках кишечника (HCT116) и с ингибированной деубиквитиназой (H5).

Ключевые слова: *аденокарцинома кишечника, деубиквитиназа Usp28, иммунофлуоресцентный анализ, вестерн-блоттинг.*

Согласно Всемирной Организации Здравоохранения, рак прямой кишки находится на четвертом месте среди всех опухолевых заболеваний человека после рака легких, молочной железы и простаты [1] .Одним из механизмов развития рака кишечника наиболее часто является мутация гена FBW7. Тем не менее, его роль и возможные механизмы в развитии аденокарциномы кишечника все еще неясны [2]. Экспрессия деубиквитиназы Usp28 увеличена во многих опухолях, в том числе, и при аденокарциноме кишечника. Она оказывает значительное влияние на активность Fbw7, что проявляется прямым деубиквитинилированием, стабилизацией его субстратов или стабилизацией самого Fbw7, который в дальнейшем опосредует протеасомную деградацию своих мишеней [3].

Основываясь на литературных данных последних лет, мы предположили, что Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4, E2F1 и деубиквитиназаUsp28 могут быть вовлечены в механизм развития злокачественного новообразования.

Целью данной работы было изучение роли белков Usp28, Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4 и E2F1 в развитии аденокарциномы кишечника .

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. С помощью иммунофлуоресцентного анализа (ИФА) определить изменение уровней Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4, E2F1 в ходе клеточного цикла в 12h точке.

2. С помощью иммуноблотинга определить изменение уровней данных белков в G1/S переходе клеточного цикла.

3. Охарактеризовать по уровню продукции в клетках Usp28 возможную взаимосвязь между Usp28 и Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4, E2F1.

Экспериментальная часть

В данной работе использовались клетки, предоставленные д.б.н. Б.В. Поповым (Институт цитологии РАН). Когда клетки были синхронизированы (выдерживали 48ч в «голодной» ростовой среде (РС), затем фетальной бычьей сыворотке (ФБС) – 12ч), фиксировали параформальдегидом (PFA) 1 час при комнатной температуре, промывали натрий-фосфатным буфером (PBS) и добавляли блокирующий раствор (бычий сывороточный альбумин- BSA) на 30 мин. Первые антитела в BSA с учетом разведения оставляли на ночь. Вторые антитела на 30 минут. Анализ производили на Конфокальном микроскопе- Leica TCS SP5 при настройках – DAPI- 405 нм, CY3-543 нм CY5-633 нм. В материнских клетках с активной деубиквитиназой Usp28 (HCT116) ярко выражена экспрессия белков Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4, E2F1, что видно на рис. 2, по сравнению с клетками, в которых она ингибирована (H5) на рис. 1.

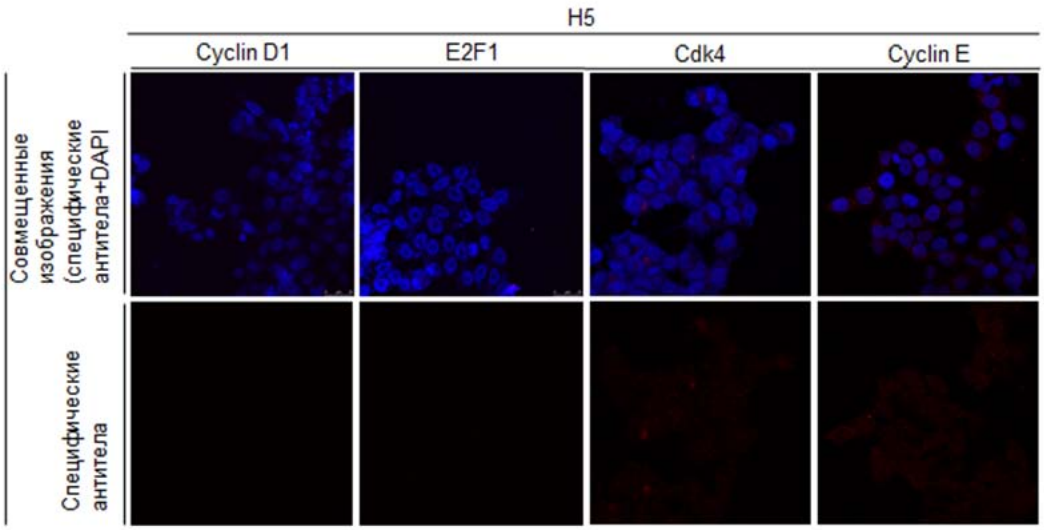


Рис. 1. Экспрессия белков Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4 и E2F1 в H5 клетках в 12h точке

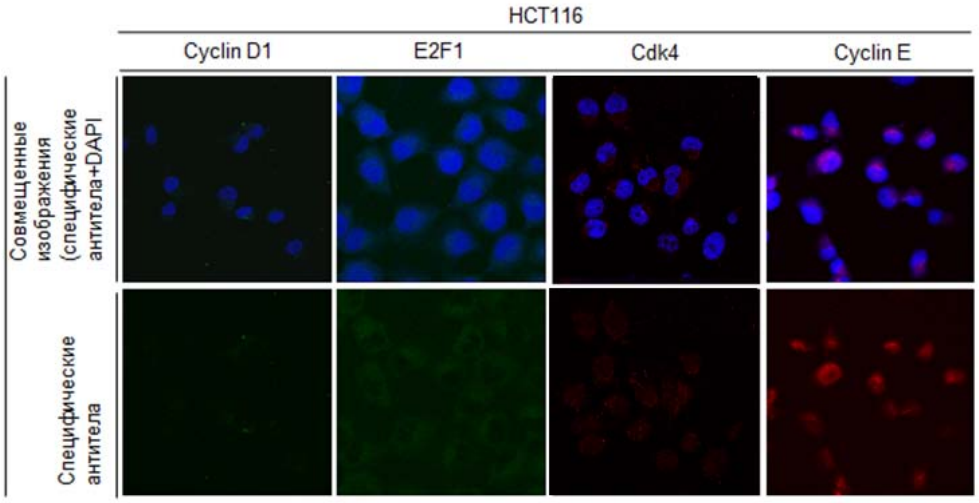


Рис. 2. Экспрессия белков Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4 и E2F1 в HCT116 клетках в 12h точке

Денатурирующий электрофорез белков в полиакриламидном геле (ПААГ) в присутствии додецил сульфата натрия (SDS). Получали экстракты, используя Ripa-буфер для лизиса (20 мМ Трис-HCl pH 7.4, 250 мМ NaCl, 0.25% детергента NP-40) и 1 мМ PMSF и коктейли ингибиторов протеаз (Protease Inhibitor Cocktail, Abcam), инкубировали на льду 30 мин., центрифугировали 15 мин. при 4°C на 14 000 об/мин. Определяли концентрацию белка в экстрактах по Брэдфорду. Для этого к 100 мкл смеси компонентов набора Pierce BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific, США) добавляли пробы белкового экстракта, инкубировали, определяли оптическую плотность при длине волны 562 нм на спектрофотометре NanoDrop ND 1000. Определяли концентрацию белка по калибровочной кривой, выравнивали количество белка во всех пробах, добавляли соответствующее количество загрузочного буфера (4% SDS, 20% глицерина, 200 мМ дитиотреита, 120 мМ Трис-HCl pH 6.8, 0.002% бромфенолового синего). Проводили электрофорез в 10% ПААГ с SDS при силе тока 30А на один гель. В качестве стандарта использовали Protein standards for SDS-PAGE (Thermo Fisher Scientific, США). Как видно из рис.3, в клетках H5 слабо проявилась экспрессия Cyclin E, E2F1, Cdk4.

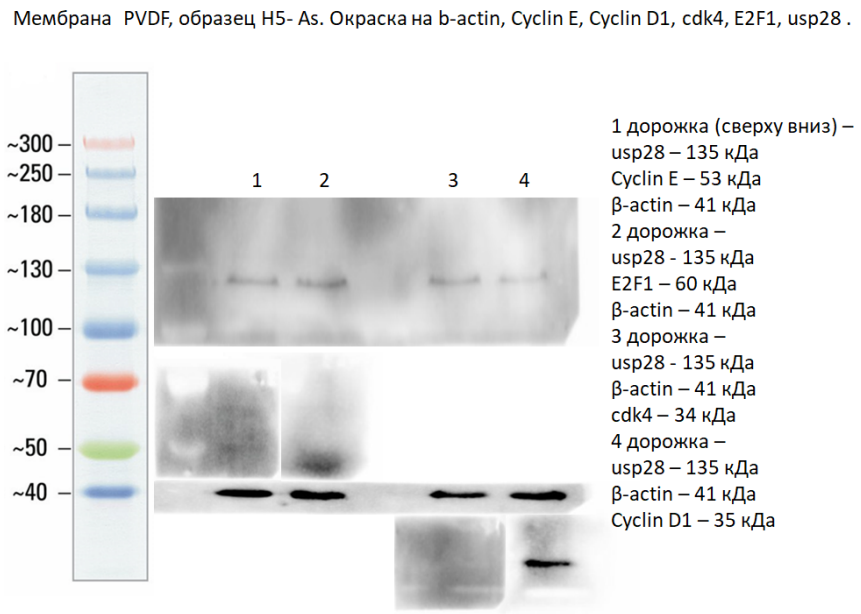


Рис. 3. Экспрессия белков Usp28, Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4 и E2F1 в клетках H5

Выводы

1) Результаты ИФА дают основание предположить, что в клетках аденокарциномы кишечника -HCT116, деубиквитиназа Usp28 и способствует переходу G1/S в клеточном цикле, стимулируя пролиферацию клеток и ускоряя развитие злокачественной опухоли.

2) По результатам денатурирующего электрофореза белков в ПААГ в присутствии SDS, в клетках с ингибированной деубиквитиназой Usp28, экспрессия исследуемых белков слабо выражена.

3) Наблюдается прямая зависимость между изменением количества экспрессируемой деубиквитиназы и исследуемых белков в ходе клеточного цикла в фазе перехода G1/S.

Таким образом, можно сделать вывод, что белки Usp28, Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4 и E2F1, регулирующие прохождение клеткой фазы G1/S, являются новой мишенью для фармакотерапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10, Global cancer statistics (GLOBOCAN), 2018.

2. Qingguo Li, Yaqi Li ,Jing Li, Yanlei Ma, FBW7 suppresses metastasis of colorectal cancer by inhibiting HIF1α/CEACAM5 functional axis, International Journal of Biological Sciences 2018, 14(7):726-735.

3. Diefenbacher M.E., Chakraborty A.A., Blake S.M., Usp28 counteracts Fbw7 in intestinal homeostasis and cancer, Cancer research 2015.

SUMMARY

EXPRESSION OF PROTEINS THAT REGULATE THE PASSAGE OF THE G1 PHASE OF THE CELL CYCLE IN INTESTINAL ADENOCARCINOMA CELLS HCT116 AND H5

Litvinova M.V., 4th year student, Ryabov V.M., Asp. 1 year of study
Head: Arseniev N.A., Ph.D., Assistant Professor,
St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy,
197376, St. Petersburg, st. Prof. Popova, 14, Russian Federation
Leader: Popov B.V., Doctor of Biological Sciences
Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Cytology RAS"
194064, St. Petersburg, Tikhoretsky pr. 4, Russian Federation

The possible role of the protein Cyclin E, Cyclin D1, Cdk4, E2F1 in the development of human intestinal adenocarcinoma in normal intestinal cells (HCT116) and with inhibited deubiquitinase (H5) has been shown.

Keywords: *intestinal adenocarcinoma, Usp28 deubiquitinase, immunofluorescence analysis, western blotting*.

REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10, Global cancer statistics (GLOBOCAN), 2018.

2. Qingguo Li, Yaqi Li ,Jing Li, Yanlei Ma, FBW7 suppresses metastasis of colorectal cancer by inhibiting HIF1α/CEACAM5 functional axis, International Journal of Biological Sciences 2018, 14(7):726-735.

3. Diefenbacher M.E., Chakraborty A.A., Blake S.M., Usp28 counteracts Fbw7 in intestinal homeostasis and cancer, Cancer research 2015.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПЫТУЕМОГО ВЕЩЕСТВА И ЕГО МЕТАБОЛИТА НА МОДЕЛИ АЛОПЕЦИИ

Ногаева У.В., студ. 5 курса

Руководитель: **Ивкин Д.Ю.,** канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, начальник центр экспериментальной фармакологии

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

***E-mail*:** nogaeva.u@yandex.ru

Проведено доклиническое исследование и представлены результаты сравнительной эффективности испытуемого соединения по отношению к контролю и его активному метаболиту. Сделаны выводы о целесообразности дальнейшего изучения механизма действия на рост волос этих активных фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: *алопеция, волосы, доклинические исследования.*

Андрогенная алопеция (АГА) является заболеванием, которое широко распространено во всём мире и поражает как мужчин, так и женщин. Однако на данный момент существуют только два лекарственных препарата (ЛП), одобренные Американским Федеральным управлением по надзору за качеством пищевых и лекарственных препаратов (FDA) от выпадения волос. Ими являются финастерид, принимаемый перорально только для мужчин, и местный раствор миноксидила 2 или 5% для женщин и мужчин [1]. Основываясь на анализе современного ассортимента ЛП для лечения АГА, можно делать вывод о необходимости поиска и разработки новых активных фармацевтический субстанций.

Экспериментальная часть

Целью исследования являлась оценка влияния испытуемой субстанции и её активного метаболита на рост волос у мышей. В качестве *объектов* исследования были выбраны две субстанции, на основе которых приготовили гели, с концентрацией действующего вещества 1 % *(табл. 1)*.

Таблица 1

ГРУППЫ ЖИВОТНЫХ, ЗАДЕЙСТВОВАННЫЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

№	Лекарственный препарат	Количество животных (n)
1	Гелевая основа (контроль)	5
2	Гель основа + исследуемое вещество *(10,0 и 100 мг соответственно)*	5
3	Гель основа + метаболит исследуемого вещества *(10,0 и 100 мг соответственно)*	5

Доклинической моделью алопеции стала депиляция с дальнейшей оценкой состояния и процентного соотношения волосяных фолликулов в разных фазах роста. Именно эта модель, по мнению многих авторов, является наиболее доступной и показательной [2].

Исследование проводилось на мышах-самцах линии CBL57 с начальной средней массой тела 21,0 – 23,0. В начале эксперимента всем животным на дорсальной части спины был выбрит участок размером 2×2, на который 1 раз в день в течение 24-х дней наносили лекарственные препараты.

В ходе эксперимента было замечено, что динамика роста волос между исследуемыми группами и контролем неоднородна. Основываясь на мировых тенденциях в области трихологии, в ходе эксперимента проводилась фото-фиксация наблюдаемых изменений и на *рисунке 1* отражены данные на 8ой, 16ый и 24ый день эксперимента. В двух группах – у животных, которым наносили исследуемое вещество и метаболит исследуемого вещества, наблюдался постепенный и равномерный рост волос на выбритом участке. В то же время контрольной группе значимых визуальных изменений не было замечено.

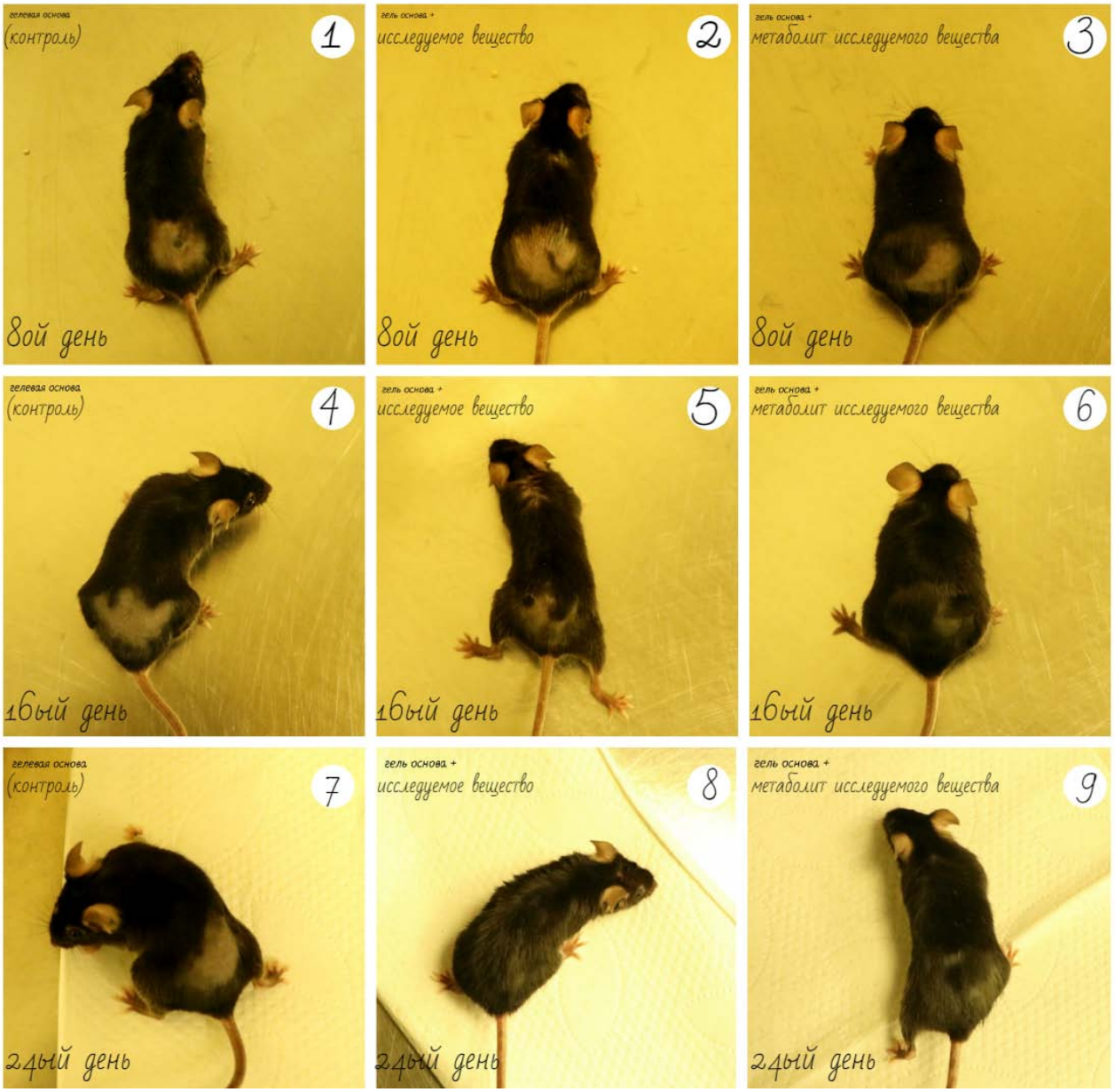


Рис. 1. Наблюдаемая динамика на 8ой, 16ый и 24ый день соответственно:
1,4,7 – контрольная группа, 2,5,8 – группа, которой наносили гель с исследуемым веществом,
3,6,9 – группа, которой наносили гель с метаболитом исследуемого вещества

Для более точной оценки эффективности изучаемых средств была проведена гистологическая оценка лоскутов кожи, взятых с области, подвергшейся воздействию лекарственных препаратов *(табл. 2)*. В качестве критерия эффективности было взято соотношение волосяных фолликулов (ВФ), находящихся в фазе роста (анагена) и фазе покоя (телогена).

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Препарат/количество ВФ в определённой фазе развития	***Фаза роста (анаген)***	***Фаза покоя (телоген)***	***Фаза отмирания (катаген)***
Контроль (гелевая основа)	7,4±3,98 %	92,2±3,78 %	0,2±0,22 %
Исследуемое вещество)	70,25 ±1,45 %	29,25±2,22 %	0,5±0,27 %
Метаболит исследуемого вещества)	70,8±17,38 %	27,8±16,14 %	0,4±0,27 %

Данные гистологического исследования и наблюдаемые визуальные изменения свидетельствуют о благоприятном влиянии исследуемого вещества и его метаболита на рост волос.

Выводы

Исследуемое вещество и его метаболит показали свою эффективность на доклинической модели алопеции по сравнению с контрольной группой, поэтому представляется целесообразным их дальнейшее изучение и выявление механизма действия на рост волос.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dhurat, R., Chitallia, J., May, T. W., Jayaraaman, A. M., Madhukara, J., Anandan, S., Klenk, A. (2017). An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. Skin Pharmacology and Physiology, 30(6), 298–305. doi:10.1159/000481141

2. Yan Zhanga, Jie-wen Wanga, Fan-zhi Qua, Yu-meng Zhanga, Guang-yue Su*ab and Yu-qing Zhao. Hair growth promotion effect of cedrol cream and its dermatopharmacokinetics.//RSC Advances. – 2018 – №73

SUMMARY

COMPARATIVE EFFICIENCY OF THE TESTED SUBSTANCE AND ITS METABOLITIS ON ALOPETIA MODEL

Nogaeva U.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Peterburg, 197376, Russian Federation

A preclinical study was conducted and the results of the comparative effectiveness of the test compound with respect to the control and its active metabolite are presented. Conclusions are drawn on the appropriateness of further studying the mechanism of action on hair growth of these active pharmaceutical substances.

Keywords: *alopecia, hair, preclinical studies.*

REFERENCES

1. Dhurat, R., Chitallia, J., May, T. W., Jayaraaman, A. M., Madhukara, J., Anandan, S., Klenk, A. (2017). An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. Skin Pharmacology and Physiology, 30(6), 298–305. doi:10.1159/000481141

2. Yan Zhanga, Jie-wen Wanga, Fan-zhi Qua, Yu-meng Zhanga, Guang-yue Su*ab and Yu-qing Zhao. Hair growth promotion effect of cedrol cream and its dermatopharmacokinetics.//RSC Advances. – 2018 – №73

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ЭТАНОЛА КАК АНТИДОТНОГО СРЕДСТВА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МЕТАНОЛОМ

Плахова А.М., студ. 5 курса
Руководители: **Гребенюк А.Н.,** профессор, д.м.н.,
Стрелова О.Ю., доцент, к. хим. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: plakhova97@mail.ru

Разработана технология производства, параметры стандартизации и оценка стабильности 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы. Разработаны и валидированы методики газохроматографического определения метанола в биологических жидкостях. Проводится эксперимент по определению показателя выживаемость на лабораторных животных.

Ключевые слова: *суррогаты алкоголя, метанол, биологические жидкости, 5% раствор этанола в 5% растворе глюкозы для инфузий, антидот.*

Острые отравления алкоголем и его суррогатами в Российской Федерации занимают стабильно высокие позиции в статистике отравлений и являются социально значимой проблемой. Согласно данным центра разработки национальной алкогольной политики в России ежегодно тысячи людей умирают от случайных отравлений алкоголем [1]. Основным антидотом при отравлении метанолом является этанол, который может вводиться пострадавшему перорально (при наличии сознания) или внутривенно капельно в виде раствора 5 или 10% концентрации на 5% растворе глюкозы [2]. Несмотря на то, что инфузионные растворы широко представлены на Российском рынке лекарственных средств, среди них нет ни одного зарегистрированного препарата, используемого в качестве антидота для лечения отравлений метанолом. [3].

Цель исследования: Определение эффективности применения и фармакокинетических характеристик инфузионного 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы, как антидотного средства при отравлении суррогатами алкоголя.

Экспериментальная часть

В проведенных нами ранее исследованиях была разработана технология производства 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы: к 800 мл воды для инъекций добавляли 50,00 г безводной глюкозы, 0,26 г натрия хлорида, растворяли. Далее раствором кислоты хлористоводородной 0,1 М устанавливали pH раствора до 3,0-4,0, добавляли 51,53 мл этанола, перемешивали, а затем доводили водой для инъекций до 1000 мл [6].

Разработаны параметры стандартизации данной лекарственной формы. Разработанные методики валидированы [4]. Проведена оценка стабильности инфузионного раствора в условиях ускоренного старения. Установлен предположительный срок годности – 3 года при комнатной температуре (15-25^{0}C). Разработаны и валидированы методики газохроматографического определения метанола в биологических жидкостях. Для определения спирта метилового был выбран алкилнитритный метод: в пенициллиновый флакон помещают 0,5 мл биологической жидкости лабораторного животного и 0,5 мл внутреннего стандарта (5‰ раствора пропанола), 0,5 мл трихлоруксусной кислоты, флакон закрывают резиновой пробкой и помещают в металлический стакан, укупоривают металлической крышкой с отверстием и затем вводят шприцом 0,25 мл 30% раствора натрия нитрита. Взбалтывают, выдерживают 1-2 мин, сухим, чистым шприцом отбирают 10 мкл газовой фазы и вводят в дозирующее устройство хроматографа. Для построения градуировочной кривой считают отношение площадей пиков метилнитрита и пропилнитрита (рис. 2). Исследование проводилось на газовом хроматографе GC-2010Plus, per. 19383-10 детектор ионизационно-пламенный, колонка Stabiwax-Rtx.

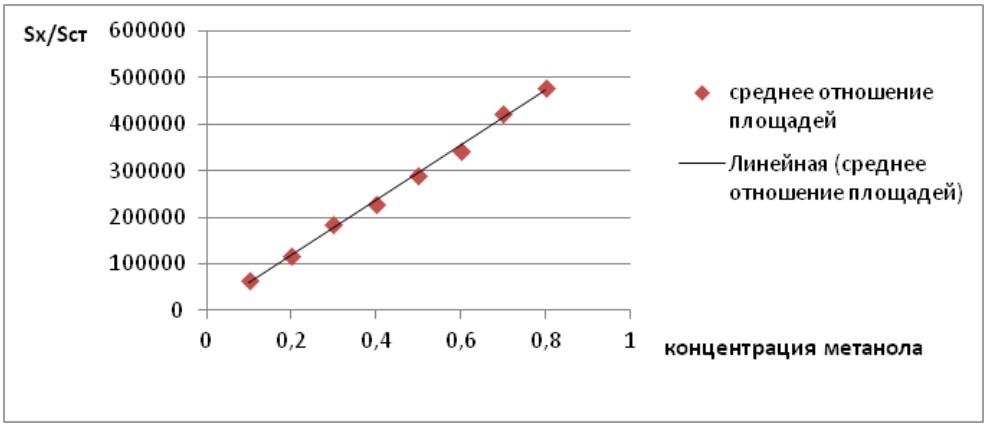


Рис. 2. Градуировочный график для определения метанола
Y = aX + b; R = 0,9984381

В настоящее время проводится эксперимент по определению показателя выживаемость на лабораторных животных. Определение параметра LD50 для крысах-самцах массой 250-360 г по методу Прозоровского выполняли следующим образом: 4 группы по 2 крысы, каждой группе вводится теоретически рассчитанная LD50 метанола на 100 г веса животного. Для расчета концентрация спирта мы использовали данные диссертации Халютина Д.А. (2015) – 5,5 г/кг, плотность метанола (ρ) = 0,7918 г/см^3 [5].

Таблица 1

РАСЧЕТ ПРАКТИЧЕСКОЙ LD50 МЕТАНОЛА ДЛЯ КРЫС

Крысы	Доза, г/кг	Vмет. = m/ρ, мл/кг	m крыс, г	V/100 г веса	V на массу крысы, мл	Результат
1	5,01	6,33	275	0,633	1,74	0
2			285		1,8	
3	6,31	7,97	285	0,797	2,27	0
4			280		2,23	
5	7,94	10,03	270	1,00	2,7	1
6			310		3,1	
7	10	12,63	326	1,26	4,1	2
8			353		4,45	

Затем на двух группах крыс будет проверен эксперимент по определению эффективности 5% раствора этанола в 5% растворе глюкозы для инфузии как антидота при отравлении метанола. Оценка будет проводиться на двух группах белых крыс, каждая из которых состоит из пяти животных. Первой группе будет введена LD50 метанола, а второй группе такое же количество метанола и антидот в виде инфузионного раствора этанола [6].

Вывод

По разработанной ранее методике приготовлены лекарственная форма для парентерального применения в качестве антидота при отравлении суррогатами алкоголя. Разработаны и валидированы методики газохроматографического определения метанола в биологических жидкостях. Проведен эксперимент по определению LD50 метанола на лабораторных животных, проводится оценка фармакокинетических характеристик изучаемого инфузионного раствора этанола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Центр разработки национальной алкогольной политики. Доступно на http://www.alcomarket.info/CRNAP/. [Дата обращения – 25.02.2020].

2. Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие алкоголя». [Электронное издание]. Режим доступа: http://oms.karelia.ru/docs/federal_zakon/files/.

3. Государственный реестр лекарственных средств URL: https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx [Дата обращения: 05.02.2020].

4. Разработка лекарственной формы этанола для парентерального применения в качестве антидота при острых отравлениях метанолом и этиленгликолем. Григорьева М.А., Гребенюк А.Н., Абросимова О.Н., Стрелова О.Ю. Материалы 18-го Всероссийского конгресса, посвященного 120-летию скорой медицинской помощи в России, Санкт-Петербург, 30-31 мая 2019 г. СПб.: ПСПБГМУ им.И.П.Павлова, 2019, с.45-46

5. Халютин Д.А. Экспериментальная оценка эффективности применения пептидных препаратов при отравлении этиловым спиртом: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.03.04; 14.03.06 – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, СПб – 2015, 20 с.

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Под ред. А.Н. Миронова и др. – М.: Гриф и К, 2013. – 944 с.

SUMMARY

DETERMINATION OF PHARMACOKINETIC CHARACTERISTICS OF AN INFUSION SOLUTION OF ETHANOL AS AN ANTIDOTIC AGENT FOR METHANOL POISONING

Plakhova A.M., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg 197376, Russian Federation

The production technology, standardization parameters and stability assessment of a 5% ethanol solution in a 5% glucose solution have been developed. Methods for gas chromatographic determination of methanol in biological fluids have been developed and validated. An experiment is being conducted to determine the survival rate in laboratory animals.

Keywords: *alcohol substitutes, methanol, gas-liquid chromatography, antidote.*

REFERENCES

1. Centr razrabotki nacional'noj alkogol'noj politiki http://www.alcomarket.info/CRNAP/.

2. Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Toksicheskoe dejstvie alkogolya». [Elektronnoe izdanie] http://oms.karelia.ru/docs/federal_zakon/files/.

3. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv URL: https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

4. Development of a dosage form of ethanol for parenteral use as an antidote for acute poisoning with methanol and ethylene glycol. Grigoryeva M.A., Grebenyuk A.N., Abrosimova O.N., Strelova O.Yu. Materials of the 18th All-Russian Congress dedicated to the 120th anniversary of emergency medical care in Russia, St. Petersburg, May 30-31, 2019, St. Petersburg: St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, 2019, pp. 45-46

5. Khalyutin D.A. An experimental evaluation of the effectiveness of the use of peptide drugs for poisoning with ethyl alcohol: dis. for the degree of Cand. honey. Sciences: 03/14/04; 03/14/06 – Military Medical Academy. CM. Kirova, St. Petersburg – 2015, 20 p.

6. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part 1 / Ed. A.N. Mironova et al. – M.: Grif and K, 2013. – 944 p.

МОДИФИКАЦИЯ СКРИНИНГОВЫХ МЕТОДИК ОЦЕНКИ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОД УСЛОВИЯ ТЕКУЩЕГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Поверяева М.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.**, канд. биол. наук,
доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** poveryaeva.marina@pharminnotech.com

В данной работе рассмотрена оценка параметров влияния различных факторов на модели гемической гипоксии, применяемой и видоизменяемой под условия текущего эксперимента.

Были оценены изменения следующих модифицируемых параметров: выраженность эффекта в зависимости от дозы прогипоксанта (натрия нитрит), воздействие референсных препарата на продолжительность жизни животных, влияние промежутка времени, через который вводили прогипоксант, после введения лекарственных препаратов на продолжительность жизни мышей.

Ключевые слова: *острая гемическая гипоксия, олифен, триметазидин.*

Гипоксия – это патофизиологическое состояние организма, которое возникает при самых разнообразных заболеваниях человека: любые формы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, кровопотери, ишемия миокарда, нарушения мозгового и периферического кровообращения и др.

Она возникает при недостаточном снабжении тканей кислородом, либо связана с нарушением его утилизации в процессе биологического окисления.

Гемическая гипоксия возникает вследствие нарушений в системе крови, а именно – уменьшения её кислородной емкости. В организме образуется патологическая форма гемоглобина, называемая карбоксигемоглобином – соединения гемоглобина с окисью углерода.

Нитрит натрия является производным азотной кислоты и в организме превращается в нитрат натрия, который окисляет двухвалентное железо гемоглобина до трехвалентного железа. Это приводит к образованию метгемоглобина, не способного обратимо связывать кислород. В результате этих процессов нарушается транспорт кислорода кровью и возникает гемическая гипоксия, характеризующаяся снижением способности гемоглобина эритроцитов присоединять кислород в капиллярах легких, транспортировать и отдавать оптимальное его количество в тканях [1].

Экспериментальная часть

Исследования проводились на аутбредных мышах – самках массой 22-24 г. Исследование выполняли 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 были получены из питомника «Рапполово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде.

Для создания модели острой гемической гипоксии животным вводили внутрибрюшинно натрия нитрит в различных дозах, 1-ой группе вводили натрия нитрит в дозе 100мг/кг, 2-ой 150 мг/кг, 3-ей 200 мг/кг и 4-ой 300 мг/кг, предварительно растворяемый в воде очищенной. Препараты вводили внутрижелудочно однократно за 40 минут до начала экспериментов. Животные контрольной группы получали 0,9% физиологический раствор в эквиобъемных количествах. Учитывали продолжительность жизни мышей в минутах [2].

Для выбора необходимой дозы прогипоксанта, мыши были случайным образом рандомизированы и разделены на 4 группы по 10 в каждой.

Критерием оценки антигипоксического действия исследуемых веществ по данной методике, являлось увеличение время жизни животного по сравнению с контролем.

Для выбора оптимального референсного лекарственного препарата с уже известной антигипоксической активностью, мыши были случайным образом рандомизированы и разделены на 3 группы по 10 мышей в каждой для однократного введения **перорального** введения испытуемого препарата. 1-я группа (контрольная) получала 0,9% раствор NaCl в объеме 10 мл/кг, 2-я группа триметазидин в дозе 10 мг/кг, 3-я группа олифен в дозе 0,5 мг/кг за 40 минут до инъекции натрия нитрита в дозе 300 мг/кг.

Критерием оценки антигипоксического действия исследуемых веществ по данной методике, являлось увеличение время жизни животного по сравнению с контролем.

Так же был проведен анализ литературных источников на предмет промежутка времени, за который вводили испытуемые препараты. Описаны временные интервалы в 30, 40, 45 и 60 минут. Очевидно, что все препараты имеют различный фармакокинетический параметр T_{max}, соответствующий максимальной концентрации препарата в крови, а, следовательно, максимальной выраженности эффекта.

В таблицах 1 и 2 отражены зависимости продолжительности времени жизни мышей от вводимой дозы прогипоксанта и представлены данные по изменению продолжительности жизни животных, получавших референсные препараты. Гибель 100 % животных на прогипоксанте наблюдали на всех 4 дозах

нитрита натрия, изменялось лишь время продолжительности жизни, так при уменьшении дозы в 2 раза (150 и 300 мг/кг) показатель времени вырос чуть более, чем в 2 раза, статистически достоверных различий между дозами 100 и 150 мг/кг нитрита натрия не наблюдалось.

Таблица 1

ЗАВИСИМОСТЬ ВРЕМЕНИ ЖИЗНИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ОТ ДОЗЫ ПРОГИПОКСАНТА

Доза	100 мг/кг	150 мг/кг	200 мг/кг	300 мг/кг
Время жизни, мин	33,43±3,03	34,87±8,03	20,87±8,90	15,21±2,11

И триметазидин и олифен в исследованных дозах показали прирост времени продолжительности жизни приблизительно в 2 раза, выбор препарата будет зависеть от особенностей испытуемых субстанций.

Таблица 2

СРАВНЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НА ТРИМЕТАЗИДИНЕ И ОЛИФЕНЕ В СРАВНЕНИИ С КОНТРОЛЕМ

Препарат	Натрия хлорид, эквиобъёмно	Триметазидин 10 мг/кг	Олифен 0,5 мг/кг
Время жизни, мин	15,21±2,11	29,61±10,22[1]	34,35±12,97[1]

Примечание: 1 – достоверные различия ($p<0,05$) относительно контрольной группы.

Вывод

Становится очевидным, что параметры модели гемической гипоксии являются модифицируемыми, что позволяет использовать её более широко, ориентируясь при этом на статистические сравнения с данными обязательных групп контроля без лечения и референсных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малкова Я. Г., Кальченко Г. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии // Молодой ученый. 2010. №3. 318-319

2. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / под ред. Л.Д.Лукьяновой. // М., 1990. – 18 с.

SUMMARY

MODIFICATION OF SCREENING METHODS FOR EVALUATING ANTIGYPOXIC ACTIVITY UNDER THE CONDITIONS OF THE CURRENT EXPERIMENT

Poveryaeva M.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this work, we evaluated the parameters that affect the factors of hemic hypoxia, used and modified in the current experiment.

The following variable parameters were determined: a pronounced effect depending on the dose of the progipoxant (sodium nitrite), the effect of the reference drug on the life span of the animals, and the effect on the length of time through which the progipoxant was administered after the use of drugs on the life span of mice.

Keywords: *acute hemic hypoxia, olifene, trimetazidine.*

REFERENCES

1. Malkova Ya. G., Kalchenko G. The use of various models of hypoxia in experimental pharmacology // Young scientist2010. №3. 318-319

2. Guidelines for the experimental study of drugs proposed for clinical study as antihypoxic drugs / ed. L.D. Lukyanova. // M., 1990. – 18 p.

ВЛИЯНИЕ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6

Приходько В.А., асп. 1 года обучения
Руководители: **Оковитый С.В.**, докт. мед. наук, проф., **Сысоев Ю.И.**
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Изучено влияние стеатоза печени на поведение мышей линии C57BL/6.

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени; печеночная энцефалопатия; поведенческие тесты.*

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) – хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировых отложений в гепатоцитах в отсутствие повреждающего воздействия алкоголя. По современным оценкам, НЖБП выявляется приблизительно у четверти мирового населения, что делает ее одной из основных причин хронической патологии печени [1]. Одним из осложнений НЖБП является печеночная энцефалопатия (ПЭ), включающая в себя широкий спектр психоневрологических расстройств [2]. Динамика развития этих изменений, выраженность на той или иной стадии патологического процесса в печени, а также выраженность нарушений ЦНС при этом изучены недостаточно, равно как и возможности фармакологической коррекции.

Экспериментальная часть

Исследование выполнено на 33 инбредных мышах-самцах линии C57BL/6 массой 20-25 г, рандомизированных на 4 группы. Из них 3 в течение 6 месяцев находились на высококалорийной диете (ВКД), включавшей в себя стандартный корм с добавлением топленого говяжьего жира (21,1%), D-фруктозы (41%) и холестерола (1,25%), а также воду с добавлением 42 г/л D-фруктозы. Один раз в неделю этим мышам вводили внутрибрюшинно 0.32 мкг/кг тетрахлорметана (CCl_4). На протяжении всего периода ВКД животные каждой группы получали внутрь эмпаглифлозин (Джардинс®) в дозе 2 мг/кг/д (ЭМПА; n = 6), либо L-орнитина L-аспартат (Гепа-Мерц®) в дозе 1.5 г/кг/д (Гепа-Мерц; n = 8), или эквивиобъемное количество физиологического раствора (Контроль; n = 9). Интактные мыши, составлявшие 4-ю группу (Интакт; n = 10), получали стандартный корм и воду без добавок. По истечении периода ВКД животных тестировали в тестах «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «Черно-белая камера» (ЧБК) (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Активность животных регистрировали в течение 3 минут при помощи видеокамеры с последующим анализом записей с использованием программы VideoMot2 (TSE Systems, Германия). Показатели, оцениваемые в каждом тесте, представлены на рисунках 1, 2 и 3.

В тесте ОП мыши контрольной группы передвигались с меньшей скоростью, по сравнению со здоровыми животными ($p<0.05$). Несмотря на то, что количество замираний у них не отличалось от показателей интактной группы, суммарное время замираний было меньше ($p<0.05$). У мышей, получавших эмпаглифлозин, количество грумингов было выше, чем у контрольных животных ($p<0.05$). Гепа-Мерц увеличивал пройденную дистанцию у мышей с НЖБП по сравнению с интактной группой ($p<0.05$) и увеличивал время, проводимое мышами в центральной зоне по сравнению с группой, получавшей эмпаглифлозин (см. рис. 1).

В тесте ПКЛ животные контрольной группы продемонстрировали увеличение числа стоек и свисаний по сравнению с интактными ($p<0.01$). Мыши с НЖБП, получавшие Гепа-Мерц, чаще заходили в закрытые рукава ($p<0.05$), а также проводили больше времени в открытых рукавах ($p<0.01$) по сравнению со здоровыми животными (см. рис. 2).

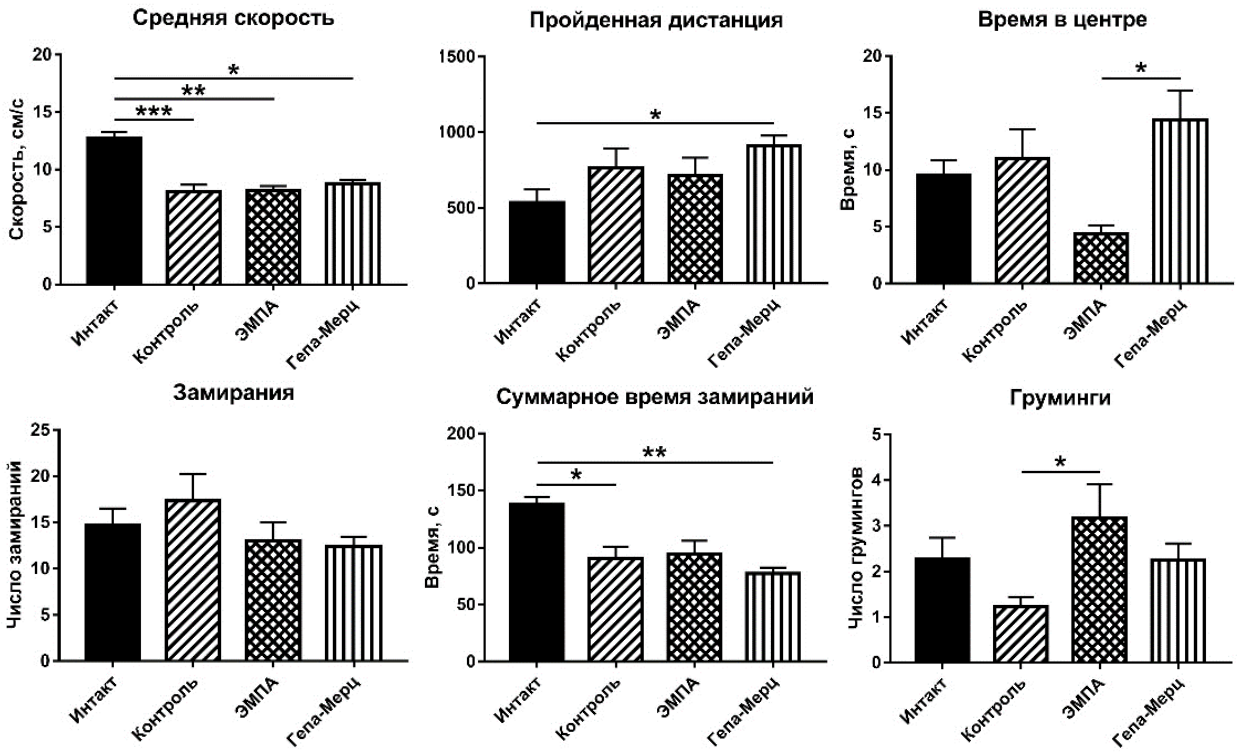


Рис. 1. Влияние НЖБП на поведение мышей в тесте ОП;
* – p<0.05; ** – p<0.01; *** – p<0.001

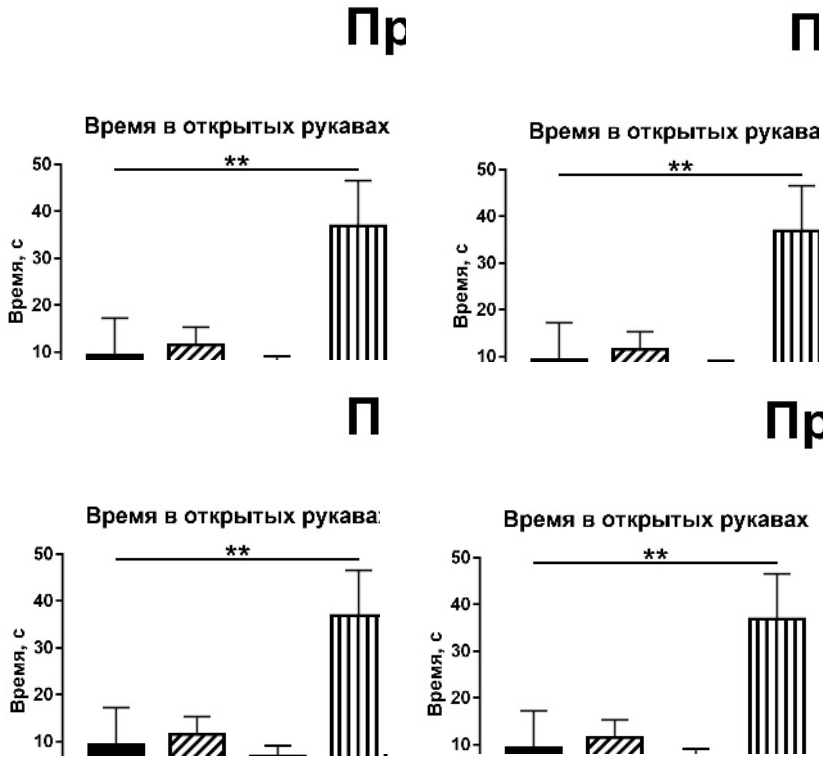


Рис. 2. Влияние НЖБП на поведение мышей в тесте ПКЛ;
* – p<0.05; ** – p<0.01

Как и ОП, тест ЧБК показал статистически значимое (p<0.0001) снижение скорости движения у всех мышей с экспериментальной НЖБП. Контрольные животные в данном тесте были более склонны нахо-

диться в черной зоне, нежели интактные, и практически не совершали грумингов в белой зоне. Мыши, получавшие эмпаглифлозин, дольше находились в белой зоне ($p<0.05$), совершая больше грумингов ($p<0.01$) по сравнению с контролем. Латентность первого захода в черную зону у таких животных была выше по сравнению с контрольными животными ($p<0.01$) (см. рис. 3).

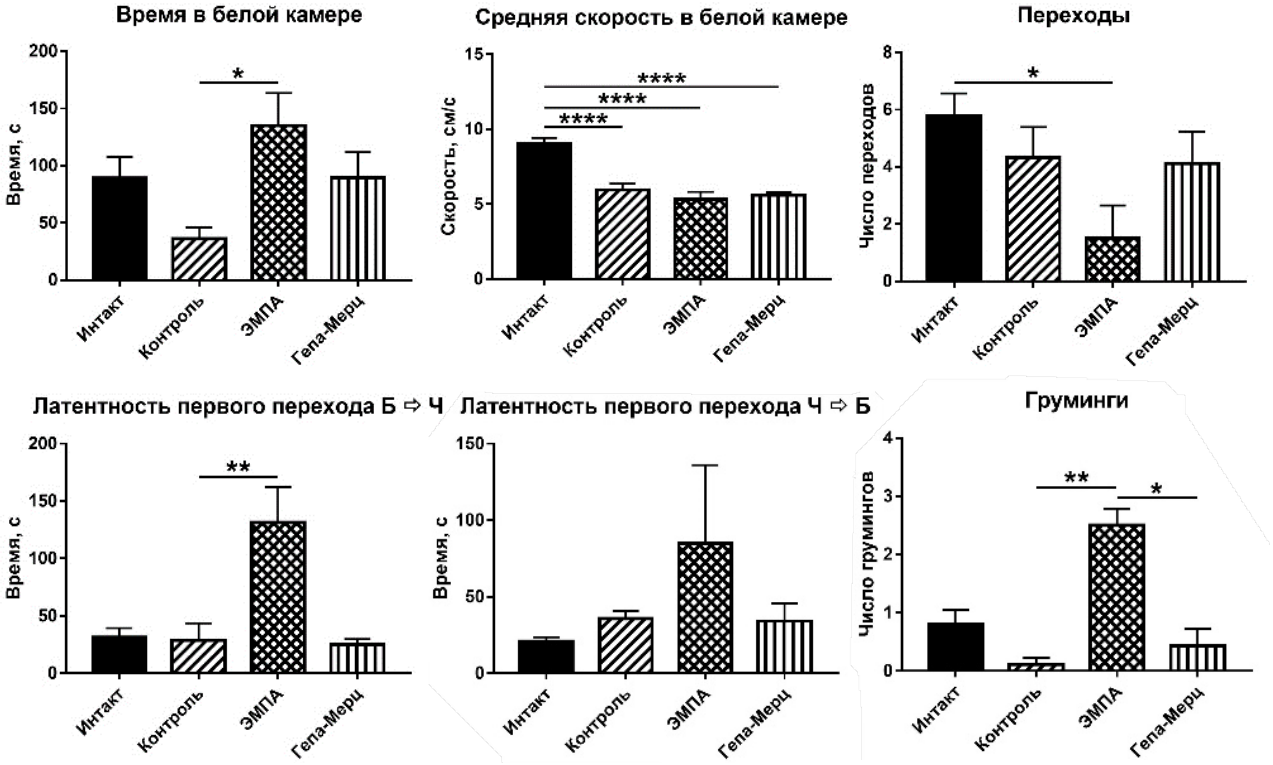


Рис. 3. Влияние НЖБП на поведение мышей в тесте ЧБК;
* – $p<0.05$; ** – $p<0.01$; **** – $p<0.0001$

Выводы

У мышей линии C57BL/6 с экспериментальной НЖБП, индуцированной сочетанием ВКД и введением CCl_4, наблюдаются изменения поведения, которые можно зафиксировать в тестах ОП, ПКЛ и ЧБК. Однако данные изменения нельзя охарактеризовать как повышение уровня тревожности – одного из наиболее характерных проявлений печеночной энцефалопатии. Возможно, влияние НЖБП на поведение мышей данной линии носит более комплексный характер и не может быть классифицировано как повышение/понижение уровня тревожности. Применение эмпаглифлозина и L-орнитина L-аспартата позволяет уменьшить выраженность отдельных поведенческих изменений у экспериментальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maurice J. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin. Med. (Lond.), 2018; 18 (3): 245-250. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-245.

2. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. Gastroenterol. Rep. (Oxf.), 2017; 5 (2): 138-147. DOI: 10.1093/gastro/gox013.

SUMMARY

EFFECTS OF LIVER STEATOSIS ON C57BL/6 MICE BEHAVIOUR

Prikhodko V.A., 1st year graduate student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The present work is aimed at evaluating the effects of liver steatosis on C57BL/6 mice behaviour.

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease; hepatic encephalopathy; behavioural testing.*

REFERENCES

1. Maurice J. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin. Med. (Lond.), 2018; 18 (3): 245-250. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-245.

2. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. Gastroenterol. Rep. (Oxf.), 2017; 5 (2): 138-147. DOI: 10.1093/gastro/gox013.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ MDM2 НА ТРАНСКРИПЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ БЕЛКА P53

Романова А.А., соискатель, Львова М.Ю., маг. 1 курса

Руководитель: **Трибулович В.Г.,** канд. хим.наук., с.н.с.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),

НИЛ «Молекулярная фармакология»

190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26, Российская Федерация

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

Рассмотрены наиболее изученные гены-мишени белка p53, отвечающие за арест клеточного цикла (*p21*, *14-3-3*) и апоптоз (*Puma*, *Noxa*) для определения доминирующего внутриклеточного эффекта при воздействии противораковых агентов на опухолевую клетку.

Ключевые слова: *белок p53, гены-мишени p53, апоптоз, арест клеточного яикла, ПЦР в реальном времени.*

Белок p53 является одним из ключевых онкосупрессоров у млекопитающих. Именно он запускает механизмы, поддерживающие нормальное функционирование клеток в многоклеточном организме. p53 регулирует клеточный цикл, репарацию ДНК и апоптоз клетки путем активации транскрипции различных генов [1]. Связывание p53 с Е3-убиквитин-лигазой MDM2 приводит к ингибированию транскрипционной активности p53, а также делает его мишенью для убиквитин-зависимого протеолиза. С этим механизмом деактивации p53 связывают развитие более половины опухолей. Фармакологическое подавление взаимодействия p53-MDM2 приводит к стабилизации p53 и стимуляции его противоопухолевой активности путем запуска транскрипции его генов-мишеней [2].

Однако в случае каждого конкретного реактиватора p53 остается открытым вопрос: какой клеточный эффект будет доминировать – апоптоз, то есть необратимая гибель опухолевых клеток, или остановка клеточного цикла, после которой возможны различные варианты функционирования клетки. В последнем случае существенно возрастает риск вторичного развития опухоли из выживших клеток. Зачастую такие опухоли оказываются нечувствительными как к исходной терапии, так и к широкому спектру препаратов, что приводит к необходимости искать альтернативные схемы терапии. Анализ транскрипционных механизмов, активируемых тем или иным таргетным агентом, позволит наиболее эффективно осуществлять разработку препаратов и отсеивать вещества-кандидаты с высоким риском развития химиорезистентности.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись гены-мишени p53: *p21*, *14-3-3*, *PUMA* и *NOXA* в условиях обработки клеток рака прямой кишки человека HCT-116 ингибиторами MDM2: Nutlin-3A, RG7112 и соединениями, разработанными в НИЛ «Молекулярная фармакология».

Оценку влияния веществ на рост опухолевых клеток HCT-116 (клеток рака толстой кишки) осуществляли с помощью системы скрининга Operetta CLS (Perkin Elmer). Использование 96-луночных планшетов позволило осуществлять варьирование условий в рамках одного эксперимента. Проводили измерение конфлюэнтности монослоя в режиме прижизненного анализа [3]. Для количественной оценки использовали характеристику интенсивности свечения, пропорциональную количеству клеток.

Подбор праймеров для оценки экспрессии выбранных генов осуществляли с помощью портала NCBI (табл.). При выборе участков отжига праймеров учитывалась их специфичность в отношении последовательности ДНК клеточной линии HCT-116. При отборе праймеров соблюдался ряд стандартных требований, выполнение которых повышает эффективность и специфичность реакции.

НУКЛЕОТИДНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ

Ген	Праймер	Последовательность (5'-3')
p21	прямой	ACTGTCTTGTACCCTTGTGCC
	обратный	AAATCTGTCATGCTGGTCTGC
14-3-3	прямой	CATCATTGACTCAGCCCGGT
	обратный	AGTGTCAGGTTGTCTCGCAG
Puma	прямой	GCGAGACTGTGGCCTTGTGT
	обратный	CGTTCCAGGGTCCACAAAGT
Noxa	прямой	GCTGGAAGTCGAGTGTGCTA
	обратный	TTCCTGAGCAGAAGAGTTTGG

Материал для проведения обратной транскрипции получали путём обработки клеток низкомолекулярными ингибиторами MDM2 в течение 48 часов. Для выделения суммарной РНК использовали TRIzol Reagent (AMBION, Thermofisher). Проводили отжиг Oligo(dT) с помощью амплификатора T100 Thermal Cycler (Bio-Rad Laboratories) при температуре 70˚С в течение 2 минут. Обратную транскрипции осуществляли в том же амплификаторе при температурах 40˚С в течение 60 минут и 70˚С в течение 10 минут, используя реакционную смесь MMLV RT kit (Евроген).

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в амплификаторе CFX96 Touch Real-Time (Bio-Rad Laboratories). Объем смеси для амплификации составлял 20 мкл и включал в свой состав реакционную смесь qPCRmix-HS (Евроген), олигонуклеотидные праймеры, деионизированную воду и матрицу (кДНК).

В качестве контрольных проб использовали: негативный контроль (деионизированная вода), отрицательный контроль (образец, не содержащий исследуемую кДНК), положительный контроль (пробы, включающие в себя кДНК с серийным двукратным разведением) и дополнительный контроль (суммарная РНК, послужившая матрицей для исследуемой кДНК) [4]. В роли референсного гена для выравнивания внесенного в реакцию количества транскриптов использовали GAPDH (ген домашнего хозяйства).

Разработанные в ходе исследования протоколы использовали для анализа экспрессии целевых генов при обработке клеток известными ингибиторами белка MDM2 разных поколений (Nutlin-3A и RG7112) и новым кандидатом.

Известно, что в случае Nutlin-3A помимо апоптоза в значительной степени происходит обратимая остановка клеточного цикла, что приводит к развитию химиорезистентности. Продвинутый аналог RG7112 вызывает в большей степени апоптоз, то есть p53-опосредованную гибель опухолевых клеток [3]. Использование известных противораковых агентов позволило соотнести клеточные эффекты (апоптоз и остановка клеточного цикла) с профилями экспрессии исследуемых генов и провести сравнение данных результатов для изучения собственного кандидата, используя Nutlin-3A и RG7112 в качестве контролей.

Полученные данные позволили сделать следующий вывод: несмотря на более высокую EC_{50} предлагаемого кандидата, чем у RG7112, он более эффективно индуцирует апоптоз, и в меньшей степени способствует развитию вторичных резистентных опухолей в результате обратимого ареста клеточного цикла. Это утверждение согласуется с количественными данными о выживаемости и пролиферации опухолевых клеток, полученными в других экспериментах.

Выводы

В результате работы были подобраны условия культивирования и обработки опухолевых клеток ингибиторами MDM2, а также оптимизирована методика оценки экспрессии выбранных генов (*p21*, *14-3-3*, *Puma* и *Noxa*) с использованием известных таргетных агентов. Был проведен анализ клеточного эффекта и риска развития вторичной химиорезистентности при обработке опухолевых клеток новым противораковым агентом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davidovich P. Discovery of novel isatin-based p53 inducers. ACS MedChemLett., 2015; 6: 856–860. DOI:10.1021/acsmedchemlett.5b00011.

2. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. Успехи биологической химии, 2007; 47: 3–52.

3. Tovar C., Graves B. MDM2 small-molecule antagonist RG7112 activates p53 signaling and regresses human tumors in preclinical cancer models. Cancer Res., 2013; 73(8): 2587–2597. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2807.

4. Ребриков Д.В. ПЦР «в реальном времени». Москва: БИНОМ, 2009: 215 с.

SUMMARY

INFLUENCE OF MDM2 INHIBITORS ON P53 TRANSCRIPTIONAL ACTIVITY

Romanova A.A., aspirant, Lvova M.Yu., 1th year master
St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University),
laboratory of Molecular Pharmacology;
26, Moscow Prospect, St. Petersburg, 190013, Russian Federation

The most studied p53 targets genes, responsible for cell cycle arrest (*p21*, *14-3-3*) and apoptosis (*Puma*, *Noxa*) for determination of the dominating intracellular effect after antitumor drug administration are considered.

Keywords**:** *p53 protein, p53 target genes, apoptosis, cell cycle arrest, real-time PCR.*

REFERENCES

1. Davidovich P. Discovery of novel isatin-based p53 inducers. ACS MedChemLett., 2015; 6: 856–860. DOI:10.1021/acsmedchemlett.5b00011.

2. Chumakov P.M. Protein p53 and its universal functions in multicellular organism. Successes of biological chemistry, 2007; 47: 3–52. (in Russian).

3. Tovar C., Graves B. MDM2 small-molecule antagonist RG7112 activates p53 signaling and regresses human tumors in preclinical cancer models. Cancer Res., 2013; 73(8): 2587–2597. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2807.

4. Rebrikov D.V. PCR “in real time”. Moscow: BINOM, 2009: 215 p. (in Russian).

ВЫСОКОСОДЕРЖАТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ В РАЗРАБОТКЕ ТАРГЕТНЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ

Сагайдак А.В., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Гарабаджиу А.В.**, докт. хим. наук., проф., проректор по научной работе
Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 26, Российская Федерация

E-mail**:** aleksandrasagaidak@yandex.ru

Использование высокосодержательного анализа в контексте создания таргетных противоопухолевых препаратов для определения качественных и количественных параметров воздействия соединений-кандидатов на клеточные модели.

Ключевые слова: *высокосодержательный анализ (BCA), high-content analysis (HCA), high-content screening (HCS), скрининг, соединения-кандидаты.*

Высокосодержательный анализ (BCA) или high-content analysis (HCA) был предложен около двадцати лет назад как многообещающий аналитический подход к разработке лекарственных препаратов. На данный момент BCA занимает собственную нишу в скрининге фармакологической и токсикологической активностей кандидатов при создании лекарств для лечения различных заболеваний – онкологических, инфекционных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных [1].

Технология BCA объединяет автоматизированную микроскопию и анализ полученных изображений для количественного определения морфологических и биохимических свойств целой клетки или ее компонентов. Она позволяет количественно и качественно оценивать изменения, происходящие на мембранном, цитоплазматическом или ядерном уровне клетки в результате обработки какими-либо исследуемыми веществами [2].

Фиксирование изменений в строении, экспрессии белков и структуре ДНК осуществляется благодаря введению в клетки флуоресцирующих компонентов (флуоресцентные красители, молекулярные зонды, антитела, репортерные гены). Применяя метод мечения клеток флуоресцирующими маркерами можно определить фазу их клеточного цикла и жизнеспособность. Совместное использование маркеров с разными максимумами поглощения и излучения позволяет одновременно измерить несколько различных параметров [3].

В современных приборах для ВСА реализована возможность работы с 96-луночными планшетами, и, таким образом, содержательность анализа обусловлена не только возможностью одновременного определения нескольких анализируемых параметров, но и проведения параллельного скрининга ряда соединений-кандидатов [4].

Высокосодержательный анализ используется в НИЛ «Молекулярная фармакология» для скрининга низкомолекулярных соединений-кандидатов, обладающих таргетным проапоптотическим действием за счет реактивации белка p53.

Биологическая роль белка p53 заключается в сохранении генетической стабильности и однородности клеток многоклеточного организма. При возникновении повреждений ДНК и нарушения функционирования клетки в результате стрессовых ситуаций или заражения вирусами наблюдается активация p53. В нормальных клетках повышение экспрессии p53, в свою очередь, обеспечивает регуляторное связывание p53 с Е3-убиквитинлигазой MDM2, что нивелирует проапоптотический эффект. В случае опухолевых заболеваний терапевтической стратегией является восстановление транскрипционной активности онкосупрессора p53 и реактивация его антионкогенных свойств, в том числе, за счет ингибирования белок-белкового взаимодействия p53-MDM2 [5].

Выводы

Использование ВСА при разработке ингибиторов связывания p53-MDM2 позволяет оценить степень фармакологического воздействия соединений на жизнеспособность опухолевых клеток (аденокарцинома толстой кишки человека – HCT-116), фенотипические изменения клеток, а также на указанное белок-белковое взаимодействие.

Таким образом, использование ВСА позволяет существенно ускорить процесс разработки таргетных лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов MDM2, действие которых приводит к стабилизации p53 и стимуляции его онкосупрессорных свойств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 19-73-10150).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fraietta I., Gasparri F. The development of high-content screening (HCS) technology and its importance to drug discovery, 2016; 11 (5): 501-14. DOI: 10.1517/17460441.2016.1165203.

2. Li S., Xia M. Review of high-content screening applications in toxicology, 2019; 93 (12): 3387-3396. DOI: 10.1007/s00204-019-02593-5.

3. Andrew J. Massey Multiparametric Cell Cycle Analysis Using the Operetta High-Content Imager and Harmony Software with PhenoLOGIC, 2015; 10 (7): 1-16. DOI: 10.1371/journal.pone.0134306.

4. Mattiazzi Usaj M., Styles E.B., Verster A.J., Friesen H., Boone C., Andrews B.J. High-Content Screening for Quantitative Cell Biology, 2016; 26 (8): 598-611. DOI: 10.1016/j.tcb.2016.03.008.

5. Fedorova O., Daks A., Petrova V., Petukhov A., Lezina L., Shuvalov O., Davidovich P., Kriger D., Lomert E., Tentler D., Kartsev V., Uyanik B., Tribulovich V., Demidov O., Melino G., Barlev N.A. Novel isatin-derived molecules activate p53 via interference with Mdm2 to promote apoptosis, 2018; 17 (15): 1917-1930. DOI: 10.1080/15384101.2018.1506664.

SUMMARY

HIGH-CONTENT SCREENING IN THE TARGETED CANCER DRUGS DISCOVERY

Sagaidak A., 1st year graduate student
Saint-Petersburg State Institute of Technology;
26, Moscow av., St. Petersburg, 190013, Russian Federation

High-content analysis (HCA) for the qualitative and quantitative analysis of parameters of drug candidates interaction with biological systems.

Keywords: *high-content analysis (HCA), high-content screening (HCS), screening, candidate compounds*.

REFERENCES

1. Fraietta I., Gasparri F. The development of high-content screening (HCS) technology and its importance to drug discovery, 2016; 11 (5): 501-14. DOI: 10.1517/17460441.2016.1165203.

2. Li S., Xia M. Review of high-content screening applications in toxicology, 2019; 93 (12): 3387-3396. DOI: 10.1007/s00204-019-02593-5.

3. Andrew J. Massey Multiparametric Cell Cycle Analysis Using the Operetta High-Content Imager and Harmony Software with PhenoLOGIC, 2015; 10 (7): 1-16. DOI: 10.1371/journal.pone.0134306.

4. Mattiazzi Usaj M., Styles E.B., Verster A.J., Friesen H., Boone C., Andrews B.J. High-Content Screening for Quantitative Cell Biology, 2016; 26 (8): 598-611. DOI: 10.1016/j.tcb.2016.03.008.

5. Fedorova O., Daks A., Petrova V., Petukhov A., Lezina L., Shuvalov O., Davidovich P., Kriger D., Lomert E., Tentler D., Kartsev V., Uyanik B., Tribulovich V., Demidov O., Melino G., Barlev N.A. Novel isatin-derived molecules activate p53 via interference with Mdm2 to promote apoptosis, 2018; 17 (15): 1917-1930. DOI: 10.1080/15384101.2018.1506664.

ЭКСПРЕССИЯ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Сарсенова Е.А., студ. маг. 1 года обучения

Руководитель: **Янкелевич И.А.**, канд. биол. наук, доц.

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

***E-mail*:** Elizaveta.Sarsenova@spcpu.ru

Произведено изучение роли толл-подобных рецепторов в реакциях иммунного ответа в тонком кишечнике крыс, претерпевших хроническое стрессорное воздействие.

Ключевые слова: *толл-подобные рецепторы, стресс, синдром раздражённого кишечника*

Широко известно, что эмоциональный стресс, как и стресс инфекционный, вызывает бурную реакцию молекулярных и клеточных факторов врождённого иммунитета. Однако механизм этого процесса изучен недостаточно, а реакция тех или иных агентов иммунной защиты вызывает множество споров в научном сообществе.

Незаменимыми участниками иммунной системы, ответственными за распознавание чужеродных структур, являются толл-подобные рецепторы (TLR). TLR необходимы организму на раннем этапе иммунного ответа. Их главной функцией является индукция выработки цитокинов и хемокинов, что приводит к возникновению воспалительной реакции. На сегодняшний день известно уже более 10 членов семейства толл-подобных рецепторов. В данном исследовании будет рассмотрен TLR-2. Согласно классической теории, TLR-2 ответственен за распознавание молекулярных паттернов грамположительных бактерий [1]. Кроме того, существуют данные об экспрессии TLR-2 в ответ на стрессорное воздействие [2].

Как известно, чрезмерная стрессовая нагрузка приводит к возникновению физиологических патологий, в частности, в виде органических поражений желудочно-кишечного тракта, таких как язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит и синдром разражённого кишечника [3]. Механизмы развития перечисленных патологий до сих пор не ясны. В данном исследовании мы предположили, что в запуске патологических процессов могут принимать участие компоненты иммунной системы, а именно толл-подобные рецепторы.

Целью данного исследования является изучение динамики изменений экспрессии TLR-2 при хроническом эмоциональном стрессе и определение его роли в развитии стресс-опосредованных заболеваний, таких как синдром раздражённого кишечника.

Экспериментальная часть

В эксперименте сравнивались две группы крыс: восемь животных, претерпевших хроническое стрессорное воздействие ежедневно в течении десяти дней в виде плавания в холодной воде (около 10°C) в течении 2 минут и группа из восьми интактных животных, являющаяся контрольной.

По окончании эксперимента был осуществлён забор участка тонкого кишечника для исследования экспрессии TLR-2 методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (см. рис.). Для проведения ПЦР использовались следующие наборы: Gene Elute Mammalian total RNA mini preparation

kit, Sigma-Aldric – для выделения РНК из тканей тонкого кишечника; RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Thermo Scientifi – для синтеза кДНК на матрице РНК методом обратной транскрипции. Определения относительного уровня экспрессии проводилось с использованием набора реактивов БиоМастер Hs-qPCR (2x).

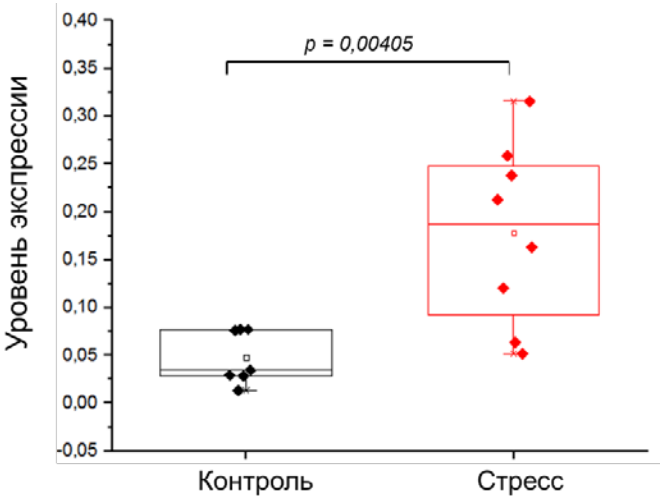


Рис. Уровень экспрессии TLR-2 в тонком кишечнике крыс, претерпевших хронический стресс (в качестве контроля приведена группа интактных животных)

В качестве референсного гена использовался ген синтеза фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы.

Полученный результат свидетельствует о достоверном повышении экспрессии TLR-2 в условиях хронического эмоционального стресса. Статистическая обработка проводилась методом OneWay Anova, достоверность различий была подтверждена с использованием критерия Тьюки.

Вывод

Полученные данные помогут внести ясность в функционирование толл-подобных рецепторов как факторов врождённого иммунитета и выявить их роль в стресс-опосредованных заболеваниях, таких как синдром раздражённого кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. Immunity, 2011; 34(5): 637-50. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.05.006.

2. Nie X., Kitaoka S., Tanaka K., Segi-Nishida E., Imoto Y., Ogawa A., Nakano F., Tomohiro A., Nakayama K., Taniguchi M., Mimori-Kiyosue Y., Kakizuka A., Narumiya S., Furuyashiki T. The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation. Neuron, 2018; 99(3): 464-479. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.06.035.

3. Dlugosz A., Zakikhany K., Acevedo N., D'Amato M., Lindberg G. Increased Expression of Toll-Like Receptors 4, 5, and 9 in Small Bowel Mucosa from Patients with Irritable Bowel Syndrome. Biomed Res. Int., 2017; 9624702. DOI: 10.1155/2017/9624702.

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF THE EXPRESSION OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN SMALL INTESTINE DURING CHRONIC STRESS CHALLENGE

Sarsenova E., 1st year MS student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The role of Toll-like receptors in the response of immune and endocrine systems on chronic stress challenge had been studied.

Keywords: *toll-like receptors, stress, irritable bowel syndrome.*

REFERENCES

1. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. Immunity, 2011; 34(5): 637-50. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.05.006.

2. Nie X., Kitaoka S., Tanaka K., Segi-Nishida E., Imoto Y., Ogawa A., Nakano F., Tomohiro A., Nakayama K., Taniguchi M., Mimori-Kiyosue Y., Kakizuka A., Narumiya S., Furuyashiki T. The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation. Neuron, 2018; 99(3): 464-479. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.06.035.

3. Dlugosz A., Zakikhany K., Acevedo N., D'Amato M., Lindberg G. Increased Expression of Toll-Like Receptors 4, 5, and 9 in Small Bowel Mucosa from Patients with Irritable Bowel Syndrome. Biomed Res. Int., 2017; 9624702. DOI: 10.1155/2017/9624702.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ В ПРОЦЕССЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Сорокина Н.В., студ. 4 курса

Руководитель: **Янкелевич И.А.,** канд. биол. наук

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

***E-mail*:** nadezhda.sorokina@pharminnotech.com

Подобрана оптимальная методика проведения МТТ – теста для оценки цитотоксичности лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *цитотоксичность, МТТ – тест.*

Важная часть разработки и доказательства терапевтического эффекта соединений в процессе доклинических испытаний – подтверждение отсутствия цитотоксичности при определенной терапевтической концентрации [1]. Для определения цитоксичности применяют различные методики. Наиболее воспроизводимыми и точными являются методы определения, основанные на оценке метаболической активности клеток.

Одним из таких методов является оценка жизнеспособности клеток, основанная на изменении окраски соединений под действием клеточных ферментов. В качестве реагента могут быть использованы соли тетразолия: **MTT** – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид, **MTS** – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2H-тетразолиум, **XTT –** 2,3-бис-(2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил)-2H-тетразолиум-5-карбоксанилид, **WST** – 2-(2-метокси-4-нитропентил)-3-(4-нитропентил)-5-(2,4-дисульфофенил)-2H-тетразолиум. Каждый из рассмотренных реагентов имеет свою сферу применения. Такие соли тетразолия, как MTS, XTT, WST имеют отрицательный заряд, из-за чего проникновение их в клетку ограничено. Восстановление происходит посредством транспорта электронов через клеточную мембрану. Это является преимуществом, так как образующиеся при восстановлении продукты не разрушают клеточную структуру и преимущественно растворимы в воде [2].

Определение цитотоксичности с помощью МТТ является стандартной методикой. МТТ – соль тетразолия, имеющая положительный заряд. Это позволяет проникать веществу в клетку и непосредственно взаимодействовать с клеточными ферментами – митохондриальными дегидрогеназами, которые восстанавливают реагент до нерастворимого формазана, имеющего пурпурную окраску [3].

При проведении МТТ – теста клеточную культуру необходимо внести в 96-луночный планшет с определенной концентрацией клеток на лунку. Затем планшет помещают в CO_2 инкубатор на 24 часа. Далее в лунки вносят исследуемые вещества в определенных концентрациях, после чего инкубируют клетки от 24-96 часов. Затем в лунки необходимо внести раствор МТТ в определенной концентрации и инкубировать клетки в течение 4-8 часов. После чего растворяют образовавшиеся кристаллы формазана в определенном органическом растворителе и измеряют полученные данные на спектрофотометре или фотометре [4] .

Важной частью подготовки проведения анализа жизнеспособности клеток является подбор оптимальных условий его проведения: типа клеточной культуры, состава питательной среды, концентрации клеток, растворителя для исследуемых соединений, концентрации МТТ, растворителя для кристаллов формазана, длины волны для оценки результатов.

Изучив различные протоколы и методики проведения МТТ – теста, были подобраны оптимальные условия его проведения. Стандартной клеточной линией для оценки жизнеспособности клеток являются адгезионные культуры. Благодаря тому, что культура клеток прикрепляется в процессе культивирования к планшету, нет необходимости дополнительно осаждать клетки с кристаллами формазана, что позволяет получить более точные результаты. Как наиболее оптимальная, была выбрана клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека HEPg-2. Для данной культуры подходящей является питательная среда DMEM с 10% эмбриональной бычьей сывороткой. Для проведения теста возможно использование количества клеток на лунку от 3000 до 100000. Как наиболее оптимальное количество было выбрано 50000 клеток на лунку. Для растворения соединений могут быть использованы: дистиллированная вода, 0,9% раствор хлорида натрия (NaCl), фосфатный буферный раствор, диметилсульфоксид. Выбор растворителя зависит от природы исследуемых соединений и их полярности. При исследовании цитотоксичности концентрация МТТ в растворе может варьироваться от 0,1 мг/мл до 5 мг/мл. Было выбрано содержание МТТ в растворе 5 мг/мл, при такой концентрации возможно получить более сильный аналитический сигнал, так как окрашивание будет интенсивнее. Для растворения кристаллов формазана могут быть использованы: диметилсульфоксид (DMSO), раствор этилового или изопропилового спирта, подкисленных HCl, раствор лаурилсульфата натрия (SLS) или додецилсульфат натрия (SDS), подкисленных в HCl. На основании изученных протоколов был выбран диметилсульфоксид, как наиболее эффективный растворитель для продукта восстановления соли тетразолия, обладающий невысокой токсичностью для клеток. Спектр поглощения формазана находится в пределах от 400 до 700 нм. В протоколах проведения МТТ-теста используются длины волн от 492 до 550 нм, но наиболее часто оценку результатов проводят при длине волны 530 нм.

Вывод

Подобрана оптимальная методика проведения МТТ – теста для оценки цитотоксичности при разработке лекартсвенных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ ISO 10993-5-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro. [Электронное издание]. Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/1200100864

2. Berridge MV, Herst PM, and Tan AS. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. Biotechnology Annual Review, 11: 127–152 (2005)

3. Stockert JC, Blázquez-Castro A, Cañete M, Horobin RW, and Villanueva A. MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets. Acta Histochemica 114: 785-796 (2012). DOI:10.1016/j.acthis.2012.01.006

4. Фрешни Р. Ян Культура животных клеток. Практическое руководство. Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2018: 691 с.

SUMMARY

DETERMINATION OF CYTOTOXICITY IN THE PROCESS OF DEVELOPMENT OF MEDICINES

Sorokina N.V., 4th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

The optimal methodology for the MTT test to assess the cytotoxicity of drugs was selected.

Keywords: *cytotoxicity, MTT test.*

REFERENCES

1. GOST ISO 10993-5-2011 Izdelija medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstvija medicinskih izdelij. Chast' 5. Issledovanija na citotoksichnost': metody in vitro. [GOST ISO 10993-5-2011 Medical devices. Assessment of the biological effects of medical devices. Part 5. Cytotoxicity studies: in vitro methods.]. Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200100864 (in Russian)

2. Berridge MV, Herst PM, and Tan AS. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. Biotechnology Annual Review, 11: 127–152 (2005)

3. Stockert JC, Blázquez-Castro A, Cañete M, Horobin RW, and Villanueva A. MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets. Acta Histochemica 114: 785-796 (2012). DOI:10.1016/j.acthis.2012.01.006

4. Freshney R. Jan Culture of animal cells. Practical Guide / Freshney R. Jan. – M .: Binom. Knowledge Laboratory, 2018 . – 691 p. (in Russian)

РАЗРАБОТКА НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА ЖЕЛЕЗА НА ОСНОВЕ МИЦЕЛЛ

Трофимов М.А., студ. 5 курса;
Пельтек А.А., магистрант 1 года обучения; Кузнецов А.Г., студ. 4 курса
Руководитель: **Ивкин Д.Ю.**, канд. биол. наук,
доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** mihail.trofimov@pharminnotech.com

Разработана и исследована лекарственная форма препарата для лечения и профилактики железодефицитной анемии на основе железа в мицеллярной форме.

1) Синтезированы липофильные соединения железа в степенях окисления +2 и +3;

2) Определены свойства и концентрации действующего вещества;

3) Подобрано наиболее оптимальное биодоступное поверхностно-активное вещество;

4) Проводится эксперимент *in vivo* по оценке эффективности и безопасности препарата.

Ключевые слова: *эмульсия масло-в-воде, железодефицитная анемия, системы доставки лекарственных веществ.*

Проблема железодефицитной анемии на сегодняшний день представляется решенной, но существует ряд вопросов, ответы на которые получены лишь частично. Одной из таких проблем является безопасность существующих на рынке препаратов: появление несывороточного железа в крови, потемнение зубов, низкая комплаентность пациентов в связи с медленно развивающимся эффектом терапии, вкусовыми характеристиками препарата и т.д. [1] Возможным решением данной проблемы может являться новая лекарственная форма на основе мицелл, обладающая, предположительно, отличным от зарегистрированных препаратов механизмом всасывания в кишечнике, и соответственно, лучшим профилем безопасности по сравнению с ними.

Экспериментальная часть

Целью исследования было получение устойчивых мицелл эмульсии типа «масло-в-воде», грузом для которых являются олеат железа (III) и олеат железа (II). Способ получения олеата железа (III) был взят из имеющихся литературных данных, для получения олеата железа (II) была использована собственная модификация метода [2].

Способом получения олеата железа (III) служит реакция между железа тринитратом и олеиновой кислотой при нагревании с дальнейшим выпариванием побочных продуктов (рис. 1).

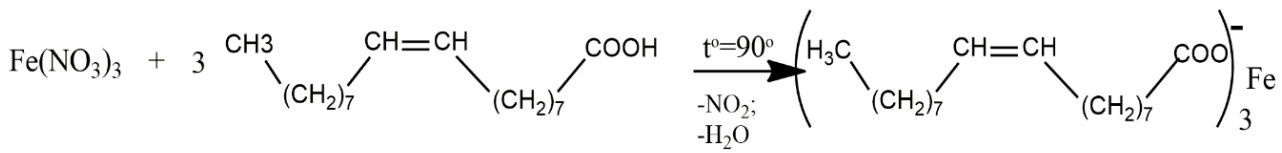


Рис. 1. Схематическое отображение реакции получения олеата железа (III)

Олеат железа (II) получали из олеата железа (III), путем растворения в реакционной массе аскорбил пальмитата в молярном соотношении 1 к 2, проявляющего свойства восстановителя по отношению к трехвалентному железу (рис. 2).

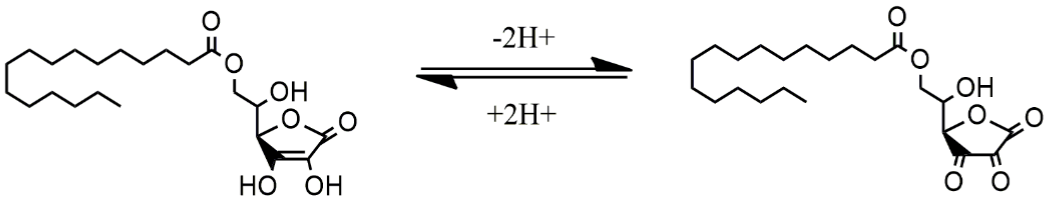


Рис. 2. Механизм восстановления Fe^{3+} аскорбиновой кислотой

В результате экспериментов по формированию эмульсии было выбрано наиболее оптимальное поверхностно-активное вещество (ПАВ), используемое в дальнейшем для получения готовых эмульсий. В ходе экспериментов по подбору наиболее оптимального ПАВ в роли эмульгатора был выбран tween-20 в концентрации 0.02 М. Ключевыми критериями выбора являлись безопасность используемого ПАВ, биосовместимость, биодоступность, устойчивость образующейся эмульсии, размер мицелл носителя.

В качестве метода количественного и качественного определения концентрации железа в препарате была использована колориметрическая реакция фенантролина с ионами железа +2. [3] Для оценки содержания использовался спиртовой раствор фенантролина (2 мг/мл), 200 мкл которого добавлялись к 1 мл спирта, куда предварительно вносили ~ 1 мкМоль олеата железа (II). Результат реакции оценивали спектрофотометрически на длине волны 508 нм (рис. 3).

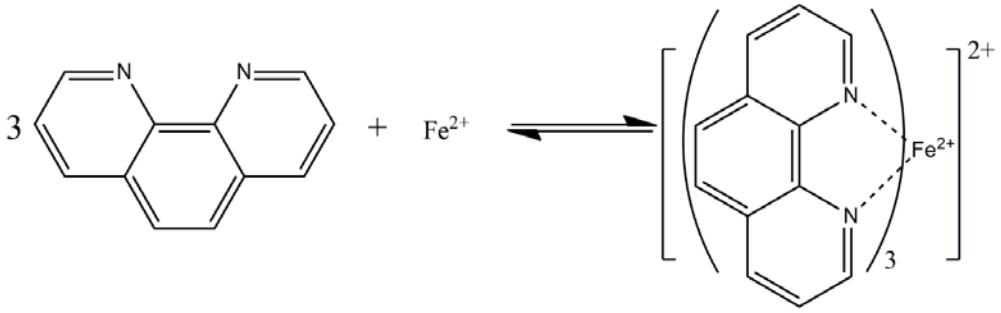


Рис. 3. Схема реакции Fe^{2+} с фенантролином

В настоящий момент проводится эксперимент *in vivo* по оценке эффективности препаратов, полученных на основе мицелл, у мышей с моделируемой железодефицитной анемией. Для модели использовались белые аутбредные самки массы 18-20 г, получающие корм рациона AIN-93G, которые в дальнейшем будут разделены на группы, получающие олеат железа (II и III) и препараты сравнения. По окончании эксперимента будут оценены показатели, свидетельствующие об эффективности проведенной работы. [4]

Выводы

1. Были синтезированы соединения олеата железа (II и III);
2. Получены препараты на основе мицелл из олеата железа (II и III) и предложена методика их количественной и качественной оценки;
3. Начат первый этап испытаний *in vivo*, включающий в себя моделирование ЖДА с дальнейшим испытанием эффективности препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Geisser, P., & Burckhardt, S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations. Pharmaceutics, 3(1), 12–33. doi:10.3390/pharmaceutics3010012

2. Kim, Do Kyung & Lee, Jae. Synthesis of Non-hydrate Iron Oleate for Eco-friendly Production of Monodispersed Iron Oxide Nanoparticles. Journal of the Korean Ceramic Society. 55. doi:10.4191/kcers.2018.55.6.07.

3. Tamura, H., Goto, K., Yotsuyanagi, T., & Nagayama, M. Spectrophotometric determination of iron (II) with 1,10-phenanthroline in the presence of large amounts of iron (III). Talanta, 21(4), 314–318. doi:10.1016/0039-9140(74)80012-3

4. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Диет-индуцированные модели метаболических нарушений. Сообщение 6: экспериментальная анемия. Лабораторные животные для научных исследований. 2019; 2. https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-04

SUMMARY

DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF A NEW MEDICINAL FORM OF IRON PRODUCT BASED ON MICELLES

Trofimov M.A., 5th year student; Peltek O.O., 1st year graduate student; Kuznetsov A.G., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The dosage form of the drug for the treatment and prevention of iron-based iron deficiency anemia in micellar form has been developed and studied.

1) Synthesized lipophilic iron compounds in oxidation states +2 and +3;
2) The properties and concentrations of the active substance are determined;
3) The most optimal bioavailable surfactant was selected;
4) An in vivo experiment is conducted to evaluate the effectiveness and safety of the drug.

Keywords: *oil-in-water emulsion, iron deficiency anemia, drug delivery systems.*

REFERENCES

1. Geisser, P., & Burckhardt, S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations. Pharmaceutics, 3(1), 12–33. doi:10.3390/pharmaceutics3010012

2. Kim, Do Kyung & Lee, Jae. Synthesis of Non-hydrate Iron Oleate for Eco-friendly Production of Monodispersed Iron Oxide Nanoparticles. Journal of the Korean Ceramic Society. 55. doi:10.4191/kcers.2018.55.6.07.

3. Tamura, H., Goto, K., Yotsuyanagi, T., & Nagayama, M. Spectrophotometric determination of iron (II) with 1,10-phenanthroline in the presence of large amounts of iron (III). Talanta, 21(4), 314–318. doi:10.1016/0039-9140(74)80012-3

4. Makarova M.N., Makarov V.G. Diet-inducirovannye modeli metabolicheskih narushenij. Soobshhenie 6: jeksperimental'naja anemija. Laboratornye zhivotnye dlja nauchnyh issledovanij. 2019; 2. https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-04

КОРРЕКЦИЯ ИММУНИТЕТА С ПОМОЩЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Турлыбекова П.Қ.[1], 4 курс, бакалавр
Научный руководители: **Раганина К.Т.[1],** канд.фарм.наук.,
Тегисбаев Е.Т.[2], канд.фарм.наук., **Киекбаева Л.Н.[2],** PhD доктор
[1]Казахский Национальный медицинский университет им С.Ж. Асфендиярова,
[2]НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет»
[2]Казахстанско-Российский Медицинский Университет

E-mail: kara28@bk.ru

В статье описывается возможность повышения иммунитета организма человека посредством разработки фиточаев. Рассматриваются некоторые современные сведения о ключевых аспектах функционирования системы иммунитета в норме. Даны представления о механизмах формирования адаптивного (приобретённого) иммунитета. Показана возможность коррекции иммунного ответа с помощью иммунотропных лекарственных трав.

Ключевые слова: *иммуностимулятор, иммунитет, фиточай, березовые почки, цветки бессмертника, кукурузные рыльца, цветки ромашки.*

Резервы человека очень велики. Наше тело, подобно средневековой крепости, обнесенной несколькими рядами стен с башнями, стойко держит оборону. При попытке проникновения внутрь любого паразита немедленно вступают в действие защитные силы и механизмы, называемые иммунная система или иммунитет. Наш иммунитет можно уподобить аккумулятору здоровья, который отвечает за два важнейших процесса в организме:

1) замена отработавших или поврежденных, состарившихся клеток различных органов нашего тела;

2) защита организма от проникновения разного рода инфекций – вирусов, бактерий, грибков.

Иммунная система защищает наш организм от любого генетически чужеродного вторжения: микробов, вирусов, простейших, от образующихся внутри организма продуктов распада (при инфекционно-воспалительных процессах) или клеток собственного организма, изменившихся в результате мутаций, болезней. Если иммунитет хороший и иммунная система вовремя замечает вторжение извне или поломки внутри и адекватно на них реагирует, человек здоров[1].

Однако ослабляющих человека факторов становится все больше – стрессы, загрязнение воздуха, вредные привычки, обилие инфекций и бесконтрольный прием доступных антибиотиков. Под их воздействием сопротивление инфекциям и вирусам постепенно уменьшается, что проявляется бесконечными ОРВИ, излишней утомляемостью, бессонницей и множеством других, не менее неприятных, симптомов. Иммунитет образно говоря «разряжается». Поэтому нужно уметь его «подзаряжать» снова и снова.

Иммунная система нуждается в поддержке и укреплении, и сделать это при желании достаточно просто. Что возможно посредством применения иммуномодуляторов способных «завести» иммуноген или антиген, который может вызвать ответные реакции иммунной системы, в итоге приводящие к развитию приобретённого иммунитета. Способность вызывать такие ответные реакции (т.е. образование антител и сенсибилизацию – приобретение организмом чувствительности к антигену) присуща не всей молекуле антигена, а только особой её части, которую называют антигенной детерминантой [2].

Иммуностимуляторы из аптеки или иммунологический лекарственный препарат (иммунобиологический лекарственный препарат) – лекарственный препарат, предназначенный для формирования активного или пассивного иммунитета или диагностики наличия иммунитета, или диагностики (выработки) специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на аллергизирующие вещества – совсем не панацея при ослаблении защитных сил организма [3]. Их самостоятельное применение чревато непредсказуемыми последствиями, «подстегивание» иммунитета не приводит к желанному результату и допустимо далеко не для всех.

Гораздо проще и эффективнее использовать природные способы повышения иммунитета. Помимо прогулок на свежем воздухе, закаливающих процедур и здорового образа жизни, существует множество проверенных временем народных средств – приготовленные особым способом чеснок и мед, натуральные соки и грецкие орехи. Эффективными и легкими в приготовлении являются отвары, настои и спиртовые настойки различных трав. Благодаря своим целительным свойствам, безопасностью в применении и способностью восстанавливать защитный рубеж организма, растительные средства являются оптимальным способом укрепления иммунной системы. Важно лишь выбрать подходящий состав и тщательно соблюдать рекомендации по его приготовлению и приему .

Народная медицина предлагает травы, повышающие иммунитет уже на протяжении столетий. Такие растения как имбирь, береза, эхинацея, бессмертник, шиповник, женьшень, кукурузные рыльца, гвоздика, ромашка, солодка и др. помогают организму выработать антитела, противодействующие вредоносным веществам и эффективно восстанавить здоровье.

Цветки бессмертника – эффективно выводят токсины, яды из организма, уменьшают в крови уровень холестерина, вымывают песок и мелкие камни из желчных путей, увеличивает секрецию желчи, что препятствует ее застою. Данный эффект достигается за счет суммы флавоноидов, которых в пересчете на изосалипурпозид содержиться не менее 3 %. [6].

Из кукурузных рылец готовят целебные настои, отавары. Все эти средства обладают желчегонным, кровоостанавливающим, мочегонным свойством. После их приема происходит активизация выработки желчи, при этом понижается ее вязкость, повышается содержание в ней воды, снижается билирубин [6].

Почки березы – это прекрасное глистогонное средство, они снимают воспаление, обладают сильным антибактериальным эффектом, убивая микробы кишечно-тифозного ряда. В своем составе почки содержат сумму флавоноидов в пересчете на лютеолин – не менее 2,5 %; эфирного масла – не менее 0,2 % [6].

Цветки ромашки полезны во время лечения простудных вирусных болезней. Чаще к ним относится ангина, ОРВИ и ОРЗ, грипп. Её также можно употреблять, когда наблюдается газообразование в кишечнике или

же при мышечных спазмах. Этот цветок, бесспорно, полезен и для улучшения пищеварения. Стимулируя выделение желудочного сока через мягкое воздействие на пищеварительный тракт и слизистую кишечника, ромашка увеличивает аппетит. Это хороший адсорбент, так как благодаря полезным качествам она поглощает токсины. Это достигается за счет эфирного масла, которого должо быть не менее 0,3 %, суммы флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 1,2 %, экстрактивных веществ, извлекаемых водой, – не менее 18 %. [6].

Лечение лекарственными растениями по прежнему актуально и востребовано в наши дни, в отличие от аптечных препаратов лекарственные травы практически не вызывают побочных эффектов, и в большинстве случаев не имеют ограничений в использовании. Необходимо лишь строго соблюдать технологию приготовления и правильно употреблять целебные растения. Они используются в различных формах: фиточаи, отвары, настои, спиртовые настойки, сиропы и т.д. Однако из всех перечисленных форм наиболее безопасной и эффектиной формой является – фиточай, т.к. в чаях лекарственное растительное сырье находится в неизмененном виде, то есть действующие вещества в сырье сохранены и сама форма проста как в технологии изготовления, так и в применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеева С. Т. Сильный иммунитет: Иммунная система / Светлана Тимофеева. – СПб. : ЗАО «Торгово-издательский дом «Амфора», 2015. – 62 с. : ил.;

2. Хаитова Р.М. Иммунология. – «ГЭОТАР – Медия».Москва, 2016.- С.118;

3. Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV. «О здоровье народа и системе здравоохранения»: п.п 52-1), п.1,ст.1, гл.1,р. 1;

4. Государственная Фармакопея Республики Казахстан т. II, стр 639;

5. Государственная Фармакопея Республики Казахстан т III, стр 736;

6. Государственная Фармакопея Россиской Федераций, Т. XIII. ФС.2.5.0006.15 Березы почки. http://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0006-15-berezy-pochki/

7. Государственная Фармакопея Республики Казахстан т III, стр 758.

SUMMERY

CORRECTION OF IMMUNITY USING MEDICINAL VEGETABLE RAW MATERIALS

Turlybekova P.Қ.[1], 4 year, bachelor of specialty "Technology of pharmaceutical production",
Academic Supervisors: Raganina K.T.[1], Ph.D., Tegisbaev E.T. Ph.D, Professor,
Kiekbaeva L.N.[2], PhD Doctor
[1]Kazakh National Medical University named after S.Zh. Asfendiyarova,
[2]Kazakh-Russian Medical University

The article describes the possibility of increasing the immunity of the human body through the development of herbal teas. Some modern information on key aspects of the functioning of the immune system in normal is considered. The ideas about the mechanisms of the formation of adaptive (acquired) immunity are given. The possibility of correcting the immune response using immunotropic herbs has been shown.

Keywords: *immunostimulant, immunity, herbal tea, birch buds, immortelle flowers, corn stigmas, chamomile flowers.*

REFERENCES

1. Timofeeva S. T. Strong immunity: Immune system / Svetlana Timofeeva. – SPb. : CJSC Trading and Publishing House Amphora, 2015. – 62 p. : ill .;

2. Khaitova R.M. Immunology. – "GEOTAR – Media." Moscow, 2016.- P.118;

3. The Code of the Republic of Kazakhstan dated September 18, 2009 No. 193-IV. "On the health of the people and the healthcare system": clauses 52-1), clause 1, article 1, chap. 1, p. 1;

4. The State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan vol. II, p. 639;

5. The State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan t III, p. 736;

6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, T. XIII. FS.2.5.0006.15 Birch buds.

7. The State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan t III, p. 758.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОРБЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Цеханская Е.А., студ. 4 курс, Ивлева И.С., асп. 3 года обучения Физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ»
Руководитель: [1]**Арсениев Н.А.,** канд. биол. наук., доцент,
[2]**Карпенко М.Н.,** к. б. н., заведующая Лабораторией нейрохимии Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ»
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, литер А, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины»
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Российская Федерация

***E-mail*:** cekhanskaya.elizaveta@pharminnotech.com

Проведена сравнительная оценка детоксицирующей эффективности сорбционных материалов на модели интоксикации этиловым спиртом. Результаты оценивали относительно исследования ферментативных и неферментативных звеньев системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: *сорбенты, глутатион-S-трансфераза, каталаза, глутатион-редуктаза, продукты перекисного окисления липидов.*

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен лекарственный препарат «Полисорб МП» (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь) – это неорганический, неселективный, полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема с размерами частиц до 0,09 мм, с химической формулой SiO_2. Удельная площадь поверхности препарата порядка 300 м^2/г. Емкость адсорбции препарата при внутреннем употреблении не менее 220 мг/г [1].

Сверхсшитый полистирол марки MN-202 (ИНЭОС РАН) также относится к адсорбентам, но отличается от Полисорба тем, что представляет собой гранулы темно-коричневого цвета с размерами частиц 0,3-1,2 мм. Удельная поверхность составляет 800 – 1000 м^2 / г, суммарный объем пор – 1,0-1,1 мл/г. Полимер нейтрален, не содержит функциональных групп, обладает гидрофобной поверхностью. Сорбент не меняет объема в средах в интервале pH= 1-14 независимо от ионной силы раствора.

Нашей целью стало создание модели отравления спиртом этиловым 15 % для того, чтобы провести сравнительную оценку детоксицирующей эффективности нового сорбента MN – 202 относительно «Полисорба МП».

Экспериментальная часть

В качестве объектов сравнения использовали сорбенты «Полисорб МП» (АО Полисорб, Россия) и MN-202 (Институт элементоорганических соединений им.А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), Москва).

Исследования проводились на 30 белых лабораторных крысах линии Wistar, которые содержались в виварии Института экспериментальной медицины Физиологического отдела им. И.П. Павлова на стандартном кормовом рационе, в поилках, которых находился этиловый спирт концентрации 15%.

Крысы были разделены на 3 группы: первая и вторая – опытные, третья – контрольная, по 10 крыс в каждой. Животным первой группы перорально вводили «Полисорб МП» через зонд в дозе 0,1 г в 2 мл (на 1 крысу), второй группе – перорально сорбент MN-202 в дозе 0,1 г в 2 мл (на 1 крысу). Животных три раза взвешивали и фиксировали изменение их массы. Через 7 дней после начала эксперимента крыс декапитировали, собирали смешанную кровь, затем разделили на плазму, сыворотку и эритроциты, которые хранили при –70^o С до использования.

Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови. Исследование интенсивности ПОЛ проводили, определяя один из промежуточных продуктов перекисного окисления – малонового диальдегида (МДА) с помощью тиобарбитуровой кислоты (ТБК). МДА и ТБК при высокой температуре и кислом значении pH образуют окрашенный триметиновый комплекс, содержащий одну молекулу МДА и две молекулы ТБК.

Определение активности каталазы в сыворотке крови. Об активности фермента судили по скорости убыли перекиси водорода в среде инкубации. Концентрацию перекиси водорода определяли по реакции с молибдатом аммония, который дает стойкий окрашенный комплекс.

Определение активности глутатионредуктазы. Единицу активности глутатионредуктазы определяли как количество фермента, катализирующего восстановление одного мкМ GSSG в минуту при pH = 7,0 и 25 °C.

Определение активности глутатион – S – трансферазы. Активность GST в эритроцитах крови определялась фотометрически, по мере накопления конъюгатов со стандартным субстратом (1-хлор-2,4-динитробензол) при длине волны 340 нм. [2]

Полученные в ходе экспериментальных исследований данные были подвергнуты статистической обработке данных с использованием программы Statistica 7.0. Рассчитывали среднее значение, ошибки средней и среднего квадратического отклонения. Гипотезу о виде распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова. Оценку различий средних значений данных при распределениях близких к нормальным проводили параметрическим методом с использованием ANOVA с post hoc критерием Тьюки.

Для защиты от свободных радикалов клетками были выработаны эффективные механизмы молекулярных реакций ликвидации АФК, называемые системой антиоксидантной защиты. К внутриклеточным ферментам относятся: каталаза, глутатион-S-трансфераза, глутатион – редуктаза. Каталаза – гемсодержащий фермент, присутствует в пероксисомах всех клеток человека и обладает чрезвычайно высокой молекулярной активностью. В эритроцитах она находится в цитозоле и защищает гемоглобин от окисления.[3] Как видно из рис. 1 (А) активность каталазы ниже у группы животных, которые принимали MN-202 по сравнению с Полисорбом, но значения при введении обоих сорбентов выше, чем в контрольной группе.

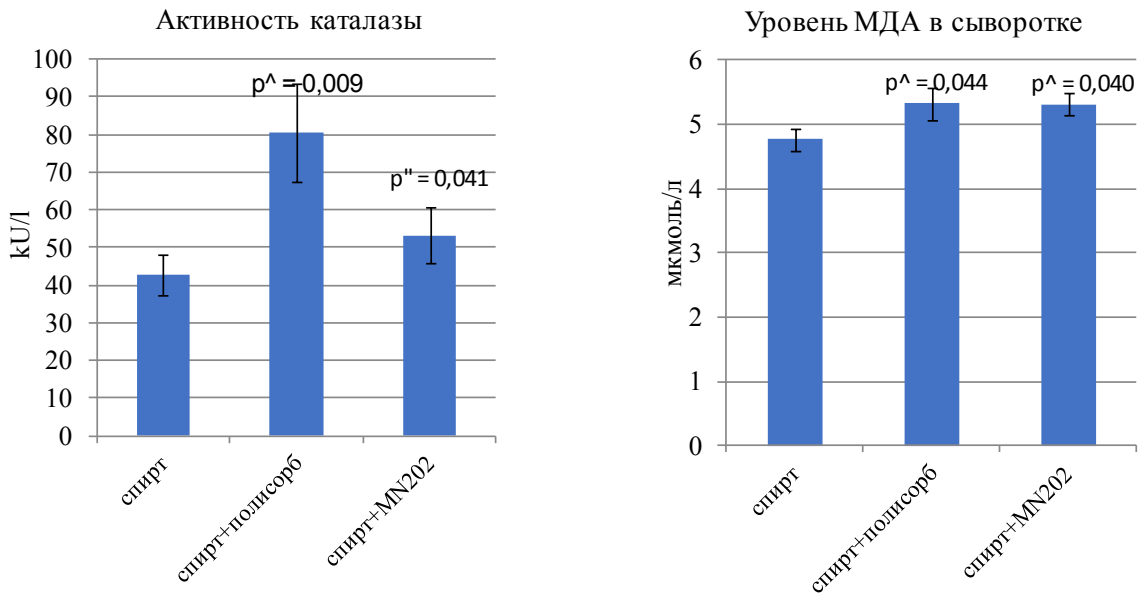


Рис. 1. Уровень активности каталазы (А), малонового диальдегида (В) в сыворотке крови опытных и контрольной групп животных. Данные представлены как среднее ± ошибка среднего (n1 = n2 = n3 = 5).
Дисперсионный анализ с последующим применением post hoc критерия Тьюки; p^<0,05 по сравнению с контролем, p"<0,05 по сравнению с группой MN-202

МДА является эндогенным альдегидом, синтезирующимся за счет процессов, в которые вовлекаются арахидоновая кислота и другие полиненасыщенных жирные кислоты. МДА рассматривают как сигнал о наличии процессов, связанных с возникновением оксидативных стрессовых ситуаций.[3] Как видно из рис. 1 (В) при приеме обоих сорбентов значение продуктов перекисного окисления липидов почти одинаково, но выше контрольной группы.

Были измерены активности ферментов глутатионовой системы: глутатион-S-трансфераза и глутатионредуктаза. Глутатионредуктаза восстанавливает дисульфидную связь окисленного глутатиона GSSG до его сульфгидрильной формы GSH, т.е. данный фермент принимает активное участие в защите клеток от радикалов.[3] Из рис. 2 (А) видно, что уровень активности глутатионредуктазы ниже контрольной группы у животных, которым вводили MN-202, а у группы, принимавшей «Полисорб МП», уровень данного фермента даже выше контрольной группы.

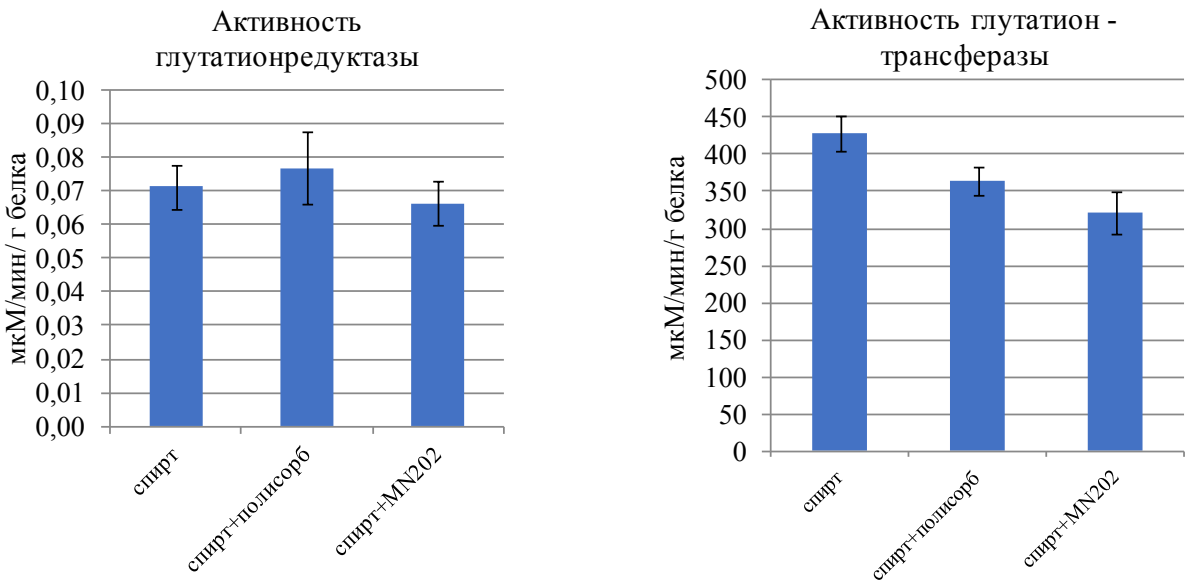


Рис. 2. Уровень активности глутатионредуктазы (А) и глутатион-S-трансферазы (В) в гемолизатах крови крыс опытной и контрольной группы. Данные представлены как среднее ± ошибка среднего (n1 = n2 = n3 = 5). Дисперсионный анализ с последующим применением post hoc критерия Тьюки; p^<0,05 по сравнению с контролем

Глутатион-S-трансфераза осуществляет защиту клетки от свободных радикалов.[3] И как видно из рис. 2 (В) введение оба сорбента вызывают снижение активности глутатион-S-трансферазы в эритроцитах. Но у группы, принимавшей полистиролный сорбент, уровень фермента гораздо ниже по сравнению с контрольной группой.

Вывод

В ходе проведенных исследований было выяснено, что детоксицирующая активность MN–202 выше, чем у лекарственного препарата «Полисорб МП» при пероральном введении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вершинин А.С., Бычковских В.А., Смирнов Д.М. Применение энтеросорбента Полисорб МП (кремния диоксида коллоидного) в комплексной терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом. Человек. Спорт. Медицина, 2013; 13(3): 125-129.

2. Абрашова Т.В., Гущин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева, А.И., Соколова, А.П., Ходько С.В. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПБ.: Изд-во «ЛЕМА»; 2013: 116 с.

3. Панарина О.В. Особенности процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста больных синдромом поликистозных яичников (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3(3): 88-92.

SUMMARY

EXPERIMENTAL ESTIMATE OF THE EFFICIENCY OF SORPTION MATERIALS

Tsehanskaya E.A., 4th year student,
Ivleva I.S., post-graduate of I. P. Pavlov Department of Physiological, Institute of Experimental Medicine
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation;
Institute of Experimental Medicine; 12, Akad. Pavlov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The comparative estimation of the detoxifying effectiveness of sorption materials shown in the model of intoxication by ethyl alcohol. The results of the aforesaid studies are assessed against level of activity of enzymatic and non-enzymatic units of the antioxidant defense system.

Keywords: *sorbents, glutathione-s-transpherase, catalase, glutathione reductase, lipid peroxidation products*.

REFERENCES

1. Vershinin A.S., Bychkovskih V.A., Smirnov D.M. Primenenie jenterosorbenta Polisorb MP (kremnija dioksida kolloidnogo) v kompleksnoj terapii razlichnyh patologicheskih sostojanij, soprovozhdajushhihsja jendotoksikozom. Chelovek. Sport. Medicina, 2013; 13(3): 125-129. (In Russian)

2. Abrashova T.V., Gushhin Ja.A., Kovaleva M.A., Rybakova A.V., Selezneva, A.I., Sokolova, A.P., Hod'ko S.V. Spravochnik. Fiziologicheskie, biohimicheskie i biometricheskie pokazateli normy jeksperimental'nyh zhivotnyh. SPB.: Izd-vo «LEMA»; 2013: 116 s. (In Russian)

3. Panarina O.V. Osobennosti processov POL i antioksidantnoj zashhity u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta bol'nyh sindromom polikistoznyh jaichnikov (obzor literatury). Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3(3): 88-92. (In Russian)

ЭКСПРЕССИЯ ТОЛЛ ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА TLR3 В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-ФИЗИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА

Шустов М.В., студ. 3 курса

Руководитель: **Янкелевич И.А.,** канд. биол. наук., доц.,

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: shustovmark99@gmail.com

Проведено исследование экспрессии толл-подобного рецептора TLR3 в гипоталамических структурах головного мозга крыс в условиях острого эмоционально-физического экспериментального стресса.

Ключевые слова: *образ-распознающие рецепторы (PRR), толл-подобные рецепторы, TLR3, DAMP.*

На сегодняшний день взаимодействие иммунной и нервной системы, входит в число важнейших вопросов фундаментальной медицины, поскольку путём расшифровки механизмов взаимодействия обоих систем станет возможным, однозначно определить патогенез различных заболеваний аутоиммунной природы и разработать соответствующие методы их терапии.

На данный момент имеется множество данных свидетельствующих о двунаправленном взаимодействии между нервной и иммунной системами, в частности было установлено наличие рецепторов к различным медиаторам нервной системы на поверхности иммунокомпетентных клеток, а также установлена способность клеток иммунной системы продуцировать различные нейроактивные молекулярные факторы. Но не смотря на все последние достижения в данной области, имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для полного понимания механизмов реализации нейроимунных взаимодействий [1].

К числу сигналов, вызывающих изменения и в иммунной, и в нервной системе относится стресс. Под воздействием различных стрессоров отмечена активация различных структур ЦНС, которая в свою очередь способна приводить к изменениям в иммунном ответе [2].

Так недавние исследования показывают вовлечение в реализацию стресс реакции системы паттерн распознающих рецепторов, активируемых на иммунокомпетентных клетках входящих в состав органов иммунной системы [3].

В ходе последних исследований было установлено участие в реализации стресс реакций системы паттерн распознающих рецепторов, активируемой на иммунокомпетентных клетках органов иммунной системы. Помимо этого, по данным полученным в ходе недавних исследований установлено что толл-подобный рецептор TLR3, распознающий молекулярные паттерны патогенов и внутренние молекулы, ассоциированные с повреждением, участвует в реакциях ЦНС.

На основании описанной ваше совокупности результатов, недавних исследований представляется необходимым изучение роли системы толл-подобных рецепторов в регуляции взаимодействий между нервной и иммунной системой, вследствие чего целью данного исследования является изучение влияния острого эмоционально-физического стресса на уровень экспрессии толл-подобного рецептора TLR3 в гипоталамических структурах.

Для достижения этой цели была поставлена следующая задача: проведение анализа экспрессии TLR3 в клеточных гомогенатах тканей гипоталамуса экспериментальных животных по окончанию десяти дневной процедуры стрессирования, методом проведения ПЦР в реальном времени.

Экспериментальная часть

Исследование проводилось на взрослых крысах самцах породы Wistar массой 290–310 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария (согласно стандартам содержания лабораторных животных), со свободным доступом к пище и воде и с 12-часовым световым циклом. В качестве модели эмоционально-физического стресса, использованного в работе было выбрано принудительное плавание в холодной воде при температуре +2°-4°С в течении 2 минут. На сроке 3 часа после аппликации стресса животных быстро декапитировали, после чего производилось извлечение гипоталамуса.

Из тканей гипоталамуса выделили РНК (Gene Elute Mammalian total RNA mini preparation kit, Sigma-Aldrich), затем с помощью метода обратной транскрипции была синтезирована кДНК (RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Thermo Scientific), после чего методом ПЦР в реальном времени определили относительную степень экспрессии гена толл-подобного рецептора TLR3 при помощи готовой смеси реактивов БиоМастер Hs-qPCR (2x). Уровень экспрессии толл-подобного рецептора TLR3 оценивали относительно экспрессии гена домашнего хозяйства гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы.

В результате анализа полученных данных было установлено статистически достоверное повышение экспрессии гена толл-подобного рецептора TLR3 у животных подверженных экспериментальному стрессу по сравнению с группой интактных животных. Достоверность различий была установлена с использованием критерия Манна–Уитни (уровень статистической значимости $p<0,05$). Данные представлены на ящичной диаграмме рис. 1.

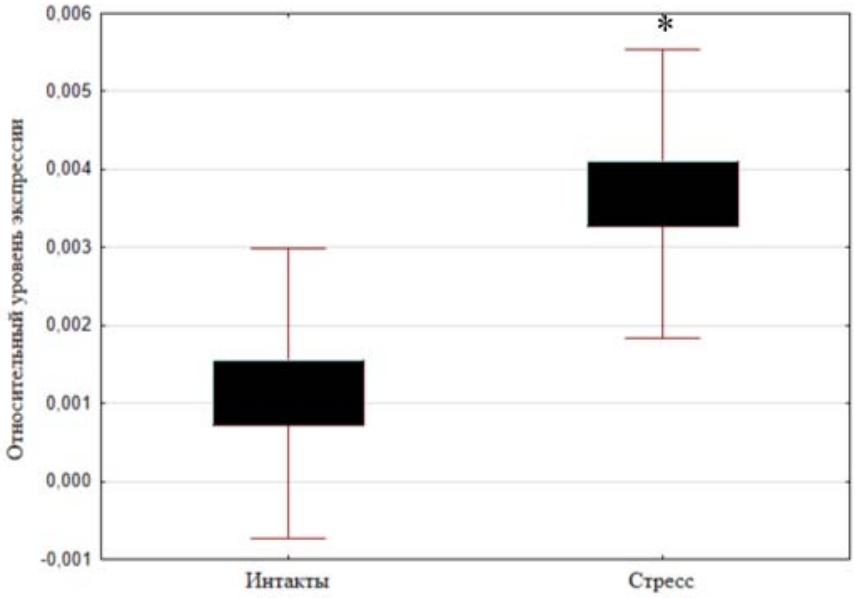


Рис. 1. Экспрессия гена TLR3 в гипоталамических структурах головного мозга крыс на сроке 3 часа после аппликации стрессирующего воздействия
* – отличается от контрольной группы

Вследствие отсутствия однозначных сведений о способности глиальных клеток экспрессировать толл-подобные рецепторы, полученный результаты открывает возможности для изучения новых возможных механизмов центральной регуляции механизмов стресс-реакций организма.

Вывод

Установлено достоверное повышение экспрессии гена толл-подобного рецептора TLR3 в условиях экспериментального эмоционально-физического стресса в гипоталамических структурах головного мозга экспериментальных животных. Основываясь на многообразии механизмов регуляции иммунного ответа, связанных с работой системы образ-распознающих рецепторов и недостаточности их изученности, роль установленного факта в реализации стресс-реакции на данный момент до конца не выяснена, однако полученные данные расширяют фундаментальные знания в области нейроиммунологии и способствуют формированию новых теорий в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Широбоков В. П. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Киев: Новая книга, 2015: 228 с.

2. Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. Annual Review of Immunology, 2002; 20: 125-163.

3. Yankelevich I.A., Aleshina G.M., Kokryakov V.N. Increase of TLR4 gene expression as a response to stress condition Abstracts: VI International symposium ”Interaction of the nervous and immune systems in health and disease” June 20 – June 23, 2017, Saint-Petersburg. Russia, 101.

SUMMARY

EXPRESSION OF A LIKE TLR3 RECEPTOR IN CONDITIONS OF ACUTE EMOTIONAL-PHYSICAL EXPERIMENTAL STRESS

Shustov M.V., 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The expression of the toll-like TLR3 receptor in the hypothalamic structure of the brain under acute emotional-physical experimental stress was studied.

Keywords: *pattern recognition receptors recognition receptors (PRR), toll-like receptors, TLR3, DAMP.*

REFERENCES

1. Shirobokov V.P. Medical Microbiology, Virology and Immunology. Kiev: New Book, 2015: 228 p. (In Russian).

2. Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. Annual Review of Immunology, 2002; 20: 125-163.

3. Yankelevich I.A., Aleshina G.M., Kokryakov V.N. Increase of TLR4 gene expression as a response to stress condition. Abstracts: VI International symposium ”Interaction of the nervous and immune systems in health and disease” June 20 – June 23, 2017, Saint-Petersburg. Russia, 101.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ «ОРТОФ-S» В РЕВМАТОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Юнусова М.С., соискатель
Руководитель: **Аллаева М.Ж.,** докт. биологических. наук,
Юнусова Х.М., докт. фарм. наук, проф.
Ташкентская медицинская академия
100109, Ташкент, ул. Фаробий 2, Республика Узбекистан

E-mail: holida_222@ mail.ru

В данном сообщении приводятся результаты доклинического исследования разработки технологии комбинированного таблетированного препарата на основе диклофенака натрия и омепразола. Описаны данные по доклиническому исследованию – изучению токсичности, противо-воспалительное и противоязвенное действие рекомендуемых таблеток.

Ключевые слова: *комбинированные лекарственные препараты; фиксированная комбинация; доклиническое исследование.*

Современный арсенал лекарственных средств для лечения противо-воспалительных процессов в терапии ревматологии чрезвычайно обширен. Однако на фоне бурного развития химии и роста количества новых, более эффективных лекарственных препаратов, комбинированные препараты занимают значительное место в арсенале лечебных средств [4].

Интерес к созданию комбинированных лекарственных препаратов (фиксированных комбинаций), содержащих два или более действующих веществ в одной лекарственной форме, в последние годы растет. В

связи с этим весьма актуальной является проблема выработки оптимальной программы предрегистрационных клинических исследований комбинированных лекарственных препаратов [1,4].

Для каждого комбинированного лекарственного препарата программа предрегистрационного клинического изучения должна разрабатываться индивидуально. Выбор оптимальной стратегии клинических исследований позволит получить достаточную информацию об эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата для его последующей регистрации. Клиническая разработка комбинированных лекарственных препаратов проводится исходя из конкретной клинической задачи (актуальных потребностей практической медицины).

Цель работы – представить современные научно обоснованные подходы к клиническому изучению комбинированных таблеток «Ортоф-S», разработанных в Ташкентском фармацевтическом институте профессором Х.М.Юнусова с соавторами. Эти таблетки содержат в своем составе действующие вещества диклофенак натрия и омепрозол.

Экспериментальный часть

Исследования начались с изучения острой токсичности рекомендуемого препарата. Острую токсичность препарата изучали на 60 белых мышах, массой тела 19-21г, смешанного пола. Препарат «Ортоф-S» вводили мышам однократно внутрижелудочно в дозах 200 мг/кг (0,1 мл), 400 мг/кг (0,2 мл), 600 мг/кг (0,3 мл), 800 мг/мл (0,4 мл) и 1000 мг/кг (0,5 мл) [3].

Полученные результаты показали, что после однократного внутрижелудочного введения препарата дозе 200 мг/кг – в поведении и функциональном состоянии животных видимых изменений не наблюдалось. Все мыши активные, реагируют на внешние раздражители, потребление корма и воды было в норме. Шерстный и кожный покров без патологических изменений, диурез, консистенция и количество каловых масс без изменений. Признаков интоксикации не наблюдалось. В данной группе до конца эксперимента гибели среди животных не отмечалось.

При введении препарата в дозе 400 мг/кг у лабораторных животных появились вялость и малоподвижность. В данной группе погибли 3 мыши.

При введении препарата в дозе 600 мг/кг у подопытных животных наблюдалось снижение двигательной активности, учащенное дыхание, нарушение координации движений, ослабление реакции на внешние раздражители, уменьшение потребления корма и воды. В данной группе погибли 4 особи.

При введении дозы 800 мг/кг мыши не реагировали на внешние раздражители, потребление корма и воды отсутствовало. В течение эксперимента в данной группе погибли 5особей.

Введение дозы 1000 мг/кг вызвало тотальную гибель животных сразу после введения препарата.

Состояние, выживших животных к концу эксперимента, по мере уменьшения признаков интоксикации нормализовалось. LD_{50} препарата «Ортоф-S» составила 406,8 (184,8÷801,9) мг/кг.

Второй этап посвящен к изучению противовоспалительных эффектов изучаемого препарата. Противовоспалительное действие препарата «Ортоф-S» изучали по методу «формалиновый отёк лапы у крыс» [3] на 12 белых крысах массой тела 200 – 220 г обоего пола. У крыс предварительно трижды измеряли объём лапки в норме. За исходный объём взяли среднее значение из трёх измерений. Результаты исследования, полученные при изучении противовоспалительного действия сравниваемых препаратов, показывают, что у крыс контрольной группы объем лапы после введения раствора гистамина через 1 час увеличился на 68%, через 3 часа – на 78%, через 5 часов – на 85% по сравнению с показателем исходного объёма лапы.

НПВП имеют побочные эффекты особенно при длительном приеме, которые заключаются в поражении слизистой оболочки желудка и двенад-цатиперстной кишки с образованием язв и кровотечений. Исходя из этого в следующих этапах опыта нами изучено влияние препарата «Ортоф-S» на интенсивность поражения слизистой оболочки желудка на модели диклофенак-индуцированной язвы желудка, воспроизводимой у крыс [2,5].

Исследование проводили на половозрелых белых крысах обоего пола массой тела 180-200 г. Результаты исследования показали, что при макроскопическом исследовании желудков крыс интактной группы никаких дефектов слизистой оболочки желудка не наблюдали.

Результаты макроскопического изучения желудков животных в группе модельной патологии (контрольная группа) свидетельствуют об образовании в слизистой оболочке желудка значительных по размеру язв, которые отличались по форме, глубине, а также сопровождались другими нарушениями слизистой оболочки желудка (у некоторых крыс): гиперемией, отёком, точечными кровоизлияниями. Средней

степени тяжести язвы (ССТЯ) в данной группе составила 3,67± 0,41 балла, а язвенный индекс (ЯИ) соответственно равнялся 6,83, т.к. язвы были найдены у 100 % животных.

В группе животных, которым вводили препарат «Ортоф-S», при вскрытии и исследовании желудков этих животных отмечались язвы, достоверно меньшие по размеру по сравнению с группой модельной патологии ($p > 0,05$). В данной группе ССТЯ составила 1,67 ± 0,64 балла , ЯИ – 2,56, а противоязвенная активность (ПЯА) – 62,5 %. Результаты показывают, что при применении препарата «Ортоф-S» у отдельных животных видимые деструктивные изменения в желудке либо практически отсутствует, либо слабо выражены. Изучение специфического действия «Ортоф-S» показало, что препарат обладает противоязвенной активностью.

Таким образом, по результатам исследования можно предполагать, что при использовании комбинированного препарата «Ортоф-S», содержащий диклофенак натрия и ингибитор протонной помпы- омепразол, уменьшают поражение слизистой оболочки желудка от диклофенака натрия.

Вывод

Экспериментальное изучение рекомендуемого лекарственного препарата

«Ортоф-S» по показателю острая токсичность и специфическая активность показало, что препарат относится к малотоксичным лекарственным препаратам и обладает противовоспалительной и противоязвенной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sylvester KW, Cheng JW, Mehra MR. Esomeprazole and aspirin fi xed combination for the prevention of cardiovascular events. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:245–54.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства-16-е издание, перераб., испр.и дополн.-М.: «Новая волна». – 2012.

3. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л Медгиз 1963. – 152 с.

4. Roberts DN, Miner PB. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease. Drug Healthc Patient Saf. 2011;3:1–8. h

5. Залыгина Е. В., Подплетняя Е. А. Исследование противоязвенной активности густого экстракта незрелых плодов грецкого ореха на модели диклофенак-индуцированной язвы желудка крыс// Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, №3(25). – с. 324-328.

SUMMARY

COMBINED DRUG "ORTOF-S" IN RHEUMATOID THERAPY

Yunusova M.S., job seeker
Tashkent Medical Academy
100109, Tashkent, st. Farabiy, 2, Republic of Uzbekistan

This report presents the results of a preclinical study of the development of the technology of a combined tablet preparation based on diclofenac sodium and omeprazole. Data are presented on a preclinical study – the study of toxicity, anti-inflammatory and antiulcer effects of the recommended tablets.

Keywords: *combination drugs; fixed combination; clinical development; preclinical examination.*

REFERENCES

1. Sylvester KW, Cheng JW, Mehra MR. Esomeprazole and aspirin fixed combination for the prevention of cardiovascular events.Vasc Health Risk Manag.- 2013; 9: P.245–254.

2. Mashkovsky M.D. Medicines-16th edition, revised., Revised and revised-M.: "New Wave". – 2012.

3. Belyonky M.L. Elements of a quantitative assessment of the pharmacological effect. L Medghiz 1963. – 152 p.

4. Roberts DN, Miner PB. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease. Drug Healthc Patient Saf. 2011; 3: 1–8. H.

5. Zalygina E.V., Podpletnaya E.A. Study of the antiulcer activity of a thick extract of unripe walnut fruits on the model of diclofenac-induced rat stomach ulcer // Actual nutrition of pharmaceutical and medical science and practice. – 2017. – T.10, No. 3 (25). – p.324-328.

СЕКЦИЯ 6. УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

ИННОВАЦИОННОЕ РАЗВИТИЕ МИРОВОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Арутюнян А.Г., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О**., докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anna.shatova@spcpu.ru

Статья представляет собой обзор основных тенденций инновационного развития мирового рынка препаратов для лечения онкологических заболеваний в 2017-2018 годах.

***Ключевые слова**: мировой фармацевтический рынок, инновационные лекарственные препараты, онкологические заболевания.*

Проблема онкологических заболеваний беспокоит все мировое сообщество, включая и развитые, и развивающиеся страны. Каждый год в мире регистрируется не менее 12 миллионов новых случаев возникновения злокачественных опухолей [4].

Злокачественные новообразования – вторая по значимости причина смерти населения в мире. По оценкам ВОЗ, в 2018 году количество смертей, вызванных онкологическими заболеваниями, составило 9,6 млн, уступая только количеству смертей, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

Существует прогноз ВОЗ[1], в соответствии с которым ежегодные случаи обнаружения онкологических заболеваний в мире вырастут с 14 миллионов в 2012 году до 22 миллионов в течение следующих двух десятилетий из-за роста и старения населения, изменения образа жизни и социально-экономических изменений. Глобальная стоимость лечения злокачественных новообразований оценивается более чем в 1 трлн долл., не включая социальные расходы, связанные с этой болезнью [5].

В менее развитых регионах смертность от впервые выявленных случаев онкологических заболеваний составляет 66% по сравнению с 48% в более развитых регионах. Это говорит о многих различиях: в качестве онкологической помощи, в доступности препаратов, в размере бюджетов системы здравоохранения.

Если рассматривать мировой рынок онкологических препаратов в динамике, то видно, что рынок развивается и стабильно растет: в 2015 году объем рынка составлял 107 млрд долл., в 2018 году – почти 150 млрд долл. (это на 12,9% больше по сравнению с 2017 годом и на 40% – по сравнению с 2015 годом) [6].

С 2014 по 2018 год на мировой фармацевтический рынок вышло 57 новых препарата для лечения 23 различных онкологических заболеваний. Большая часть из них направлена на лечение лимфомы, меланомы, лейкоза и рака молочной железы.

Проведенный мною анализ зарегистрированных FDA в 2017-2018 гг. препаратов для лечения онкологических заболеваний позволил подвести следующие итоги: FDA зарегистрировано 30 NAS (new active substance). Из них 2/3 составляют препараты с пероральным способом введения, а не инъекционным или инфузионным, что облегчает жизнь онкобольных. Причем в 2018 году было зарегистрировано рекордное число новых препаратов – 16, благодаря которым у пациентов появятся новые варианты лечения.

Из 30 препаратов 16 получили статус «прорывная терапия» от FDA. Статус «прорывной терапии» был специально создан FDA в 2012 году для ускорения рассмотрения заявки на одобрение препаратов, используемых при тяжелых или жизнеугрожающих заболеваниях и состояниях.

Персонализированная медицина – одно из перспективных направлений в современной медицине – нашла применение в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Из прогностических биомаркеров 2017-2018 гг. зарегистрированы лорлатиниб и дакомитиниб (немелкоклеточный рак легкого), ларотректиниб (солидные опухоли), талазопариб (рак молочной железы), хилтеритиниб и ивосидениб (острый миелоидный лейкоз), биниметиниб и кодерафениб (меланома) [1].

[1] https://www.who.int/cancer/about/facts/ru/

Большая часть зарегистрированных препаратов – 22 препарата – направлена на лечение орфанных заболеваний. В США орфанными заболеваниями признаются те, которые затрагивают менее 200 000 человек или одного человека из 1500. В то время как в РФ орфанным является заболевание с распространенностью не более 10 случаев на 100 000 человек [2]. В 2017-2018 гг. были зарегистрированы препараты против немелкоклеточного рака легких, миелоидного лейкоза, хронической лимфоцитарной лейкемии, малой лимфоцитарной лимфомы, фоликулярной лимфомы, фунгоидной гранулемы и синдрома Сезари, рака яичников и других заболеваний.

В направлении иммуноонкологии 2018 году рынок пополнился несколькими перспективными новинками: цемиплимаб, моксетумомаб, моксетумумаб пасудотокс [1]. В целом за период 2017-2018 гг. на рынок вышло 8 иммунопрепаратов. Из них тисагенлеклейсел и аксикабтаген силолейсел являются CAR-T терапией [7].

Кроме основной терапии, в 2018 году был зарегистрирован препарат поддерживающей терапии – комбинированная инъекция Fosnetupitant/palonosetron. Этот препарат используется вместе с дексаметазоном, чтобы предотвратить тошноту и рвоту, вызванную химиотерапией2.

За 2017-2018 гг. зарегистрировано 7 препаратов, относящихся к диагностическим тестам3: бригатинид, мидостариум, дурвалумаб, дакомитиниб, бименитиб и др. Два из них направлены на лечение немелкоклеточного рака легких, еще два – миелоидного лейкоза.

Графически итоги анализа зарегистрированных FDA в 2017-2018 гг. препаратов для лечения онкологических заболеваний представлены на рисунке 1.

Рис. 1. Результаты анализа препаратов для лечения онкологических заболеваний, зарегистрированных FDA в 2017-2018 гг.

Несмотря на успехи фармкомпаний в сфере онкологии, есть огромная проблема, которая характерна для стран с неразвитыми рынками, где инновационные препараты появляются спустя годы, а могут и вообще не выходить. Стоимость лечения очень высока, и инновационные препараты часто оказываются недоступны для пациентов. Из-за этого многие государства ведут политику по оптимизации расходов, стимулируя использование биосимиляров и дженериков. Из 30 инновационных препаратов на российский рынок на данный момент вышло только 4 препарата. В дальнейшем планируется изучение российского рынка инновационных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитрик Е. Инновации в онкологии: что принес 2018. Аптека.UA Online, 2019; 31.

2. Волкова Н. С., Аксу Э. Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения, 2018; 4: 154-160.

3. Турсун-Заде Р. Оценка распространенности злокачественных новообразований в России с применением модели заболеваемость. Демографическое обозрение, 2018; 5 (3): 103-126.

[2] https://medi.ru/instrukcia/akynzeo_16456/

[3] https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/companion-diagnostics

4. Хвастунов Р. А., Г. В. Скрыпникова. Таргетная терапия в онкологии. Лекарственный вестник, 2014; 4 (8): 3-10.

5. Murray Aitken. IMPACT: Facilitating Shared Learning and Collaborative Action Research to Improve Cancer Care. IMS Institute for Healthcare Informatics, 2016: 34.

6. Global Oncology Trends 2019. Therapeutics, clinical development and health system implications. IQVIA Institute, 2019: 54.

7. Global Oncology Trends 2018. Therapeutics, clinical development and health system implications. IQVIA Institute, 2018: 62.

SUMMARY

INNOVATIVE DEVELOPMENT OF THE GLOBAL MARKET OF DRUGS FOR ONCOLOGICAL DISEASES TREATMENT

Arutiunian A.G., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article provides the overview of the main trends in the innovative development of the global market of oncological drugs in 2017-2018.

Keywords: *global pharmaceutical market. innovative drugs, oncological diseases.*

REFERENCES

1. Dmitrik, E. Innovations in oncology: what did 2018 bring? Pharmacy. UA Online, 2019; 31.

2. Volkova N. S., Aksu E. Rare (orphan) diseases: legal regulation in Russia and abroad. Journal of foreign law and comparative law. 2018; 4: 154-160.

3. Tursun-Zade R. Estimation of the prevalence of malignant neoplasms in Russia using the incidence-mortality model. DEMOGRAPHIC REVIEW, 2018; 5 (3): 103-126.

4. Khvastunov R. A., Skrypnikova G. V. Targeted therapy in oncology. Medicinal Bulletin, 2014; 4 (8): 3-10.

5. Murray Aitken. IMPACT: Facilitating Shared Learning and Collaborative Action Research to Improve Cancer Care. IMS Institute for Healthcare Informatics, 2016: 34.

6. Global Oncology Trends 2019. THERAPEUTICS, CLINICAL DEVELOPMENT AND HEALTH SYSTEM IMPLICATIONS. IQVIA Institute, 2019: 54.

7. Global Oncology Trends 2018. THERAPEUTICS, CLINICAL DEVELOPMENT AND HEALTH SYSTEM IMPLICATIONS. IQVIA Institute, 2018: 62.

ЭВОЛЮЦИЯ БИЗНЕС-МОДЕЛЕЙ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ: СОВРЕМЕННЫЕ МИРОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА

Болатбекова М.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Таубэ А.А.**, канд. фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: moldir.bolatbekova@spcpu.ru

В настоящей работе представлен обзор некоторых зарубежных литературных источников по вопросу производства биомедицинских клеточных продуктов. Описаны бизнес-модели для предприятий производителей БМПК и текущие проблемы в области развития данного сектора рынка лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *регенеративная медицина, биомедицинский клеточный продукт, бизнес-модель, аутологичный биомедицинский клеточный продукт, аллогенный биомедицинский клеточный продукт.*

Регенеративная биомедицина, основана на использовании молекулярных и клеточных механизмов восстановления структур и функций организма, является фундаментальной основой медицины будущего,

призванной избавить человечество от многих заболеваний. В соответствии с определением Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» биомедицинский клеточный продукт (БМКП) – комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными препаратами для медицинского применения, и (или) фармацевтическими субстанциями, включенными в государственный реестр лекарственных средств, и (или) медицинскими изделиями. БМКП разделяют на: аутологичный БМПК – биомедицинский клеточный продукт, содержащий в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначенный для применения этому же человеку; аллогенный БМПК – биомедицинский клеточный продукт, содержащий в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначенный для применения другим людям; комбинированный БМПК – биомедицинский клеточный продукт, содержащий в своем составе клеточные линии, полученные из биологического материала нескольких людей, и предназначенный для применения одному из них.

Тормозит развитие биомедицинских технологий сложность механизма перехода от лабораторного эксперимента к применению клеточных продуктов у человека. В области производства БМПК в широких масштабах возникли трудности с разработкой системы стандартов и руководящих принципов для производства. Для некоторых клинических применений даже отсутствует четкая нормативная система [1]. Кроме того, эта отрасль является высокотехнологичной и носит особенно сильный конкурентный характер. Этот фактор сильно затрудняет возможности сотрудничества компаний-разработчиков БМКП, что, в конечном итоге повышает риск для пациентов. Для того, чтобы мировые экономики и граждане могли получить пользу от использования современных технологий регенеративной медицины, необходимо разработать систему регулирования качества при производстве БМКП. В настоящий момент регулирующие органы всего мира заинтересованы во взаимодействии с разработчиками и производителями БМПК с целью установления стандартов для данной отрасли и построения бизнес-моделей для всего технологического процесса. Стандарты должны включать в себя технологии для автоматизированной оценки рисков [1] .

В результате анализа некоторых нормативных правовых документов обнаружены общие проблемы, стоящие перед развивающимися бизнес-моделями регенеративной медицины. Анализ бизнес-моделей на рынке БМКП включает 3 категории: 1) разработка БМКП; 2) проблемы в технологиях и моделях поставок сырья; 3) системы управления производством БМКП.

Бизнес-модели регенеративной медицины и процессы создания БМКП.

Бизнес-модели – это схемы действия предприятия, то есть того, какую оно выбирает стратегию на рынке для создания и предложения продуктов услуг. Бизнес-модели выступают в качестве руководства для действующих и будущих предприятий, стремящихся увеличить долю на рынке [1]. В таблице 1 выделены 6 бизнес-моделей стратегий предприятий, адаптированных для рынка регенеративной медицины (табл. 1).

Таблица 1

БИЗНЕС-МОДЕЛИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

№	Наименование	Описание
1	Бизнес-модель предоставления материалов и услуг	Фирмы или организации, которые поставляют сырье, реагенты, машины и другое оборудование, а также оказывают услуги по обеспечению качества организациям по производству клеточных продуктов.
2	Бизнес-модель разработки БМКП	Разработка БМКП, включающая клинические испытания фазы I/II или испытания, демонстрирующих эффективность и переносимость, далее продают интеллектуальную собственность или технологию более ресурсоемким фирмам.
3	Производственная и масштабируемая бизнес-модель.	Эти фирмы или организации специализируются на инвестировании в надлежащую производственную практику. Они также помогают другим фирмам в трансфере технологий, расширении своих производственных возможностей и производстве клеток для клинических испытаний.
4	Бизнес-модель технологических услуг	Эти фирмы предоставляют различные технологические, консультационные услуги, а также физическую инфраструктуру (например, заводы в соответствии с требованиями GMP) для поддержки малых и средних предприятий, способных производить БМКП.

№	Наименование	Описание
5	Условная бизнес-модель.	Предприятия, выбирающие данную бизнес-модель предпочитают покупать услуги и продукты у поставщиков производственных или трансляционных услуг.
6	Интегрированная бизнес-модель	Эта модель включает в себя все остальные 5 моделей, и фирма контролирует переводную деятельность лаборатории к пациенту для выбранной терапии, потому что она имеет внутренние технологические, финансовые и управленческие возможности.

Предприятия, в зависимости от выбранной стратегии могут выбрать любую из этих моделей для позиционирования себя на рынке. Все бизнес-модели взаимосвязаны и формируют цепочку создания на рынке лекарственных средств конечного продукта- БМКП. Цепочки необходимы для доведения продукта от разработки до рынка и в конечном итоге, до потребителя. Они включают этапы разработки, производства, регистрации (авторизации), распределения и поддержку конечного потребителя [2].

На выбор производственной модели влияют различные факторы. Основные из них: финансовая доступность аутологичной или аллогенной терапии для потребителя, расстояние производственных площадок от клиники, модель распределения и достижение экономии от масштабов производства. Экономия от масштаба производства особенно актуальна вследствие особенности данного типа лекарственных средств. Она может быть достигнута с помощью масштабирования производства, которая возможна в случае одновременного использования в качестве сырья многих аутологичных образцов одновременно. Однако такое масштабирование несет больший риск перекрестного загрязнения БМКП по сравнению с масштабированием препаратов для аллогенной терапии. Таким образом, увеличение объемов производства напрямую зависит от создания замкнутой системы автоматизированного производства и системы контроля качества производственного процесса. Однако, регуляторам необходимо найти баланс между рисками для пациентов и затратами на производство БМКП [3].

Важной проблемой при обращении с любыми клеточными продуктами является вопрос транспортировки как для аутологичных, так и для аллогенных БМКП. Как правило, в настоящий момент БМКП имеют короткий срок хранения (часы, дни), что требует разработки более совершенных методов криоконсервации, которые повышают долгосрочную жизнеспособность клеток для аллогенной терапии и, в некоторых случаях, для аутологичной терапии. Процедуры подготовки для использования БМПК также должны быть проще для медицинских работников. Существует также определенное технологическое ограничение, поскольку современные методы криоконсервации не подходят для некоторых видов терапии. Также предприятия-производители должны оптимизировать управление производством для планирования логистики поставок и координации между производителем и потребителями.

Вывод(ы)

Таким образом, анализ доступных уточников позволяет сделать вывод, что данная проблема актуальна для всего мира и для нащей страны. Анализ состояния современного рынка лекарственных средств для регенеративной медицины выявил различные проблемы развития рынка производства БМКП. В данном направлении наши исследования продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tait J, Banda G, Watkins A. Proportionate and Adaptive Governance of Innovative Technologies (PAGIT): A Framework to G. Banda et al.Guide Policy and Regulatory Decision Making (2017); BSI (British Standards Institution); 2017. https://www.innogen.ac.uk/downloads/FrameworkReportFinal_170717.pdf. Accessed 10 March 2018.

2. Wield D., Tait J., Chataway J., Mittra J., Mastroeni M. Conceptualising and practising multiple knowledge interactions in the life sciences. Technological Forecasting and Social Change. 2016; (Accessed 10 April 2018) http://dx.doi.org/10.1016/j.techfore.2016.09.025

3. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, Palmer S. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. Health Technology Assessment. 2017;21:1–204.

SUMMARY

THE EVOLUTION OF BUSINESS MODELS IN REGENARATIVE MEDICINE: THE MODERN WORLD PROBLEM OF PRODUCTION

Bolatbekova M.S., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article provides an overview of some foreign literature sources on the production of biomedical cell products. Business models for companies that produce biomedical cell products and current problems in the development of this sector of the drug market are described.

Keywords: *regenerative medicine, biomedical cell product, business model, autologous biomedical cell product, allogeneic biomedical cell product.*

REFERENCES

1. Tait J, Banda G, Watkins A. Proportionate and Adaptive Governance of Innovative Technologies (PAGIT): A Framework to G. Banda et al.Guide Policy and Regulatory Decision Making (2017); BSI (British Standards Institution); 2017. https://www.innogen.ac.uk/downloads/FrameworkReportFinal_170717.pdf. Accessed 10 March 2018.

2. Wield D., Tait J., Chataway J., Mittra J., Mastroeni M. Conceptualising and practising multiple knowledge interactions in the life sciences. Technological Forecasting and Social Change. 2016; (Accessed 10 April 2018) http://dx.doi.org/10.1016/j.techfore.2016.09.025

3. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, Palmer S. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. Health Technology Assessment. 2017;21:1–204.

ИЗУЧЕНИЕ ПРИЧИН ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ В РЕГИОНАЛЬНЫХ И МОСКОВСКИХ АПТЕКАХ

Боровикова Е.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Пак Т.В**., к. фарм. н., ст. преп.
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», Медицинский институт
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

***E-mail*:** zarubina.liz@yandex.ru

Проведено исследование с целью изучения причин возникновения конфликтных ситуаций и методов их разрешения в аптечных организациях Москвы, Брянской и Владимирской областей.

Ключевые слова: *аптечная организация, фармацевтический персонал, конфликты, причины конфликтов, организационная культура.*

Современный подход к качественному оказанию фармацевтической помощи, повышение конкурентоспособности аптечной организации требуют изучения причин появления и развития конфликтных ситуаций, разработку методов их предупреждения и разрешения. [1] Выделяют две группы конфликтов в аптеке: между фармацевтическим персоналом и посетителями (пациентами) аптеки и конфликтные ситуации внутри трудового коллектива. Противоположными участниками конфликтов внутри организации могут быть администрация и члены коллектива, группы работников, конфликт может быть межличностным. [1,2] Последствием возникновения конфликта между фармацевтическим работником и посетителем является снижение удовлетворенности потребителя уровнем оказания фармацевтической услуги, конфликтные ситуации внутри организации снижают эффективность взаимодействия членов трудового коллектива, влияют на процессы внутренней интеграции, отрицательно сказываются на деловой репутации аптечной организации. [3,4]

Изучение причин возникновения и развития конфликтов в аптеке необходимо для разработки конструктивных методов их разрешения. Способность выявить причину конфликта и принять меры, перестроив

производственные процессы, к предотвращению его развития и устранению, является признаком сильной организационной культуры аптеки и мощным фактором повышения эффективности ее деятельности.

Экспериментальная часть

Было проведено социологическое исследование, в котором приняли участие 30 фармацевтических работников из семи аптек г. Москвы и Московской области, Брянской области и Владимирской области в возрасте от 20 до 59 лет. 97 % респондентов составляли женщины.

Для проведения исследования была разработана анкета, состоящая из двух блоков:

1. причины конфликтов между фармацевтическим работником и потребителем (посетителем аптеки);
2. причины конфликтов и методы их разрешения внутри аптечной организации.

На момент исследования квалификационный состав персонала аптек составлял 20 % специалистов с высшим фармацевтическим образованием, 80% специалистов со средним профессиональным образованием. Изучение структуры персонала по возрасту показало, что большинство респондентов (40%) – фармацевтические специалисты в возрасте от 30 до 45 лет, 33 % – сотрудники в возрасте от 20 до 30 лет, остальные относятся к возрастной группе «старше 45 лет».

Конфликтные ситуации с посетителями аптеки случались у 90 % участников опроса. Анализ частоты возникновения конфликтных ситуаций между фармацевтическим работником и покупателем позволил установить, что у 48 % фармацевтических работников конфликт с покупателем происходит 1-2 раза в месяц, у 25,9 %- 1-2 раза в неделю, у 18,5 %- 1-2 раза в смену и у 7,4 %- реже 1-2 раза в месяц. Такая частота может являться следствием недостаточного объема знаний у респондентов по предотвращению конфликтов. Фармацевтические работники, участвующие в исследовании, считают необходимым совершенствовать знания по профилактике конфликтных ситуаций с помощью обучения на курсах повышения квалификации, а также получая дополнительные знания в специализированных изданиях и используя информационные ресурсы Интернет.

Проведенный анализ результатов анкетирования показал, что основными причинами конфликтов с потребителями во всех аптечных организациях являются: возврат ранее приобретенного товара (70 %) и желание приобрести рецептурный лекарственный препарат без рецепта (63,3 %). Основными причинами обращений пациентов с требованием о возврате (обмене) ранее приобретенного товара являются: ошибка покупателя (83,3 %), связанная с некорректным указанием дозировки или лекарственной формы) и цена выше, чем у аналогичного ЛП в другой аптеке (56,7 %). (рис.)

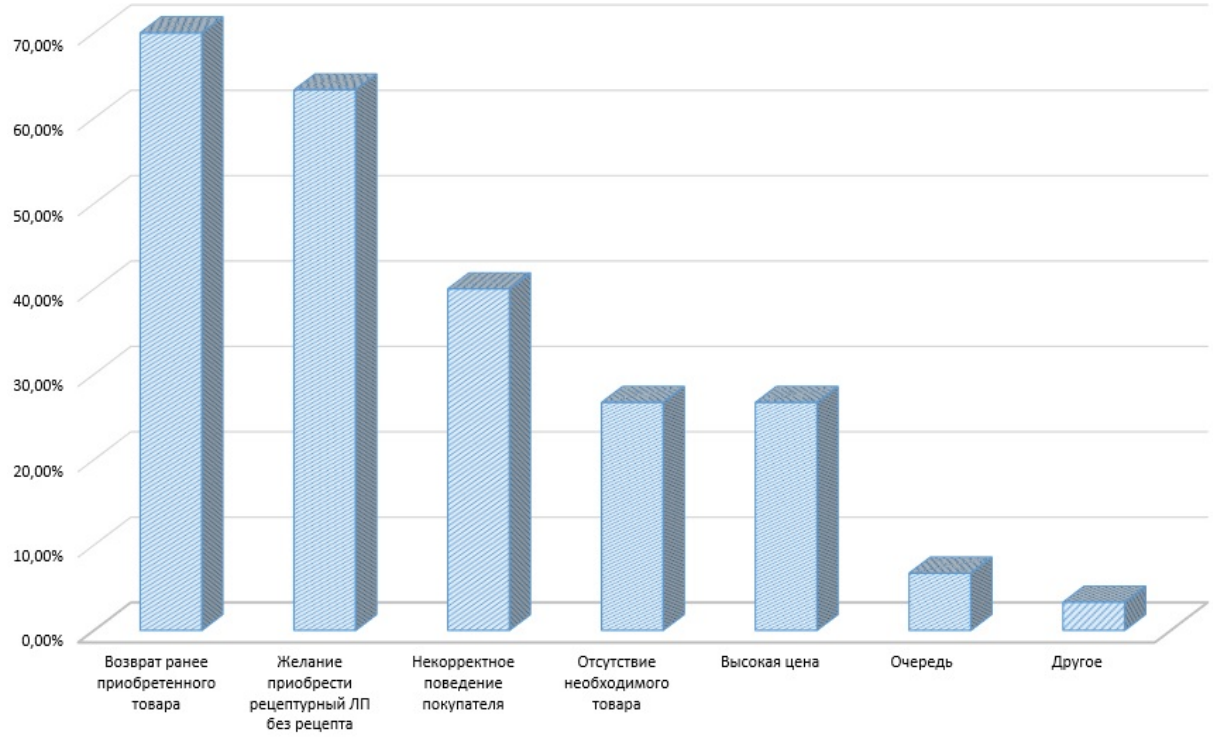


Рис. Причины конфликтов между фармацевтическими специалистами и посетителями аптеки

Выяснилось, что в конфликтах между фармацевтическими работниками и клиентами в Московской области чаще всего принимают участие потребители в возрасте 20-40 лет, а в Брянской и Владимирской областях – категория граждан 40-60 лет (иногда старше 60 лет).

Сравнительный анализ результатов анкетирования показал, что фармацевтический персонал г. Москвы и регионов по-разному интерпретирует последствия конфликтов с покупателями. Часто возникающие конфликты по мнению специалистов региональных аптек чаще всего приводят к снижению удовлетворенности трудом и нежеланию ходить на работу, а аптечные работники Москвы и Московской области считают, что наличие конфликтов приводит к снижению стоимости среднего чека в аптеке и падению качества обслуживания клиентов. Большинство респондентов (76,7%) считают, что конфликты между работниками внутри трудового коллектива вызывают напряженность в отношениях между членами коллектива и мешают трудовому процессу.

Изучение причин возникновения конфликтов между работниками внутри организации показало, что основными из них являются: напряженные межличностные отношения (40 %), различия в целях, во взглядах и представлениях (26,7 %), реже – несправедливая оплата труда (13,3 %).

Анализ частоты возникновения конфликтных ситуаций между сотрудниками внутри организации позволил установить, что у 73,3 % фармацевтических работников конфликт с покупателем происходит очень редко. Большинство фармацевтических работников не считают себя конфликтными личностями (56,7%). Изучение степени причастности руководителей исследуемых аптек к разрешению межличностных конфликтов показало, что руководители аптек никогда не принимают участия в их разрешении.

Вывод

Исследование показало, что главной причиной конфликтных ситуаций между фармацевтическим работником и потребителем является возврат ранее приобретенного товара, на отношения между сотрудниками внутри организации наибольшее влияние оказывают напряженные межличностные отношения. Анализ частоты конфликтов между фармацевтическим работником и покупателем позволил установить, что у 90 % респондентов хотя бы раз случались конфликтные ситуации.

Данное исследование подтверждает необходимость углубленного изучения причин конфликтов и методов их разрешения в аптечной организации и разработки методических рекомендаций по совершенствованию знаний фармацевтических специалистов по профилактике конфликтов с целью повышения эффективности работы коллектива в аптечной организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворожцова Е.С., Гурьянова М.Н., Тарасевич В.Н., Новикова Н.В. Конфликт в фармацевтической деятельности. Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2018; 17 (3): 89-96.

2. Емельянов С. М. Практикум по конфликтологии. СПб.: Изд-во «Питер», 2009: 384 с.

3. Gregory P.A.M., Austin Z. Conflict in community pharmacy practice. Canadian pharmacists journal, 2017; 150 (1): 32–41. – Доступно на: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5330420/ [Дата обращения – 28.02.2020].

4. Raykova E.L., Semerjieva M.A., Yordanov G.Y., Cherkezov T.D. Dysfunctional Effects of a Conflict in a Healthcare Organization. Folia medica (Plovdiv), 2015; 57 (2): 133-137. – Доступно на: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933784 [Дата обращения – 28.02.2020].

SUMMARY

STUDY OF THE CAUSES OF CONFLICTS AND METHODS OF THEIR RESOLUTION IN REGIONAL AND MOSCOW PHARMACIES

Borovikova E.A., 5th year student
RUDN University;
8, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 197376, Russian Federation

The research conducted to study the causes of conflicts and methods of their resolution in pharmacy organizations in Moscow, Bryansk and Vladimir regions.

Keywords: *pharmacy organization, pharmaceutical personnel, conflicts, causes of conflicts, organizational culture.*

REFERENCES

1. Vorozhtsova E. S., Gur'yanova M. N., Tarasevich V. N., Novikova N. V. Conflict in pharmaceutical activity. Bulletin of the Smolensk state medical Academy, 2018; 17 (3): 89-96. (in Russian).

2. Emel'yanov S. M. Workshop on conflict resolution. SPb.: Peter publishing house, 2009: 384 p. (in Russian).

3. Gregory P.A.M., Austin Z. Conflict in community pharmacy practice. Canadian pharmacists journal, 2017; 150 (1): 32–41. – Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5330420/ [Accessed 28 February, 2020].

4. Raykova E.L., Semerjieva M.A., Yordanov G.Y., Cherkezov T.D. Dysfunctional Effects of a Conflict in a Healthcare Organization. Folia medica (Plovdiv), 2015; 57 (2): 133-137. – Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933784 [Accessed 28 February, 2020].

АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»

Бубнова А.А., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Петрухина И.К.**, доктор фарм. наук, доцент
Самарский государственный медицинский университет,
443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

***E-mail*:** bubnovanyura@yandex.ru

На примере Самарской области проведен сравнительный анализ назначения лекарственных препаратов региональным льготополучателям, страдающим сахарным диабетом. Ретроспективно (за период с 2015 по 2017 гг.) выявлены особенности потребления (номенклатура лекарственных препаратов, объемы отпуска, ценовые характеристики), а также проанализированы среднедушевые объемы финансовых затрат на одного льготополучателя в рамках реализации региональной программы льготного лекарственного обеспечения.

Ключевые слова: *льготное лекарственное обеспечение, сахарный диабет, потребление лекарственных препаратов.*

В настоящее время сахарный диабет (СД) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Согласно данным, опубликованным в глобальном докладе ВОЗ по диабету, этой патологией страдают 422 млн. человек, проживающих в разных странах мира. Широкая распространенность данного заболевания, нередко приводящая к возникновению серьезных осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти, имеет серьезные социально-экономические последствия [1].

В Российской Федерации распространенность СД среди населения составляет 3,12%, при этом по состоянию на 01.01.2019 г. общая численность лиц с данным заболеванием достигла отметки около 4,6 млн. человек [2]. Для повышения качества и продолжительности жизни таких пациентов из федерального и региональных бюджетов ежегодно выделяются значительные финансовые ресурсы, которые направляются на закупку лекарственных препаратов (ЛП). Однако проблемы, связанные с льготным лекарственным обеспечением (ЛЛО) больных СД, в разных субъектах РФ сохраняются [3].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили:

- номенклатура лекарственных препаратов (ЛП), поставленных по заключенным контрактам в период с 2015 по 2017 гг. в Самарскую область в рамках региональной программы льготного лекарственного обеспечения (РПЛЛО);

- статистические данные о реализации РПЛЛО в разрезе категорий заболеваний и групп населения, имеющих право на ЛЛО.

Анализ показал, что количество больных СД, получивших ЛП в рамках РПЛЛО, за период с 2015 по 2017 гг. увеличилось на 7,7% – с 53 468 до 57 452 человек (таблица). При этом среднедушевой объем затрат на ЛП сократился на 10,7%.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ РЕАЛИЗАЦИИ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ЛЬГОТНОГОЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ» ЗА ПЕРИОД С 2015 ПО 2017 Г.

Год	Общее количество больных сахарным диабетом, имеющих право на ЛЛО	Количество больных СД, получивших ЛП, чел.	Среднедушевой объем затрат на ЛП в год, руб.
2015	75605	53 468	5 122
2016	77270	56 740	4 762
2017	83305	57 452	4 574

Данная тенденция обусловлена снижением объемов финансирования нозологии «Сахарный диабет» (с 273 881 033 руб. в 2015 г. до 262 808 096 руб. в 2017 г).

Поскольку среднедушевые объемы затрат напрямую зависят от того, какие именно препараты назначаются пациентам, на следующем этапе исследования нами была проанализирована номенклатура ЛП, отпускаемых больным СД в рамках РПЛЛО. Анализ показал, что в период с 2015 по 2017 гг. средства областного бюджета были направлены на закупку 59 торговых наименований (с учетом номенклатурных позиций), что соответствует 23 МНН. Средняя цена одной упаковки ЛП составляет 466 руб., причем за анализируемый период данный показатель уменьшился на 8,3%. Снижение средней цены одной упаковки ЛП обусловлено тем, что в структуре отпуска доля препаратов отечественного производства ежегодно увеличивалась.

На следующем этапе исследования нами составлены рейтинги ЛП с максимальными объемами отпуска (в натуральном и суммовом выражении), таблица 2.

Таблица 2

ТОР-10 ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, НАЗНАЧЕННЫХ В РАМКАХ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ИМЕЮЩИХ МАКСИМАЛЬНЫЕ ОБЪЕМЫ ОТПУСКА В 2017 Г.

Позиция рейтинга	ЛП с максимальными объемами отпуска	
	по количеству упаковок	по сумме затрат
1	Гликлазид, таблетки, 60 мг N 30	НовоРапид Пенфилл, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл 3 мл N 5
2	Диабетон МВ, таблетки, 60 мг N 28	Лантус СолоСтар раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл 3 мл N 5
3	Глибенкламид, таблетки, 5 мг N 120	Туджео СолоСтар, раствор для подкожного введения, 300 ЕД/мл 1,5 мл N 5
4	Метформин, таблетки, 1000 мг N 60	Хумалог, раствор для инъекций, 100 МЕ/мл 3 мл N 5
5	Метформин, таблетки, 500 мг N 60	Левемир ФлексПен, раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл 3 мл N 5
6	Глимепирид, таблетки, 4 мг N 30	НовоРапид ФлексПен, раствор для внутривенного и подкожного введения 100 ЕД/мл 3 мл N 5
7	Диабеталонг, таблетки, 60 мг N 30	Хумулин М3, суспензия для подкожного введения 100 МЕ/мл 3 мл N 5
8	Глибенкламид, таблетки 3,5 мг N 120	Левемир Пенфилл, раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл 3 мл N 5
9	Глифромин, таблетки 1 г N 60	Гликлазид, таблетки 60 мг N 30
10	Форметин, таблетки 1 г N 60	Метформин, таблетки 1000 мг N 60

Установлено, что на долю ТОР-10 ЛП с максимальными объемами отпуска приходится около 75% бюджета, направленного на закупку сахароснижающих ЛП в рамках РПЛЛО. В структуре наиболее затратных ЛП, входящих в ТОР-10, преобладают препараты группы «Инсулины».

Данные показатели будут использованы для проведения сравнительного анализа реализации РПЛЛО на примере различных субъектов РФ, а также для разработки предложений по совершенствованию льготного лекарственного обеспечения больных СД.

Вывод

Проведен анализ реализации региональной программы льготного лекарственного обеспечения населения Самарской области по заболеванию «Сахарный диабет». Выявлены индикативные показатели, которые могут быть использованы для проведения сравнительного анализа реализации РПЛЛО на примере различных субъектов РФ. Полученные результаты целесообразно использовать для прогнозирования финансовых ресурсов, необходимых для лекарственного обеспечения региональных льготополучателей (в соответствии с утвержденными стандартами медицинской помощи).

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад ВОЗ по диабету. Всемирная организация здравоохранения. Дата обращения: https://www.who.int/ru/news-room/detail/06-04-2016-world-health-day-2016-who-calls-for-global-action-to-halt-rise-in-and-improve-care-for-people-with-diabetes [Обращение 26 февраля, 2020].

2. М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков, И.И. Дедов. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив, 2019; 10: 4-13.

3. Петрухина, И.К. Построение структурно-функциональной модели лекарственного обеспечения населения (на примере субъектов РФ Приволжского федерального округа): дис. … д-ра фарм. наук: 14.04.03 / Петрухина Ирина Константиновна. – Самара, 2017. – 327 с.

SUMMARY

ANALYSIS PRESCRIPTION OF MEDICAL DRUGS FOR PATIENTS WITH DIABETES

Bubnova A.A., asp. 2 years of study
Samara State Medical University,
89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russian Federation

On the example of the Samara region, a comparative analysis of the prescription of drugs to regional beneficiaries suffering from diabetes is carried out. In retrospect (for the period from 2015 to 2017), consumption features (nomenclature of drugs, volumes of dispensing, price characteristics) were identified, and average per capita volumes of financial costs per beneficiary were analyzed as part of the implementation of the regional program of preferential drug provision.

Keywords: *preferential drug provision, diabetes mellitus, drug consumption.*

REFERENCES

1. Global’nyj doklad VOZ po diabetu. Vsemirnaya organizaciya zdravoohraneniya. Data obrashcheniya: https://www.who.int/ru/news-room/detail/06-04-2016-world-health-day-2016-who-calls-for-global-action-to-halt-rise-in-and-improve-care-for-people-with-diabetes [Obrashchenie 26 fevralya, 2020].

2. M.V. SHestakova, O.K. Vikulova, A.V. ZHeleznyakova, M.A. Isakov, I.I. Dedov. Epidemiologiya saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: chto izmenilos’ za poslednee desyatiletie? Terapevticheskij arhiv , 2019; 10: 4-13.

3. Petruhina, I.K. Postroenie strukturno-funkcional’noj modeli lekarstvennogo obespecheniya naseleniya (na primere sub”ektov RF Privolzhskogo federal’nogo okruga): dis. … d-ra farm. nauk: 14.04.03 / Petruhina Irina Konstantinovna. – Samara, 2017. – 327 s.

АНАЛИЗ ИНВЕСТИЦИОННОГО КЛИМАТА РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Ворошнина Н.Ю., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О**., докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** natalja.voroshnina@pharminnotech.com

В статье рассмотрены теоретические подходы к характеристике инвестиционного климата в отраслях экономики. Представлена оценка инвестиционного климата в российской фармацевтической отрасли на основе анализа объемов инвестиций в основной капитал в 2014-2018 годах, проводимой государственной промышленной политики, нормативно-правовой среды сферы обращения лекарственных средств.

***Ключевые слова**: инвестиционный климат, фармацевтическая отрасль, инвестиционная активность.*

Современная фармацевтическая отрасль, как и экономика в целом, не может развиваться без инвестиций. Для привлечения средств инвесторов необходимо создавать в отрасли условия для благоприятного инвестиционного климата.

Согласно определению финансово-кредитного энциклопедического словаря [1]: «Инвестиционный климат – совокупность сложившихся политических, социально-культурных, финансово-экономических и правовых условий, определяющих качество предпринимательской инфраструктуры, эффективность инвестирования и степень возможных рисков при вложении капитала». Иными словами, инвестиционный климат – это среда, в которой протекают инвестиционные процессы, она формируется под влиянием социальных, политических, экономических и других факторов, определяющих условия инвестиционной деятельности и риск инвестиций.

Достаточно сложно дать количественную оценку инвестиционному климату. Чаще всего его принято оценивать качественно – как благоприятный, неблагоприятный или нейтральный. Благоприятный инвестиционный климат способствует привлечению капитала и увеличению активности инвесторов. Неблагоприятный инвестиционный климат характеризуется серьезными препятствиями для инвестиционной деятельности в отрасли [2].

Инвестиционный климат описывается двумя обобщенными показателями: инвестиционным потенциалом отрасли и условиями деятельности инвестора – инвестиционным риском.

Для понятия «инвестиционный потенциал» также нет единого определения. Обобщив несколько представленных в литературе понятий [3,4], можно сказать, что инвестиционный потенциал – это совокупность условий, которые имеют высокую значимость для привлечения инвестиций и влияют на приток инвестиций в отрасль.

Инвестиционные риски представляют собой вероятность возникновения финансовых потерь в виде сокращения капитала или утраты прибыли вследствие неопределенности условий инвестиционной деятельности [4].

Эти два показателя инвестиционного климата тесно связаны между собой. Инвестиционные риски могут значительно влиять на инвестиционный потенциал, но, с другой стороны, инвестиционным потенциалом регулируется уровень инвестиционных рисков.

Для оценки инвестиционного климата отрасли применяется совокупность следующих показателей [5]:

1) Производственный потенциал: доля отрасли в объеме отгруженной продукции, отношение отгруженной продукции к произведенной, доля отрасли в основных производственных фондах, коэффициент обновления ОПФ.

2) Финансовые результаты деятельности: доля прибыльных (убыточных) организаций в отрасли, коэффициент текущей ликвидности, общая рентабельность, доля просроченных кредиторской и дебиторской задолженностей.

3) Трудовой потенциал: доля занятых в отрасли работников, среднемесячная заработная плата на одного работника, коэффициент прибытия и выбытия рабочей силы.

4) Инвестиционная активность: доля отрасли в инвестициях в основной капитал, доля инвестиционно активных организаций отрасли, динамика инвестиций в основной капитал, доля собственных средств в источниках инвестирования, доля кредитов в привлеченных средствах.

Инвестиционная активность является важным индикатором производственного климата. Чем выше уровень инвестиционной активности в отрасли, тем привлекательнее выглядит инвестиционный климат данной отрасли для потенциальных инвесторов. По данным годовых обзоров инвестиционной активности предприятий фармацевтической отрасли, представленных журнале «Ремедиум» за 2015-2019 годы, была проанализирована структура и динамика инвестиций в основной капитал за период 2014-2018 гг. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА ИНВЕСТИЦИЙ В ОСНОВНОЙ КАПИТАЛ

Наименование показателей	2018 г.	Доля %	2017 г.	Доля %	2016 г.	Доля %	2015 г.	Доля %	2014 г.	Доля %
Инвестиции в основной капитал, млн. руб.	36661,9	100	29000,7	100	23943,1	100	25937,6	100	23927,6	100
из них:										
Собственные средства	27788,8	75,8	22135,1	76,3	17911,9	74,8	19790,6	76,3	16626,3	69,5
Привлеченные средства	8873,1	24,20	6865,6	23,7	6031,2	25,2	6147,1	23,7	7301,3	30,5
Динамика инвестиций, % к предыдущему периоду	126,4	-	121,1	-	92,3	-	108,4	-	141,4	-

Источник: http://www.remedium.ru/industry/pharmindustry

За рассмотренный период наблюдается увеличение объема инвестиций в основной капитал предприятий фармацевтической отрасли. Самый высокий темп роста объема инвестиций наблюдался в 2014 и 2018 гг. В структуре инвестиций в основной капитал преобладают собственные средства предприятий (70% и более).

Однако успешной реализации инновационного развития фармацевтической промышленности в России препятствует ряд факторов, ограничивающих реализацию потенциала рынка: недостаточный уровень контроля и защиты прав интеллектуальной собственности, частые изменения нормативно-правовой базы и системы регулирования отрасли в течение последних нескольких лет, отсутствие единых критериев локализации, государственная политика в области ценообразования, ориентированная на установление максимально низких цен на препараты из перечня ЖНВЛП.

Российскую фармацевтическую отрасль можно считать весьма перспективной для инвестирования. Но для увеличения привлекаемых инвестиций необходимы условия, позволяющие инвесторам минимизировать свои риски. Решение этой задачи во многом зависит от государственной политики и нормативно-правовых условий для осуществления инвестиционной деятельности.

На повышение уровня инвестиционной активности в отрасли влияет принятие государственных программ развития отрасли. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», действующая до 2024 года, деятельность Фонда развития промышленности, введение практики использования специальных инвестиционных контрактов являются достаточно эффективными инструментами развития фармацевтической отрасли и увеличения уровня инвестиционной активности предприятий отрасли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Финансово-кредитный энциклопедический словарь. Под общ. ред. А.Г. Грязновой. М.: Финансы и статистика; 2002: 359.

2. Иманова М. Г. Инвестиционная активность: необходимость поддержания, причины спада и пути его преодоления. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2014. 20: 911–915.

3. Наролина Ю.В. Инвестиционный потенциал и инвестиционный риск как основные составляющие инвестиционной привлекательности региона. Вестник Тамбовского университета. 2009. 80 (12): 137-143.

4. Поспелов В. К., Котляров Н.Н., Лукьянович Н.В. и др. Международный бизнес: Учебное пособие. М.: Вузовский учебник: НИЦ ИНФРА-М; 2014: 256.

5. Инвестиции: учебник для вузов. Под ред. Л.И. Юзвович, С.А. Дегтярева, Е.Г. Князевой. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та; 2016: 543.

SUMMARY

ANALISIS OF THE INVESTMENTCLIMATE OF THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Voroshnina N.Ju., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The paper devoted to the theoretical approaches to the characterization of the investment climate in economics. An assessment of the investment climate in the Russian pharmaceutical industry is presented on the base of analysis of the fixed assets investments in 2014-2018, as well as the state industry policy, and the regulatory environment in the field of medicines circulation.

Keywords: *investment climate, pharmaceutical industry, investment activity.*

REFERENCES

1. Finance and credit encyclopedic glossary. Under ger. ed. A.G. Gryaznova. M.: Financy i statistika; 2002: 359. (in Russian).

2. Imanova M.G. Investicionnaja aktivnost': neobhodimost' podderzhanija, prichiny spada i puti ego preodolenija. Nauchno-metodicheskij jelektronnyj zhurnal «Koncept». 2014. 20: 911–915. (in Russian).

3. Narolina Ju.V. Investicionnyj potencial i investicionnyj risk kak osnovnye sostavljajushhie investicionnoj privlekatel'nosti regiona. Vestnik Tambovskogo universiteta. 2009. 80 (12): 137-143. (in Russian).

4. Pospelov V. K., Kotljarov N.N., Luk'janovich N.V. i dr. Mezhdunarodnyj biznes: Uchebnoe posobie. M.: Vuzovskij uchebnik: NIC INFRA-M; 2014: 256. (in Russian).

5. Investicii: uchebnik dlja vuzov. Pod red. L.I. Juzvovich, S.A. Degtjareva, E.G. Knjazevoj. Ekaterinburg : Izd-vo Ural. un-ta; 2016: 543. (in Russian).

ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПОСЕТИТЕЛЕЙ АПТЕК РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ПРИ ВЫБОРЕ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Гриневич Е.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Михайлова Н.И.,** ст. преподаватель
кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
210009, Витебск, ул. Фрунзе, д.27, Беларусь

E-mail: n_mihaylova91@mail.ru

По результатам анкетирования посетителей аптек оценивали потребительские предпочтения посетителей в отношении наиболее предпочтительных групп безрецептурных лекарственных средств и факторов, влияющих на выбор лекарственных средств посетителями.

Ключевые слова: *лекарственные средства, лекарственная форма, потребительские предпочтения, потребитель, провизор, эффективность, факторы, критерии, цена, опрос, исследования.*

В современном мире количество заболеваний постоянно растет. Большинство людей обращаются в аптеку с целью приобрести эффективное, безопасное и качественное лекарственное средство. Для улучшения работы аптеки, повышения товарооборота и производительности труда необходимо постоянно изучать и анализировать предпочтения потребителей. Потребительские предпочтения – это главенствующий фактор, который в значительной степени может повлиять на спрос на лекарственные средства (ЛС) в аптеке, позволяет выявить недостатки в работе фармацевтического персонала, в ассортименте товаров, в отношении рекламы ЛС. Вышеперечисленное позволит повысить производительность и эффективность работы аптеки как предприятия в целом. В случае, если потребитель, уходя из аптеки, остается неудовлетворенным покупкой или фармацевтическим работником, это отрицательно сказывается на экономических показателях деятельности аптеки. В результате внедрения новых маркетинговых подходов аптека может

выйти на новый уровень в обслуживании населения, значительно повышая конкурентоспособность и рентабельность по сравнению с другими аптечными организациями [1, 2].

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлись потребительские предпочтения посетителей аптек в отношении безрецептурных ЛС. Для достижения поставленной цели проводили анкетирование респондентов, посещающих аптеку с разной частотой. Исследование проводили с использованием ранее разработанной анкеты с использованием Google-формы. Анкета включала 26 вопросов, 4 из которых характеризовали респондентов, 22 – касательно частоты посещения аптеки потребителем, степени влияния рекламы и рекомендаций врача/ провизора/друзей на выбор ЛС, поиска удобной для себя лекарственной формы, значения состава лекарства, цены, способа применения, вкусовых качеств. На основании полученных в анкетировании данных делали выводы о том, какие ЛС наиболее предпочтительны для посетителей аптек.

В анкетировании приняли участие 401 респондент (296 женщин и 105 мужчин). Возраст в диапазоне 18-44 года имели 76,06% респондентов, 44-60 лет – 11,22%, 60-75 лет – 11,97%, 75-90 – 0,75%. 66,08% опрошенных имеют высшее образование, 25,19% – среднее специальное, с общим средним образованием – 8,73%. 65,09% респондентов работают, 20,20% – учащиеся, 8,23% потребителей временно не работают, 6,48% являются пенсионерами. 93,02% респондентов приобретали ЛС с целью лечения, 6,98% – для профилактики. Среди 401 опрошенного респондента 50,37% чаще приобретают ЛС для себя, 39,15% – для членов семьи, 10,47% используют для детей.

Чаще всего респонденты приобретали обезболивающие и противовоспалительные средства; средства для лечения заболеваний горла; средства, стимулирующие, иммунитет, противовирусные; противомикробные средства (антибиотики), средства для лечения заболеваний носа. В меньшей степени пользовались потребительским спросом средства, влияющие на кровь; средства для лечения заболеваний костей; средства для лечения заболеваний уха; противогельминтные средства; мочегонные средства.

При выборе лекарственных средств большая часть респондентов опираются на рекомендации лечащего врача (49,14%) и рекомендации провизора (23,03%). 14,97% респондентов доверяют рекомендациям знакомых.

Для 46,38% респондентов не имеет значения вид лекарственной формы, 44,64% отдали свое предпочтение твердым лекарственным формам, 7,98% выбрали жидкие лекарственные формы.

Наибольшая доля респондентов (60,10%) не обращают внимания на природу действующих веществ. 31,67% респондентов предпочитают ЛС на растительной основе, 8,23% – синтетические средства.

Для 48,13% респондентов не важна кратность приема, 44,64% респондентов принимают лекарства 1 раз в день, 7,23% потребителей принимают лекарство несколько раз в день.

Самым удобным способом применения потребители посчитали внутреннее (87,53%). 7,48% респондентов предпочитают рассасывать таблетки или пастилки в вполости рта, 2,99% выбирают наружный способ применения.

Определено, что 84,79% респондентов предпочитают ЛС импортного производства, 15,21 % – отечественного производства.

Для большинства репондентов производитель не имеет значения (45,93%) или предпочтительнее ЛС, произведенное в странах Евразийского союза (41,40%). В свою очередь, отечественные ЛС белорусского производства выбирают 9,73%. Остальные предпочитают ЛС, произведенныев России (2,00%), США (0,75%), Украине (0,75%).

Для потребителя оптимальной суммой для покупки ЛС является 10-20 белорусских рублей (47,88%), 34,66% респондентов выбрали сумму до 10 белорусских рублей, 12,97% – от 20 до 50 белорусских рублей, 4,49% – 50 белорусских рублей и выше.

58,10% респондентов ознакамливаются с инструкцией перед покупкой ЛС, 27,93% респондентов при необходимости изучают ее дома. 13,97% – консультируются с провизором, уточняют у него интересующие вопросы и в инструкции (листке-вкладыше) не нуждаются.

На основании ответов анкеты определили, что для 39,65% респондентов оптимальным является наступления эффекта в течение 10 минут, для 35,16% – в течение часа, для 12,72% этот критерий не имеет значения, 11,22% выбрали эффект в течение суток, 0,75% предпочли действие в течение недели, 0,50% – в течение месяца и более.

68,08% респондентов считают аптечный ассортимент достаточно широким и без труда приобретают необходимое ЛС, 31,92% не всегда находят нужное лекарство в аптеках.

Выводы

Результаты анкетирования помогли создать полноценный образ потребителя. Чаще всего при выборе ЛС респонденты консультируются с врачом или провизором, лекарственная форма обычно для них не имеет значения или предпочтительнее таблетки и лекарственные формы для внутреннего применения. Как правило, большее число потребителей не обращают внимание на состав перед покупкой ЛС, или предпочитают растительные средства. В большинстве своем респонденты предпочитают принимать ЛС 1 раз в день. Большая часть потребителей предпочитает ЛС импортного производства (страны ЕАЭС). Сумма, которую посетители готовы заплатить за ЛС находится в диапазоне 10 – 20 рублей. При выборе упаковки ЛС всего важно обеспечение безопасности и сохранности действующих веществ. Большинство посетителей перед покупкой ЛС ознакамливаются с инструкцией и заинтересованы в том, чтобы ЛС оказало эффект как можно быстрее (в течение 10 минут или в течение часа).

Изучение потребительских предпочтений позволит разрабатывать стратегию развития предприятия, формировать ассортиментную и ценовую политику для максимального удовлетворения спроса со стороны посетителей с учетом социальных и личностных факторов, формирующих их предпочтения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бегларян М.Г., Саакян К.М. Анализ факторов, влияющих на выбор лекарств как составляющий компонент потребительского поведения среди посетителей аптек. Вестник КазНМУ, 2013; 1: 285 –293.

2. Кучко Е.Е. Социологический анализ потребления лекарственных средств населением Республики Беларусь. Социология: научно-теоретический журнал. 2011; 4: 90-97. DOI: 123456789/40006.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CONSUMER PREFERENCES OF VISITORS OF PHARMACIES OF THE REPUBLIC OF BELARUS WHEN SELECTING OVER-PRESCRIBED MEDICINES

Grinevich E.A., 5 year student
UO «Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University»
210009, Vitebsk, 27, Frunze st., Belarus

Based on the questionnaires of respondents, the most preferred groups of OTC drugs were evaluated; factors affecting the choice of medicines by visitors; consumer preferences in the field of producing countries and the acceptable cost of the drug; grounds for choosing packaging; concluded that the rapid effect of various groups was significant; the availability of a wide range of medicines in pharmacies.

Keywords: *medicines, dosage form, consumer preferences, consumer, pharmacist, efficacy, factors, criteria, price, survey, research.*

REFERENCES

1. Beglarjan M.G., Saakjan K.M. Analiz faktorov, vlijajushhih na vybor lekarstv kak sostavljajushhij komponent potrebitel'skogo povedenija sredi posetitelej aptek. Vestnik KazNMU, 2013; 1: 285 –293.

2. Kuchko E.E. Sociologicheskij analiz potreblenija lekarstvennyh sredstv naseleniem Respubliki Belarus'. Sociologija: nauchno-teoreticheskij zhurnal. 2011; 4: 90-97. DOI: 123456789/40006.

«ОТВЕТСТВЕННОЕ ЛИЦО ПО КАЧЕСТВУ» – КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СИСТЕМЫ GDP

Гринченко Н.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Маркова В.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: grinchenko.natalya@pharminnotech.com

Проанализированы основные профессиональные требования, предъявляемые к «ответственному лицу по качеству» отечественными дистрибьюторами, и разработаны предложения к проекту профессионального стандарта к должности «ответственное лицо по качеству».

***Ключевые слова**: «ответственное лицо по качеству», стандарт GDP.*

Современными основополагающими требованиями, предъявляемыми государством к лекарственным средствам (далее – ЛС), являются безопасность и качество, которые зависят в равной степени от всех участников движения ЛС от производителя к потребителю, включая организации оптовой торговли [1].

Основной системой контроля качества фармацевтической продукции в ходе дистрибьюции является надлежащая дистрибьютерская практика – Good distribution practice (далее GDP). Это инструмент, обеспечивающий защиту организации от недоброкачественных и контрафактных ЛС [1].

Во главе достижения целей, прописанных в стандарте GDP, находится система управления качеством [2], где ведущее место занимает конкретное должностное «ответственное лицо по качеству», в обязанности которого входит:

- обеспечение внедрения и поддержания системы управления качеством;
- организация повышения квалификации сотрудников системы GDP;
- обеспечение эффективного функционирования системы отзыва и возврата ЛС;
- контроль за соблюдением процедур самоинспекций.

Экспериментальная часть

В ходе исследовательской работы был поставлен ключевой вопрос: «Какого специалиста ищут работодатели и какие основные профессиональные требования предъявляют к должности «ответственное лицо по качеству» в Российской Федерации сегодня?».

В процессе изучения рынка вакансий фармацевтических работников [3], необходимых ведущим российским дистрибьюторам ЛС, были выделены основные группы требований к соискателям должности «ответственное лицо по качеству»:

1. наличие высшего фармацевтического образования;
2. знания стандарта GDP и практика его применения в нормативно-законодательной базе РФ;
3. опыт работы в системе контроля качества ЛС;
4. опыт работы по обучению сотрудников вопросам управления качеством;
5. наличие сертификата внутреннего или внешнего аудитора (ISO 9001);
6. знание английского языка (приветствуется);
7. наличие экономического образования (приветствуется);
8. практический опыт планирования, управления и организации персонала;
9. уверенный пользователь ПК, включая знания современных прикладных программ, используемых в логистике.

В процессе исследования был проведен анализ информации, доступной в сети Интернет, 15 ведущих отечественных дистрибьюторов (табл. 1).

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТОП-15 ВЕДУЩИХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ДИСТРИБЬЮТОРОВ

№ пп	Дистрибьютор	Центральный офис	Численность персонала, человек	Объем складских площадей, тыс. кв. м	Количество филиалов	Количество поставщиков	Общий прайс-лист компании включает позиций	Доля на рынке отгрузок в точке конечной реализации ЛП, % по итогам 1-3 кв.		Объем товарооборота (продаж), млрд руб.		Количество точек (мест) доставки, тыс.	Количество зон дистрибуции (субъектов РФ)	Источник информации:
								2019 г.	2018 г.	2018 г.	2019 г. 1-3 кв.			
	ТОР-10													
1	ООО «ФК Пульс»	г. Химки	2800	97,453	13	45	≥ 9 900	**14,7**	15,3	185,784	158,2	57,802	14	puls.ru
2	ЗАО фирма «Центр внедрения протек»	г. Москва	3600	173,2	42	619	≥ 16 000	**14,6**	17,7	251,7	165,7	50	Все субъекты	www.protek.ru
3	АО НПК «Катрен»	г. Новосибирск	3229	114,295	17	792	≥25 969	**13,2**	15,1	193,1	152,5	52,5	85	katren.ru
4	ООО «Фармкомплект»	г. Н. Новгород	970	19	8	≥500	≥1200	**5,1**	4,6	85	63	30	Все субъекты	www.pharmk.ru
5	Группа компаний «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»)	г. Москва	≥ 3000	*1	48	*2	≥1200	**4,7**	4,5	65,9	60,6	*, Минздрав РФ и ЛУ	Все субъекты	r-pharm.com.ru
6	ООО "ФК Гранд Капитал"	г. Москва	1000	37	23	≥450	8000	**4,1**	4,5	58,9	49,7	26	80	grand-capital.ru
7	Компания «БСС»	г. С.-Петербург	1500	*3	12	≥43	8000	**3,3**	3,4	52,4	42,5	5	77	ru.bsspharm.com
8	Группа компаний «БИОТЭК»	г. Москва	6750	81	7	≥170	≥4000	**2,6**	2,7	36,18	29,9	311	Все субъекты	www.biotec.ruhbiotec.strangebrain.ru
9	**ООО «Джи Ди Пи»** дистрибутор аптечной сети «36,6»	г. Москва	*	30	2	≥90	≥ 6000	**2,6**	2,4	37,2	29,7	1,299	г. Москва, г. Санкт-Петербург	pharma-cychain366.ru www.kommersant.ru
10	**ЗАО «Профит-Мед»**	г. Москва	≥ 1000	20	21	≥31	≥ 7000	**2,2**	2,1	43,4	35,5	≥ 3	20	www.profitmed.net

№ пп	Дистрибьютор	Центральный офис	Численность персонала, человек	Объем складских площадей, тыс. кв. м	Количество филиалов	Количество поставщиков	Общий прайс-лист компании включает позиций	Доля на рынке отгрузок в точке конечной реализации ЛП, % по итогам 1-3 кв.		Объем товарооборота (продаж), млрд руб.		Количество точек (мест) доставки, тыс.	Количество зон дистрибуции (субъектов РФ)	Источник информации:
								2019 г.	2018 г.	2018 г.	2019 г. 1-3 кв.			
TOP-15														
11	**ООО «Авеста Фармацевтика»**	г. Москва	*	15	14	*	≥ 2000	**1,9**	1,8	26,0	21,8	1,6	14	avgr.su
12	ООО «**Магнит Фарма**»	г. Москва	≥752	150,074	34	250	≥ 2000	**1,8**	3,4	*	26,7	32	83	mpharma.ru
13	**ООО «Агроресурсы»**	г. Кольцово	700	14,3	7	≥60	≥ 13000	**1,5**	1,0	17,6	10,3	13	≥41	agrores.ru
14	ЗАО «Фирма Евросервис»	г. Москва	863	≥4	41	≥200	≥ 2000	**1,4**	1,4	19,338	17,4	6	80	euro-service.ru
15	ООО «Компания Фармстор»	г. Москва	≥79	*	3	≥19	≥ 400	**1,4**	1,1	4,726	*	*, Минздрав РФ и ЛУ	≥70	pharmstore.info pharmster.com

13% от общего числа имеет собственное производство ЛС (АО «Р-Фарм», Группа компаний «БИОТЭК»), что предполагает необходимость более узконаправленных знаний (стандарт GMP) у «ответственных лиц по качеству».

Учитывая кадровый рыночный спрос на специалистов, владеющих навыками контроля качества (элементами контроля), и частичное несоответствие в нормативно-законодательной базе РФ и стран Евросоюза, на мой взгляд, одной из глобальных задач, стоящих перед отечественной фармацией в настоящем времени, является разработка образовательных и профессиональных стандартов, предъявляемых к должности «ответственное лицо по качеству».

Дополнительно в процессе исследования, мы пришли к выводу, что «ответственное лицо по качеству» должно иметь специализацию в сфере:

1) контроля качества в процессе производства;

2) контроля качества в процессе дистрибьюции;

3) контроля за проведение аудита (инспекций, самоинспекций).

В результате проведенного анализа были сформулированы предложения к проекту профессионального стандарта, предъявляемого к должности «ответственное лицо по качеству»:

1.	**Возможные наименования должности (профессии) или специальности**	Провизор, Провизор-технолог
2.	**Требования к образованию и обучению**	Высшее образование – специалитет
		Повышение квалификации не реже одного раза в пять лет в течение всей трудовой деятельности
3.	**Трудовая функция**	
3.1	Обеспечение внедрения и поддержания системы управления качеством;	
3.2	Концентрация на управлении установленной деятельностью и на обеспечении точности и качества записей;	
3.3	Обеспечение внедрения и поддержания программ первичного и последующего обучения для всего персонала, вовлеченного в процесс дистрибьюции;	
3.4	Координирование и своевременная организация отзыва лекарственных средств из обращения;	
3.5	Обеспечение эффективной работы с претензиями покупателей (получателей);	
3.6	Утверждение поставщиков и получателей;	
3.7	Утверждение передачи на аутсорсинг деятельности, потенциально влияющей на соблюдение надлежащей дистрибьюторской практики;	
3.8	Обеспечение проведения самоинспекций в соответствии с установленной периодичностью и подготовленной программой, а также принятия необходимых корректирующих мер;	
3.9	Хранение необходимых записей, относящихся к делегированным обязанностям;	
3.10	Принятие окончательных решений относительно возвращенных, отозванных, отклоненных, признанных некачественными, фальсифицированных лекарственных средств;	
3.11	Утверждение возвращения лекарственных средств в категорию пригодных для реализации;	
3.12	Обеспечение соблюдения любых дополнительных требований, установленных в отношении определенной продукции национальным законодательством.	

Рис. 1. Фрагмент таблицы «Предложения к проекту профессионального стандарта, предъявляемого к должности «ответственное лицо по качеству»»

Выводы

Проанализированы основные профессиональные требования, предъявляемые к «ответственному лицу по качеству» отечественными дистрибьюторами, и разработаны предложения к проекту профессионального стандарта к должности «ответственное лицо по качеству».

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабров Р.В., Шадрин А.Д. Стандарты GDP: проблемы внедрения в России. Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники. 2015;(1-2):38-42. DOI: 10.21518/1561-5936-2015-1-2-38-42.
2. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for Human Use (2013/C 343/1). Доступно на: https://www.good-distribution-practice-group.org/good-distribution-practice-guidelines.html [Дата обращения – 15.02.2020].
3. HeadHunter. Доступно на: https://hh.ru/ [Дата обращения – 20.02.2020].

SUMMARY

THE «RESPONSIBLE PERSON FOR QUALITY» IS A KEY LINK TO ENSURE THE GDP SYSTEM

Grinchenko N.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The main professional requirements have been analyzed for the «responsible person for quality» by domestic distributors, and proposals have been developed for the project professional standard for the position of «responsible person for quality».

Keywords: *«responsible person for quality», standard GDP.*

REFERENCES

1. Shabrov R.V., Shadrin A.D. Standart GDP: implementation problems in Russia. Remedium. Magazine about the market of medicines and medical equipment. 2015; (1-2):38-42. DOI: 10.21518/1561-5936-2015-1-2-38-42. (in Russian).
2. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for Human Use (2013/C 343/1). Available at: https://www.good-distribution-practice-group.org/good-distribution-practice-guidelines.html [Accessed 15.02.2020].
3. HeadHunter. Available at: https://hh.ru/ [Accessed 20.02.2020].

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОВАРОВ СУБСТИТУТОВ АПТЕЧНОГО АССОРТИМЕНТА: ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АНТИСЕПТИКОВ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

Джидзалова Р.Ю., студ. 5 курса; Лазарева Т.Е., студ. 4 курса
Руководитель: **Морозов В.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова,
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail: moroz36@yandex.ru

Проведены маркетинговые исследования товаров субститутов аптечного ассортимента: лекарственных препаратов группы антисептики и дезинфицирующих средств. Изучен ассортимент представленных групп товаров, определены предпочтения покупателей, выявлен уровень их знания об изучаемых товарах аптечного ассортимента.

Ключевые слова: *лекарственные препараты, кожные антисептики, антисептические и дезинфицирующие средства, товары субституты аптечного ассортимента.*

Обеспечение населения качественными и безопасными товарами аптечного ассортимента является важнейшей задачей, стоящей перед розничными фармацевтическими организациями. Одним из инструментов, обуславливающих качественное ее выполнение, является фармацевтическое консультирование, которое должно быть направлено на максимизацию доступа к информации о порядке применения или использования товаров аптечного ассортимента. Информирование и консультирование посетителей аптек при ОТС-продажах лекарственных препаратов и таких товаров аптечного ассортимента, как биологически активные добавки к пище, гигиенических и дезинфицирующих средств носит особую важность [2].

Это обусловлено тем, что потребитель в отсутствии фактических знаний об их свойствах, зачастую плохо знает и идентифицирует международные непатентованные и торговые наименования лекарств, их фармакологические группы, классификацию других товаров аптечного ассортимента и их различия в предназначении и использовании. Фактически некоторые группы лекарственных препаратов, в частности антисептических и дезинфицирующих средств и кожные антисептики являются товарами субститутами, то есть относясь к разным видам товаров аптечного ассортимента, имея различные условия регистрации и производства, способны взаимозаменять друг друга по отдельным показаниям к применению. Исходя из этого актуальным представляется маркетинговое изучение товаров субститутов аптечного ассортимента и подготовка рекомендаций по формированию алгоритмов консультирования потребителей [1].

Вышеуказанное определило цель исследования – изучение ассортимента товаров субститутов: лекарственных препаратов группы антисептики и дезинфицирующие средства и дезинфицирующих средств, в том числе кожных антисептиков.

Экспериментальная часть

На первом этапе исследования был проведен контент анализ данных о зарегистрированных в Российской Федерации изучаемых товарах аптечного ассортимента, которые могут являться товарами субститутами. В качестве источников информации были выбраны: Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации для лекарственных препаратов и Реестр свидетельств о государственной регистрации дезинфицирующих средств Федеральной службы по надзору в сфере прав защиты потребителей и благополучия человека для дезинфицирующих средств и кожных антисептиков. Учитывались показания к применению, наименование активного компонента для дезинфицирующих средств и международное непатентованное наименование лекарственного средства для лекарственных препаратов изучаемой группы, их процентное содержание в готовом продукте и форма выпуска, в том числе характеристика и внешний вид упаковки.

В результате были выявлены наименования товаров аптечного ассортимента – субститутов, представленные в таблице 1.

Таблица 1

ТОВАРЫ АПТЕЧНОГО АССОРТИМЕНТА – СУБСТИТУТЫ: ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ D08 «АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА» И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

Лекарственные препараты согласно АТХ-классификации	Дезинфицирующие средства
D08AX01 Водорода пероксид МНН – Перекись водорода 3%	Перекись водорода 3%, дезинфицирующее средство
D08AC Бигуаниды и амидины D08AC02 Хлоргексидин МНН – Хлоргексидина биглюконат 0,05%	Хлоргексидина биклюконат 0,05%, дезинфицирующее средство (кожной антисептик)

Как видно из таблицы, были выявлены лекарственные препараты и дезинфицирующие средства, имеющие в качестве фармацевтических субстанций для лекарственных препаратов или активного вещества для дезинфицирующих средств одноименные, в соответствии с химической классификацией компоненты, представляющие собой растворы и имеющие одинаковые концентрации. Далее контент анализ велся по данным ассортиментным позициям-субститутам. В результате было установлено, на рынке Российской Федерации представлен 31 лекарственный препарат Хлоргексидина биглюконат 0,05% в 63 формах выпуска, представляющих собой стеклянные и полимерные флаконы объемом 100 мл, 29 российских, одного индийского и одного австрийского производства. Перекись водорода представлена 37 лекарственными препаратами в 78 формах выпуска, представляющих собой полимерные флаконы объемом 100 мл, 34 российскими и одним белорусским производителями. Дезинфицирующее средства были представлены средством Перекись водорода 3% – 16 ассортиментных позиций и кожным антисептиком Хлоргексидина биглюконат 0,05% – 6 ассортиментных позиций. Все номенклатурные позиции представлены российскими производителями. Товароведческий анализ образцов товаров- субститутов аптечного ассортимента показал, что они расфасованы в однотипную полимерную упаковку и визуально очень похожи друг на друга.

На следующем этапе был проведен социологический опрос потребителей изучаемых групп товаров. Инструментом исследования послужила анкета, в которой респондентов просили ответить на вопросы,

связанные с осведомленностью о изучаемых товарах-субститутах и потребительскими предпочтениями. Всего было опрошено 110 респондентов. В результате было установлено, что 100% опрошенных не идентифицируют разницу между изучаемыми товарами-субститутами и не делают различий в их предназначении. При этом все они были уверены, что приобретают лекарственные препараты. Большинство респондентов – 87,27% предпочли бы приобретать исключительно лекарственные препараты, 12,73% отметили, что не видят разницы. Узнать больше о различиях выразили намерения 78,18%. После ознакомления 100% не смогли отличить два предъявленных им образца товаров субститутов.

Выводы

В ходе исследования был изучен ассортимент товаров-субститутов: препаратов группы D08 «Антисептики и дезинфицирующие средства» и кожных антисептиков. Отмечен низкий уровень знаний потребителей о изучаемых товаров и необходимость дополнительных разъяснений при отпуске. На основании результатов разработаны и внедрены в практическую деятельность фармацевтических организаций рекомендации по консультированию покупателей изучаемых групп товаров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрёмова Н. Б., Ярошенко Н. П., Афанасьева Н. И. и др. Мониторинг потребительского отношения населения к лекарственным средствам. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология, 2016; 3: 49-52.

2. Квачахия Л.Л. Тенденции на рынке продаж аптечной косметики // Иннов: электронный научный журнал, 2018. №6 (39). URL: http://www.innov.ru/science/economy/tendentsii-na-rynke-prodazh-aptechn/.

SUMMARY

MARKETING RESEARCH OF PRODUCTS OF SUBSTITUTES OF THE PHARMACY ASSORTMENT: MEDICINES OF THE GROUP OF ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS

Dzhidzalova R.U., 5th year student, Lazareva T.E., 4th year student
North Ossetian state University named after Kosta Levanovich Khetagurov;
44-46, Vatutina str, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Marketing research of products of substitutes of the pharmacy assortment: medicines of the antiseptics group and disinfectants was conducted. Studied a range of item groups, determined by the preferences of buyers identified their level of knowledge about the studied pharmaceutical goods.

Keywords: *medicines, skin antiseptics, antiseptic and disinfectants, products substitutes of the pharmacy range*.

REFERENCES

1. Drjomova N.B., Jaroshenko N.P., Afanas'eva N.I. et al. Monitoring potrebitel'skogo otnoshenija naselenija k lekarstvennym sredstvam. Farmakojekonomika. Sovremennaja Farmakojekonomika i Farmakojepidemiologija. 2016; 3: 49-52. (in Russian).

2. Kvachahija L.L. Tendencii na rynke prodazh aptechnoj kosmetiki // Innov: jelektronnyj nauchnyj zhurnal, 2018. №6 (39). URL: http://www.innov.ru/science/economy/tendentsii-na-rynke-prodazh-aptechn/. (in Russian).

ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Дубикова П.О., студ. 4 курса
Руководитель: **Кузёмкина А.В.,** кандидат. фарм. наук, доцент
Воронежский государственный университет,
394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 3, Российская Федерация

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

Изучены организационно-правовые и практические аспекты фармацевтического консультирования в аптечных организациях.

Ключевые слова*: фармацевтическое консультирование, фармацевтическая помощь.*

Фармацевтический рынок Российской Федерации является одним из быстрорастущих в мире и в настоящее время значительно увеличилось число аптечных организаций.

Аптечным организациям приходится прилагать значительные усилия для привлечения потребителей, а следовательно, удерживании конкурентных позиций и максимизации прибыли. Меняются требования и к провизору и фармацевту, возрастает значение консультационной деятельности [2].

Фармацевтические работники оказывают консультативные услуги для потребителей и медицинских работников в целях санитарно-гигиенического просвещения, формирования здорового образа жизни, предотвращения нежелательных побочных реакций от безответственного лечения и в целях развития ответственного самолечения.

Таким образом, в настоящее время очень актуальна проблема совершенствования фармацевтической помощи, а именно фармацевтического консультирования, на фоне того, что данный аспект деятельности аптечной организации стал не столько дополнительным показателем конкурентоспособности, сколько необходимым выполнением требований правил надлежащей аптечной практики [2].

Определение термина «фармацевтическое консультирование» входит в понятийный аппарат Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденных приказом Министерства здравоохранения № 647н от 31.08.2016.

Оно гласит, что фармацевтическое консультирование – это доступ к информации о порядке применения или использования товаров аптечного ассортимента, в том числе о правилах отпуска, способах приема, режимах дозирования, терапевтическом действии, противопоказаниях, взаимодействии лекарственных препаратов при одновременном приеме между собой и (или) с пищей, правилах их хранения в домашних условиях (далее – фармацевтическое консультирование)», информирование потребителей о наличии и цене лекарственного препарата, в том числе на получение в первоочередном порядке информации о наличии лекарственных препаратов нижнего ценового сегмента (далее – фармацевтические услуги), принятие мер, необходимых для достижения запланированных результатов и постоянного улучшения качества обслуживания покупателей и повышения персональной ответственности работников [1].

В соответствие с законодательными требованиями а также с позиции системы менеджмента качества каждой аптечной организации следует рассматривать фармацевтическое консультирование как процесс, влияющий на качество услуг, оказываемых субъектом розничной торговли, и направленный на удовлетворение спроса покупателей в товарах аптечного ассортимента, получение ими информации о приобретаемом лекарственном препарате.

Осуществление консультативной и информационной деятельности при реализации лекарственных препаратов для пациентов, занимающихся самолечением без обращения к врачу, – основная задача фармацевтического работника при осуществлении фармацевтического консультирования. Именно фармацевтический работник, осуществляющий отпуск и реализацию лекарственных препаратов, несет персональную ответственность за качество консультирования, доведение необходимой информации до сведения потребителя, что, в конечном итоге, косвенно определяет качество и результат лечения потребителя, а для аптечной организации является показателем качества и эффективности ее функционирования.

Фармацевтическое консультирование – оказание помощи покупателю в подборе препарата безрецептурного отпуска с предоставлением информации, ориентированной на персональные потребности покупателя [2].

В условиях безрецептурного отпуска ответственность за результаты лечения или профилактику того или иного заболевания перекладывается на пациента и работника аптеки. Именно фармацевтический работник оказывает большое влияние на выбор безрецептурных препаратов посетителем аптеки. По этой причине у провизора появляются обязанности, такие как подробное информирование клиента о выбранном препарате безрецептурного отпуска (оптимальная разовая, суточная дозы, курс лечения, возможные побочные эффекты, способы и сроки хранения), компетентность определения проблемы и способность предложить клиенту правильный выбор лекарственного препарата либо отговорить от лекарственной терапии, посоветовать немедикаментозное лечение и направить к врачу.

Процесс фармацевтического консультирования для аптечной организации становится ее «знаком качества», поскольку предполагает не только формальные показатели, описанные в надлежащей аптечной практике, но и способность и умение фармацевтического работника дифференцировать подход к потребителям в зависимости от пола, возраста, социального статуса и места нахождения аптечной организации.

Таким образом, грамотная фармацевтическая консультация оказывает благоприятный эффект на результат лекарственной терапии потребителя а также имеет положительный эффект на разные стороны деятельности аптеки, а именно на имидж аптеки и лояльность покупателей и, как следствие, товарооборот и будущую прибыль аптечной организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

2. Антропова Г.А., Иванова М.А. Фармацевтическое консультирование. Мнение потребителей лекарственных средств о роли аптек. Символ науки, 2016; №5: 202 – 203.

SUMMARY

ORGANIZATIONAL, LEGAL AND PRACTICAL ASPECTS OF PHARMACEUTICAL CONSULTING IN PHARMACY ORGANIZATIONS

Dubikova P.O., 4th year student
Voronezh State University;
3, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russian Federation

Has been opened the organizational, legal and practical aspects of pharmaceutical counseling in pharmacy organizations.

Keywords: *pharmaceutical consulting, pharmaceutical care.*

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 31, 2016 №. 647n “On Approval of the Rules of Good Pharmacy Practice of Medicines for Medical Use”.

2. Anthropova G.A., Ivanov M.A. Pharmaceutical counseling. Opinion of drug consumers on the role of pharmacies. Science symbol, 2016; № 5: 202 – 203. (in Russian).

ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ АПТЕК ПРИ РАЗРАБОТКЕ СТАНДАРТНЫХ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР

Ермакова Д.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Грибкова Е.И.**, к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

E-mail: darya.ermakova.98@mail.ru

Проведена оценка степени информированности сотрудников аптечных организаций о порядке проведения приемочного контроля и составления стандартных операционных процедур. По результатам анкетирования и контент-анализа установлен низкий уровень информационного обеспечения среди сотрудников аптек. Разработана и внедрена в аптечную практику стандартная операционная процедура «Организация приемочного контроля товаров аптечного ассортимента».

Ключевые слова: *стандартная операционная процедура, приемочный контроль, надлежащая аптечная практика.*

Для обеспечения надлежащего качества оказания фармацевтической помощи [1], а также предотвращения поступления в аптечные организации небезопасных, фальсифицированных и недоброкачественных товаров аптечного ассортимента необходимо проведение приемочного контроля, этапы которого определяются не только нормативно-правовыми документами, но и стандартными операционными процедурами (СОП), разрабатываемыми на уровне аптечной организации. Информированность сотрудников аптек об основных особенностях приемочного контроля [2] различных товаров аптечного ассортимента является важной составляющей его проведения, что и определило цель данного исследования.

Экспериментальная часть

В ходе настоящей работы проведено анкетирование сотрудников аптечных организаций по вопросам организации приемочного контроля товаров аптечного ассортимента. Исследование проходило на базе 23 аптечных организаций. По результатам контент-анализа были разработаны анкеты, содержащие 35 вопросов. Вопросы были разделены на блоки: общие вопросы по организации приемочного контроля, блок «документация», а также 3 блока вопросов в соответствии с основными показателями, проверяемыми при осуществлении приемочного контроля, – блоки «описание», «упаковка», «маркировка». Далее был рассчитан усредненный процент правильных ответов по каждой анкете и процент верных ответов отдельно внутри каждого блока вопросов. Кроме того, среди участников был проведен опрос относительно показателей, проверка которых представляет наибольшую сложность при осуществлении приемочного контроля.

Также в ходе исследования были проанализированы стандартные операционные процедуры аптек (СОП). Рассмотрены такие СОП, как «Организация приемки товаров аптечного ассортимента», «Порядок реализации товаров аптечного ассортимента», «Организация хранения товаров аптечного ассортимента» и др. – всего 12 видов, 45 наименований СОП, которые были изучены с точки зрения полноты содержания и количества приведенных источников нормативной документации, используемой при их составлении.

По результатам анкетирования был рассчитан усредненный процент правильных ответов. Так, на «общие вопросы» верный ответ дали только 17.49% участников, доля правильных ответов в блоках «описание» и «упаковка» составила 21.89%, в блоке «маркировка» – 22.23%, в блоке «нормативная документация» (НД) – 16.50% (рис. 1).

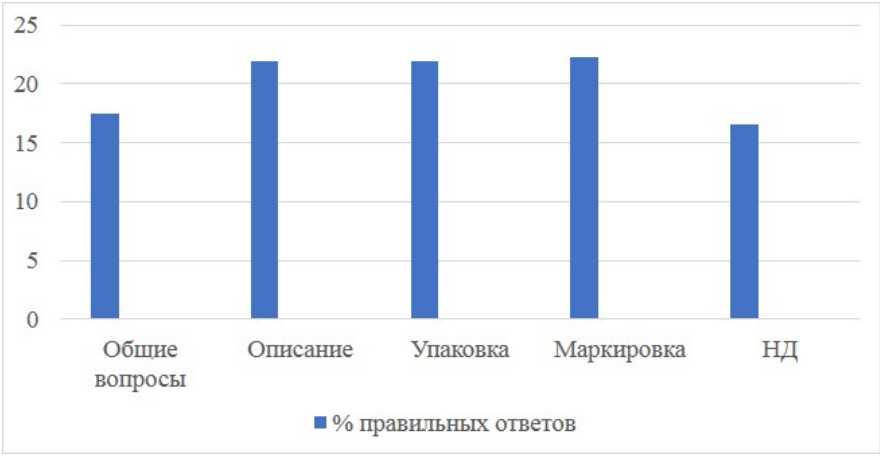


Рис. 1. Общие результаты анкетирования

При этом в блоке «маркировка» верный ответ был дан на 73.33% вопросов этого раздела, для блоков «описание» и «упаковка» доля правильных ответов составляет 72.22%, в группе «общие вопросы» – 57.69% и 54.44% для блока «нормативная документация» (рис. 2).

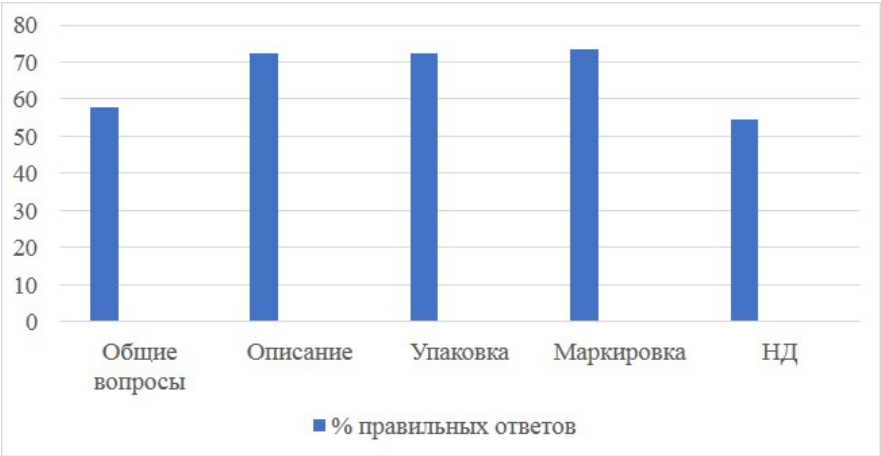


Рис. 2. Результаты анкетирования для каждого блока вопросов

При опросе участников на предмет показателей, проверка которых представляет наибольшую сложность при осуществлении приемочного контроля, 45% голосов было отдано за показатель «маркировка», а 11% участников отметили отсутствие сложностей при приемке товаров аптечного ассортимента (рис. 3).

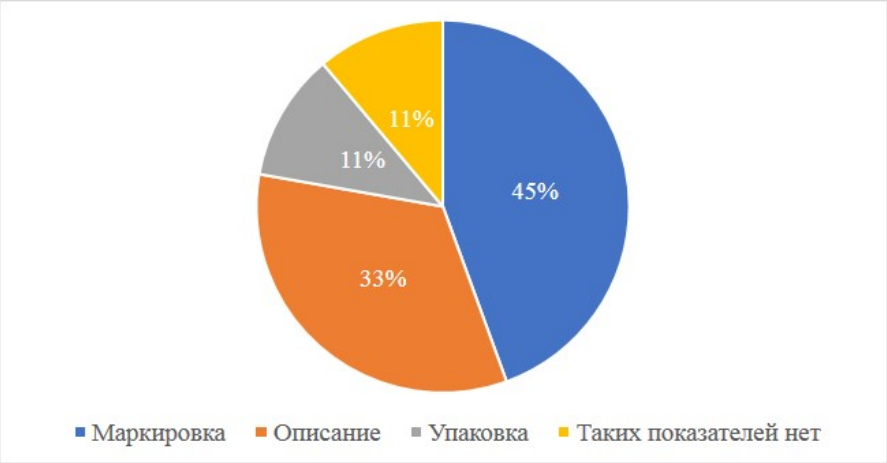


Рис. 3. Показатели, представляющие наибольшую сложность при осуществлении приемочного контроля

По результатам исследования стандартных операционных процедур, в 100% рассмотренных СОП отмечалось отсутствие достаточного количества нормативных ссылок на используемую документацию, а 83.33% сопровождалось неполной информацией об описываемых процессах. Так, при анализе СОП «Организация приемки товаров аптечного ассортимента» было отмечено отсутствие ссылок на такие важные нормативные документы, как приказ МЗ РФ № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», приказ МЗ РФ № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету», ПП РФ № 55 «Об утверждении правил продажи отдельных видов товаров» и др. Помимо неполного списка нормативных источников, в случае СОП «Организация приемки товаров аптечного ассортимента» отсутствовала информация об особенностях приемочного контроля отдельных групп товаров аптечного ассортимента, а при анализе СОП «Порядок реализации товаров аптечного ассортимента» и «Порядок отпуска и хранения лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учету» было выявлено отсутствие требований к оформлению рецептурных бланков.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о низком уровне информированности сотрудников аптечных организаций в области порядка проведения приемочного контроля товаров аптечного ассортимента, составления СОП и необходимой нормативной документации, что послужило основанием для разработки стандартной операционной процедуры, в полном объеме описывающей процесс проведения приемочного контроля в аптечных организациях и содержащей информацию о всех необходимых нормативных источниках, для дальнейшего внедрения в аптечную практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства Здравоохранения РФ №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» от 31.08.2016.

2. Приказ Министерства Здравоохранения РФ №751н «Об утверждении Правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» от 26.10.2015.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE STRUCTURE OF INFORMATION SUPPORT FOR PHARMACY EMPLOYEES IN THE DEVELOPMENT OF STANDARD OPERATING PROCEDURES

Ermakova D.V., 5th year student
Peoples' Friendship University of Russia, Medical faculty
6 Miklukho-Maclay, Moscow, 117198, Russian Federation

The assessment of the level of information support of pharmacy employees about the procedure of the receipt control and development of standard operating procedures was carried out. According to the survey and content analysis results, a low level of information support was established, the standard operating procedure "Organization of the receipt control of pharmaceutical products" was developed and implemented in pharmacy practice.

Keywords: *standard operating procedure, receipt control, good pharmacy practice.*

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 647n "On approval of the Rules of good pharmacy practice of medicines for medical use" dated 31.08.2016

2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 751n "On approval of the Rules for the manufacture and distribution of medicines for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs who have a license for pharmaceutical activities" dated 26.10.2015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ РАЗВИТИЯ РЫНКА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ

Ефимова Д.А., маг. 3 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Shudrikova.Darya@pharminnotech.com

Проведен комплексный анализ российского рынка пероральных гипогликемических препаратов для лечения сахарного диабета II типа, определен привлекательный для освоения российскими компаниями сегмент группы иНЛГТ-2 (ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа).

Ключевые слова: *сахарный диабет II типа, рынок гипогликемических препаратов, канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин.*

По данным на январь 2019 года, в Российской Федерации общая численность пациентов с сахарным диабетом составила 4,6 млн чел., или 3,12% от общей численности населения. Сахарным диабетом II типа (СД II) больны 92,4% пациентов из числа всех больных сахарным диабетом. Соотношение фактической и регистрируемой распространенности в среднем составляет 3,08. Соответственно, на один регистрируемый случай приходится три случая не диагностированного заболевания СД II.

Доля пациентов, получающих терапию с применением сахароснижающих препаратов, составляет 75,2%, доля пациентов с инсулинозависимостью – 18,5%. Немедикаментозную терапию получают 6,2% пациентов с СД II. Монотерапию с применением сахароснижающих препаратов получают 62,2% пациентов, терапию с комбинацией двух сахароснижающих препаратов – 34,1%, с комбинацию трех препаратов – 3,7% больных.

Даже при том, что на рынке представлено большое разнообразие гипогликемических средств, компенсация СД II достигается только у каждого второго больного [1]. Согласно обновленным клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [2], основным принципом лечения является персонификация терапии. Лечение направлено на увеличение продолжительности жизни больного, снижение риска развития сердечно-сосудистых и других осложнений у больных СД II.

Цель исследования состояла в определении перспективных направлений развития рынка гипогликемических препаратов в России, в том числе с точки зрения интересов российских фармацевтических производителей.

Методика исследования

Анализ рынка гипогликемических препаратов базировался на данных компании DSM Group, относящихся к группе A10B «Гипогликемические препараты для приема внутрь» (A10 «Средства для лечения сахарного диабета»). Анализ рынка проведен за период 2014-2018 гг. в стоимостном (руб. оптовые цены) и натуральном (упаковки) выражении.

Результаты исследования

Объем рынка в 2018 г. составил 54,9 млн упаковок и 16,6 млрд руб., среднегодовые темпы прироста – 9,8 % и 13,3% соответственно. Основную долю занимает сегмент розничных продаж – 65,5% в стоимостном выражении. На долю региональных программ льготного лекарственного обеспечения приходится 17,4%, программы ОНЛС – 10%, закупок медицинскими организациями – 7,1%. На рынке сахароснижающих препаратов 52,6% составляют отечественные препараты, 47,4% – зарубежные. Лидерами являются две российские компании («КонанФарма» и «ОЗОН») и две – зарубежные («Польфарма» и «Тева»).

Структура рынка в разрезе фармакотерапевтических групп представлена на рисунке 1.

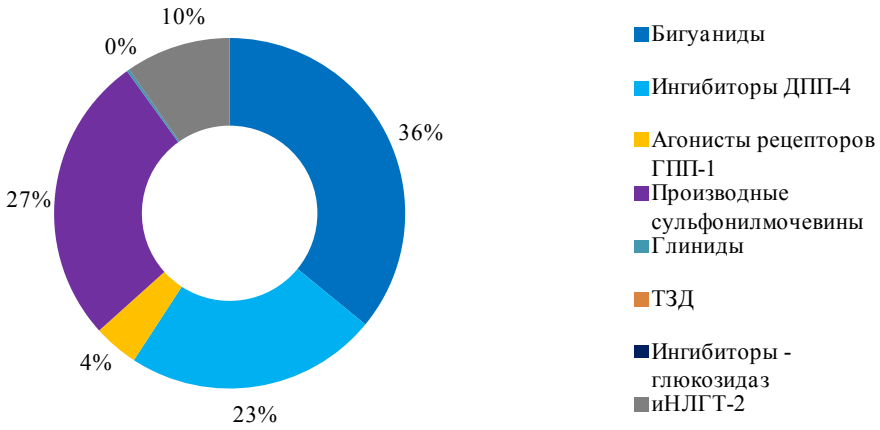


Рис. 1. Структура рынка по группам гипогликемических препаратов в стоимостном выражении, 2018 год

Первое место занимают бигуаниды (метформин, 36,2%); 2-е место – производные сульфонилмочевины – 27,1%. Группа иНГЛТ-2 находится на 4-м месте и занимает 10,3% рынка.

Группа иНГЛТ-2 (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа) – инновационный эффективный класс сахароснижающих средств с инсулин-независимым механизмом действия. Эти препараты не только обладают низким риском развития гипогликемии, но и могут применяться при любой продолжительности течения заболевания, в том числе на фоне значительного снижения инсулиновой секреции. Препараты этой группы способны быстро достигать и длительно поддерживать гликемический контроль у пациентов с СД II, выводят глюкозу через почки, не оказывая побочного влияния на мочевыводящую систему. Терапия с применением иНГЛТ-2 позволяет снизить массу тела и артериальное давление. В клинических испытаниях препараты этой группы показали клинически значимое снижение рисков осложнений (нефропатии, сердечная-недостаточность), которыми страдают больные сахарным диабетом [3]. В обновленных клинических рекомендациях 2019 года препараты группы иНГЛТ-2 приоритетны для пациентов с наличием осложнений [2].

Группа иНГЛТ-2 включает в себя три препарата – МНН канаглифлозин, эмпаглифлозин и дапаглифлозин. По итогам 2018 г. дапаглифлозин занял наиболее значительную долю сегмента иНГЛТ-2 – 55% (эмпаглифлозин – 35%, и канаглифлозин – 10%). Объем продаж группы иНГЛТ-2 ежегодно увеличивается (Рисунок 2). Наиболее высокую динамику показывает МНН дапаглифлозин (среднегодовые темпы роста составили 155%). МНН дапаглифлозин занял по итогам 2018 года 7-е место в рейтинге по продажам среди всех сахароснижающих препаратов.

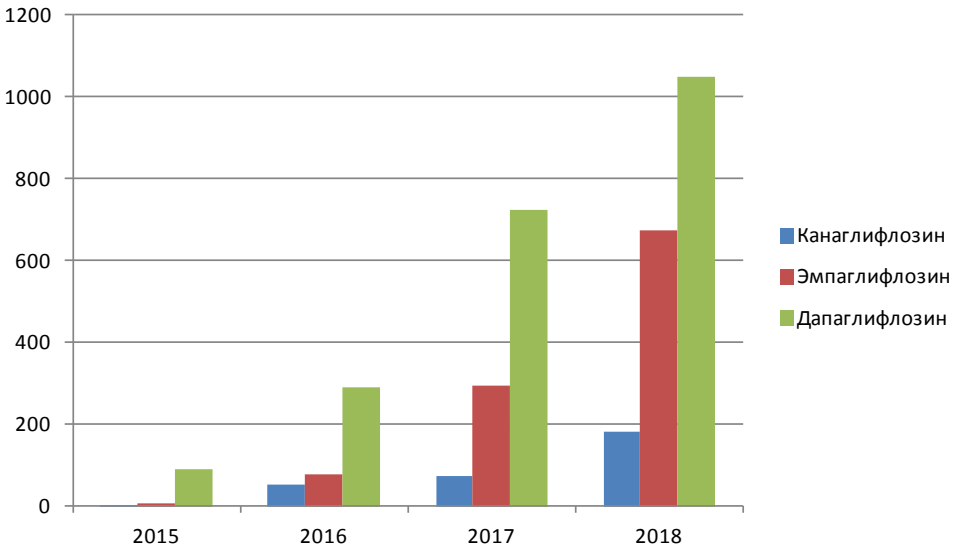


Рис. 2. Динамика продаж препаратов группы иНГЛТ-2 (млн руб.)

Выводы

В результате анализа российского рынка сахароснижающих препаратов была выделена перспективная для освоения отечественными компаниями группа препаратов иНГЛТ-2, которая занимает приоритетное место в лечении СД II у пациентов с нефропатиями и сердечной недостаточностью. Планирование выведения на рынок воспроизведенных препаратов требует изучения патентной чистоты. В случае МНН дапаглифлозин, имеющего наиболее сильные позиции на рынке, срок патентной защиты на территории государств-членов ЕАЭС заканчивается 2028 году.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шкала Л.В. Опыт применения дапаглифлозина у больных сахарным диабетом 2-го типа. Международный эндокринологический журнал, 2018 – №5: 100-104.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». 9й выпуск, 2019: 212.

3. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков Сахарный диабет в Российской Федерации, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018 (21): 144-159.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE PERSPECTIVE DIRECTIONS FOR THE DEVELOPMENT OF THE MARKET OF HYPOGLYCEMIC MEDICINES IN RUSSIA

Efimova D.A., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comprehensive analysis of the Russian market of oral hypoglycemic drugs for the treatment of diabetes type II has been carried out, a segment of the inhibitors of type 2 sodium glucose co-transporter that is attractive for developing by the Russian companies has been determined.

Keywords: *diabetes type II, hypoglycemic medicines market, Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin.*

REFERENCES

1. Scale L. V. Experience in the use of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. International journal of endocrinology, 2018-no. 5: 100-104.

2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorova A. Yu. Clinical recommendations “Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus”, 9th issue, 2019: 212.

3. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A.V., Isakov M. A. Diabetes mellitus in the Russian Federation, status 2017 diabetes Mellitus. 2018 (21): 144-159.

ПРОГРАММЫ ЛОЯЛЬНОСТИ КАК ИНСТРУМЕНТ ПРИВЛЕЧЕНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ В РОЗНИЧНОМ СЕГМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Журавлева Т.И., студ. 4 курса
Руководитель: **Кузёмкина А.В.,** доцент, кандидат фарм. наук
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный университет»
394036, г. Воронеж, Студенческая ул., 3, Российская Федерация

***E-mail*:** taniazh48@gmail.com

В статье рассматривается программа лояльности потребителей в аптечных организациях, дано определение программы лояльности, выявлена роль программ лояльности для аптечной организации и ее потребителей, выделены основные классификации программы лояльности, приведено сравнение с зарубежными странами. Методологическую основу работы составил анализ научной литературы по проблемной области исследования.

Ключевые слова: *программа лояльности, аптечные организации, фармацевтический рынок.*

Последнее десятилетие охарактеризовалось для розничного сегмента фармацевтического рынка усилением конкурентной борьбы ввиду значительного увеличения количества функционирующих сегментов. Это в свою очередь неизбежно отразилось на показателях экономической эффективности аптечных организаций, у которых с разрастанием числа конкурентов, неизбежно снижается количество обслуживаемых потребителей, а, следовательно, и величина прибыли. Высокая конкуренция, очевидно, выгодна для потребителя, который имеет широкие возможности в выборе подходящей аптечной организации, удовлетворяющей не только его потребности в лекарственной помощи, но и предлагающей дополнительные бонусы по аналогии с привычным ему торговым ритейлом.

В этой связи в фармацевтическом бизнесе большое развитие получают технологии, которые позволяют формировать долгосрочные взаимовыгодные отношения с потребителем. Согласно данным исследований [2, 4], затраты на привлечение одного нового покупателя в 5 раз больше, чем затраты на удержание и удовлетворение одного имеющегося, что делает направление грамотного подбора программы лояльности особенной актуальным.

Программа лояльности – это комплекс маркетинговых мероприятий для развития повторных продаж уже существующим клиентам организации в будущем, продажи им дополнительных товаров и услуг, а также продвижения корпоративных ценностей и идей [2].

Экономист Т. Осентон определяет лояльных потребителей как тех, которые не поддаются ни на какие уговоры и хранят верность однажды выбранной торговой марке или организации [1]. При этом подчеркивается, что такая лояльность может не иметь под собой логических оснований и базироваться на психологической и эмоциональной приверженности. Две другие категории потребителей он определяет как переходящие с одной торговой марки (организации) на другую/ к другой (1) и как сохраняющие нейтралитет по отношению к каким-либо брендам/ организациям. (2).

Программа лояльности имеет двойственное значение. С позиции аптечной организации, она позволяет перевести потребителя в категорию постоянного, увеличить средний чек, привлечь новых потребителей, повысить рентабельность, создать дополнительные барьеры для перехода потребителя к конкурентам.

С позиции потребителя это получение приятных бонусов, скидок, подарков, интересных предложений, информирование об акциях, приглашение на различные мероприятия, а также повышение своего статуса в организации как потребителя.

В настоящее время нельзя отметить, что розничный сегмент фармацевтического рынка использует какие-либо специфичные программы лояльности. В наибольшей степени это практика, пришедшая из торгового ритейла, к которой так привык потребитель. Среди наиболее популярных и распространенных программ можно выделить следующие, укладывающиеся в привычные классификационные группы (схема 1).

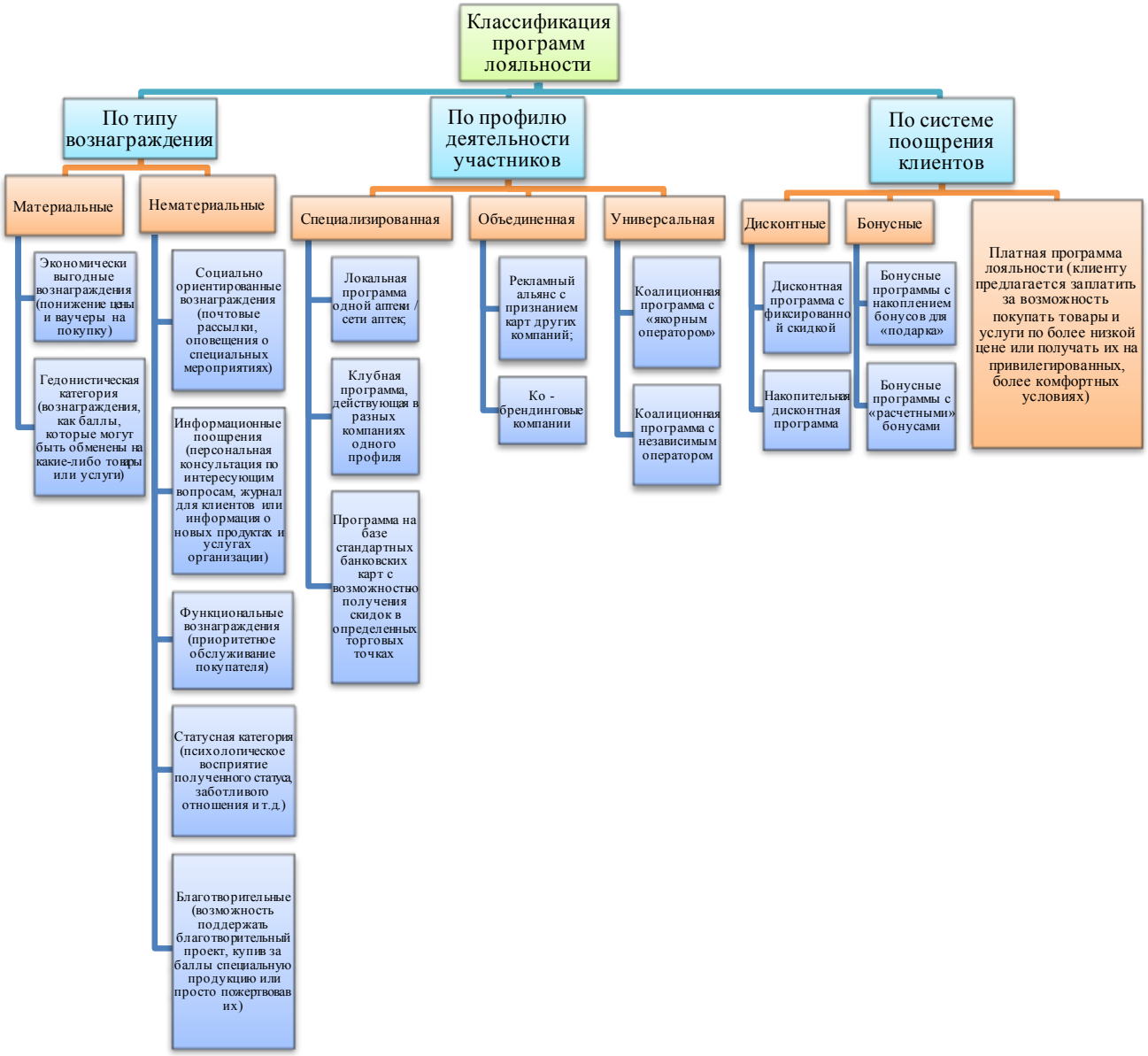


Схема 1. Классификации программ лояльности

Дисконтные и бонусные программы лояльности на сегодняшний момент в аптечных организациях используются чаще всего.

Если говорить о самой оптимальной программе лояльности на сегодняшний момент, некоторые исследователи выделяют три ключевых фактора успеха программ лояльности: (1) хорошая фокусировка (продуманность) программы; (2) правильно выделенный целевой рынок (таргетированные потребители); (3) преимущества по сравнению с конкурирующими программами и фирмами [1]. Имеет значение стоимость «приза» по программе лояльности, вероятность получения такого «приза» (количество бонусов или баллов), наличие ограничений во времени, а именно срок действия программы [5].

Как было отмечено ранее, аптечные организации используют такие же программы лояльности, что и продуктовые магазины, к примеру. Это обуславливается необходимостью наличия программ лояльности в разных сферах бизнеса для удержания потребителя и развития своей организации с помощью маркетинговых инструментов.

Сравнительный анализ российских и зарубежных программ лояльности показал, что западные страны программами лояльности более ориентированы на поощрение привилегированных клиентов, предлагая им эксклюзивные условия обслуживания, обеспечивающие скорость и удобство, возможность почувствовать свою принадлежность к закрытому элитарному клубу потребителей [6]. Кроме того, в

Зарубежных странах является распространенной программа лояльности, основанная на индивидуальных предложениях для покупателя [6]. Например, если потребитель чаще всего приобретает в аптечной организации молочные смеси, подгузники и лекарственные препараты для детей, то конкретно для данного потребителя предусмотрят программы в данных ассортиментных группах. Практика показывает, что в реалиях российского рынка она слабо применима, поскольку экономически нецелесообразна для аптечных организаций.

Таким образом, программы лояльности в современных условиях являются необходимой мерой успешного функционирования аптечных организаций, однако требуют тщательной проработки в целях обеспечения экономической эффективности аптечной организации и ощутимой для потребителя выгоды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Розанова Н.М., Парфенов К.В. Современные программы лояльности: факторы конкурентного успеха, ключевые тенденции и перспективы в России. Вестник ИЭ РАН, 2017; (2): 95-109.

2. Котляр Е.В., Пушкарева Е.М. К вопросу о выборе эффективной программы лояльности для сферы торговли. Бизнес-образование в экономике знаний, 2017; (2): 74-77.

3. Шерешева М.Ю., С. М. Березка. Роль программ лояльности клиентов на современном рынке. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта, 2014; (9): 135-139.

4. Сохтаев М.К., Коронкевич О.А. Маркетинг взаимодействий как основа формирования программ лояльности. Инновационная наука, 2015; (5): 278-281.

5. Лабунская А.А. Маркетинговые программы повышения лояльности в менеджменте малого и среднего бизнеса. Известия Саратовского ун-та, 2013; 13 (1): 52-57.

6. Березка С.М. Программы лояльности: зарубежный и российский опыт. Вестник Московского ун-та, 2016; 6 (5): 113-130.

SUMMARY

LOYALTY PROGRAMS AS A TOOL TO ATTRACT CONSUMERS IN THE RETAIL SEGMENT OF THE PHARMACEUTICAL MARKET

Zhuravleva T.I., 4th year student
Scientific adviser: Kuzyomkina A.V., PhD of Farmacy
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State University"
3, Student Str., Voronezh, 394036, Russian Federation

The article considers the program of loyalty of consumers in pharmacy organizations, defines the loyalty program, identifies the role of loyalty programs for the pharmacy organization and its consumers, highlights the main classifications of the loyalty program, compares with foreign countries. The methodological basis of the work was the analysis of scientific literature on the problem area of the study.

Keywords: *loyalty program, pharmacy organizations, pharmaceutical market.*

REFERENCES

1. Rosanova N.M., Pyrenov K.V. Modern loyalty programs: factors of competitive success, key trends and prospects in Russia. News of IE RAS, 2017; (2): 95-109. (in Russian).

2. Kotlyar E.V., Pushkareva E.M. To the question of choosing an effective loyalty program for the sphere of trade. Business Education in the Knowledge Economy, 2017; (2): 74-77. (in Russian).

3. Sheresheva M. Yu., Berezka S. M. The role of customer loyalty programs in today's market. News of I. Kant Baltic Federal University, 2014; (9): 135-139. (in Russian).

4. Sokhtayev M.K., Koronkevich O.A. Marketing of interactions as a basis for forming loyalty programs. Innovative science, 2015; (5): 278-281. (in Russian).

5. Labunskaya A.A. Marketing programs to increase loyalty in management of small and medium-sized businesses. News of Saratov un-ty, 2013; 13 (1): 52-57. (in Russian).

6. Berezka S.M. Loyalty programs: foreign and Russian experience. News of Moscow un-ty, 2016; 6 (5): 113-130. (in Russian).

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Закирова А.Ю., студ. 5 курса
Руководители: **Вихарева Е.В.,** докт. фарм. наук, проф., **Шестакова Е.Ю.,** канд. фарм. наук, доцент.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России,
614990, г.Пермь, ул. Полевая, д. 2, Российская Федерация

E-mail: Alenazakirova24@gmail.com

Проведены маркетинговые исследования нестероидных противовоспалительных препаратов в аптеке города Перми за 2015-2018 гг,: изучен ассортимент лекарственных препаратов и проанализированы цены на них.

Ключевые слова*: маркетинговые исследования, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты, индекс цен.*

Актуальность выбора для исследований группы лекарственных препаратов (ЛП) определялась частотой их использования и востребованностью у населения. В мире более 30 млн человек принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) постоянно и около 300 млн – кратковременно [1]. Многие ЛП из этой группы отпускаются из аптечных организаций без рецепта, что приводит к их бесконтрольному применению.

Экспериментальная часть

В аптеке г. Перми проведена маркетинговая оценка ассортимента 6 международных непатентованных наименований (МНН) НПВП: Ацетилсалициловая кислота, Ибупрофен, Кеторолак, Нимесулид, Мелоксикам, Диклофенак. Для исследования был взят период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2018 г. Данные о годовых поставках и розничных ценах на ЛП получены из оборотных ведомостей.

Нами установлено, что за исследуемый период в аптеку поступило 43 торговых наименований НПВП в 136 формах выпуска. В связи с тем, что в аптеку поступали ЛП разных производителей, было определено количество синонимов для каждого МНН НПВП (таблица 1).

Таблица 1

АНАЛИЗ СООТНОШЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ НЕПАТЕНТОВАННЫХ И ТОРГОВЫХ НАИМЕНОВАНИЙ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

МНН ЛП	Торговые наименования ЛП	Количество торговых наименований ЛП
Ацетилсалициловая кислота	Упсарин Упса, Аспирин экспресс, Аспирин+С, Ацетилсалициловая кислота	4
Ибупрофен	Миг, Долгит, Ибуфен, Нурофен, Нурофен экспресс, Нурофен экспресс форте, Нурофен форте, Нурофен экспресс нео, Нурофен экспресс леди, Ибупрофен, Максиколд, Фаспик	12
Кеторолак	Кетанов, Кеторол, Кетокам, Кеторолак, Аэртал	5
Нимесулид	Найз, Немулекс, Нимесан, Нимесил, Нимесулид, Нимулид, Нимика, Сулайдин	8
Мелоксикам	Мовалис, Артрозан, Мелоксикам, Амелотекс, Мовасин	5
Диклофенак	Ортофен, Дикловит, Дикло-Ф, Диклак, Диклофенак, Диклофенак ретард, Диклоран плюс, Вольтарен эмульгель, Вольтарен	9

Как видно из таблицы 1, наибольшее количество синонимов у Ибупрофена – 12 и Диклофенака – 9. Такое разнообразие торговых наименований НПВП позволяет аптеке формировать широкий ассортимент этих ЛП.

На следующем этапе нами был проведен анализ цен на НПВП за четыре года, рассчитаны среднемесячные и среднегодовые цены реализации, установлены минимальные и максимальные розничные цены

на ЛП в течение исследуемого периода. Также были рассчитаны индивидуальные индексы цен на НПВП по формуле:

$$I = \frac{P\,1}{P\,0}$$

где I – индивидуальный индекс цен на ЛП,

P 1 – среднегодовая розничная цена на данный ЛП в отчетном периоде,

P 0 – среднегодовая розничная цена на данный ЛП в базисном периоде.

Установлено, что цены на НПВП в течение исследуемого периода были нестабильны и подвержены изменениям, что объясняется несколькими факторами: получением ЛП от разных поставщиков, уровнем надбавки на ЛП, спросом на ЛП, курсом валют при закупке импортных ЛП. За четыре года на большинство НПВП розничные цены выросли в среднем на 30 %. А на 8 ЛП розничные цены выросли более чем на 100 % (таблица 2).

Таблица 2

НАИБОЛЬШИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИНДЕКСЫ ЦЕН НА НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование ЛП, форма выпуска	Среднегодовая розничная цена в 2015 г. (руб.)	Среднегодовая розничная цена в 2018 г. (руб.)	Индивидуальный индекс цен на ЛП
Аспирин+С табл. шип. 400 мг №10	146,7	340,0	2,32
Мелоксикам табл. 7,5 мг № 20	46,2	141,0	3,05
Мелоксикам табл. 15 мг № 20	49,5	222,4	4,49
Ортофен мазь 2% 30 г	32,9	89,0	2,71
Диклофенак суппозитории 50 мг №10	17,7	85,0	4,80
Диклофенак мазь 1% 30 г	21,4	80,5	3,76
Диклофенак гель 5% 30 г	35,4	120,0	3,39
Диклоран плюс гель 30 г	124,2	268,5	2,16

Необходимо отметить, что формирование ассортимента и установление уровня цен на ЛП играют важную роль для аптечных организаций. В настоящее время аптечные организации находятся перед выбором между увеличением цен на дорогостоящие импортные ЛП и, за счет этого, удержанием относительно низких цен на наиболее потребляемые отечественные и импортные ЛП, или общим удорожанием всех ЛП, в том числе отечественных.

Вывод

Для удовлетворения спроса различных категорий покупателей в ассортименте аптеки имелись 43 торговых наименования ЛП в 136 формах выпуска из разных ценовых групп. Установлено, что розничные цены на НПВП за четыре года на большинство ЛП выросли в среднем на 30 %, а на 8 ЛП розничные цены увеличились более чем на 100 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жураховская Д.В., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне. Современные проблемы науки и образования, 2014; 2. Доступно на: http://science-education.ru/ru/article/view?id=12853 [Дата обращения – 27.03.2020].

SUMMARY

MARKETING RESEARCH OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Zakirova A. Yu., 5th year student
Perm State Pharmaceutical Academy;
2, Polevaya str., Perm, 614990, Russian Federation

Marketing reseach of non-steroidal anti-inflammatory drugs have been carried out in the pharmacy in Perm during 2015-2018: drugs assortment has been studied and their prices have been analyzed.

Keywords: *marketing research, non-steroidal anti-inflammatory drugs, price index.*

REFERENCES

1. Zhurakhovskaya D.V., Loskutova Ye.Ye., Vinogradova I.A. MARKETINGOVYY ANALIZ FARMATSEVTICHESKOGO RYNKA NESTEROIDNYKH PROTIVOVOSPALITEL'NYKH PREPARATOV NA REGIONAL'NOM UROVNE // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. – 2014. – № 2.; Dostupno na: http://science-education.ru/ru/article/view?id=12853 [Data obrashcheniya: 27.03.2020].

ЦИФРОВЫЕ ДВОЙНИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Зорина Ю.В., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376,
Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yuliazorina1308@yandex.ru

Статья посвящена обзору технологий цифровых двойников, возможностей их использования в фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: *цифровые двойники, Индустрия 4.0, фармацевтическая промышленность.*

В промышленности используются цифровые технологии, которые известны как Индустрия 4.0. Они предусматривают цифровизацию производства для достижения более высоких уровней производительности [1]. Цифровые двойники являются одним из видов цифровых технологий, используемых в различных отраслях. Этот термин был предложен только в 2002 году, но данная технология используется более 30 лет разработчиками в виде 3D–моделей в программах семейства CAD (computer-aided design – модели автоматизированного проектирования) [2].

В настоящее время существует множество формулировок определений, что такое цифровой двойник. С одной стороны, цифровой двойник можно определить, как инструмент проектирования, который основан на геометрической соподчинённости и инженерных моделях. С другой стороны, это модель объекта, продукта или процесса, делающая возможным воссоздание их реальных параметров [3].

Обобщённое определение звучит следующим образом. Цифровые двойники – это виртуальные, математические модели реальных процессов, объектов или их групп. Они создаются на основе различных данных и являются сложным программным продуктом [4].

Всё больше компаний используют цифровые двойники, что создает для них конкурентные преимущества [2].

Цифровые двойники для сложных и дорогостоящих процессов позволяют повысить эффективность их использования за счёт сокращения простоев и снижения затрат времени на планово-предупредительный ремонт (ППР) [5]. Они позволяют сократить время выпуска продукции на рынок, позволяют прогнозировать возможные поломки, что называется прогнозируемым диагностическим обслуживанием.

В зависимости от отрасли и направлений использования варьируется сложность цифровых двойников. Для поддержания их работы необходимо постоянное обновление данных, их анализ и создание новых алгоритмов. Для получения максимальной эффективности от использования цифровых двой-

ников компаниям необходимо также решить вопросы цифровой этики (т.е. стандарты поведения в цифровой сфере) [5].

Для создания совокупной концепции цифрового двойника можно использовать:

- численные методы моделирования, метод конечных элементов;
- модели автоматизированного проектирования (CAD – модели);
- FMEA-модели (finite element analysis – анализ вида и последствий отказа) (табл.).

Таблица

МЕТОДЫ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ МОДЕЛИ ЦИФРОВОГО ДВОЙНИКА

Методы	Метод конечных элементов	CAD-модели	FMEA-модели
Название программ	FEA – Finite Element Analysis	Computer-aided design/drafting	Failure Mode and Effects Analysis
	моделирование поведения сложных систем	средства автоматизированного проектирования	анализ видов и последствий отказов
Принцип	Происходит разделение на множество элементов, которые достаточно маленькие и их свойства можно рассматривать как сходные.	Происходит моделирование объектов, которые несут сведения о структуре, материалах, размерах, внешнем виде и прочих параметрах объектов.	Происходит объединение математических моделей отказа системы и статистической базой данных о режимах этих отказов на основе чего делается вывод о надёжности системы.
Применение	решения задач механики деформируемого твёрдого тела, теплообмена, гидродинамики и электродинамики	проектирование производств, оборудования и др.	методология проведения анализа и выявления наиболее критических шагов производственных процессов

Источник: [4]

По прогнозам Gartner, к 2021 году половина больших промышленных компаний будет использовать цифровые двойники, что должно привести к повышению их эффективности на 10% [5].

Сейчас цифровые двойники в фармацевтической промышленности не распространены так же широко, как в космической и машиностроительной отраслях. Наиболее часто они встречают на стадии проектирования фармацевтических производств для наглядного отображения будущего предприятия. Это позволяет получать необходимые данные всем участникам проекта на разных стадиях проектирования, а также ускорить проектирование стандартных частей проекта.

Выводы

Концепция цифрового двойника является перспективной для многих промышленных отраслей. Изначально эта технология использовалась для 3D–моделирования объектов. В настоящее время она развивается в различных направлениях, позволяя оптимизировать процессы, просчитывать риски и др. Данная концепция будет все больше проникать в сферу фармацевтического производства, на данном этапе она чаще всего используется на этапе проектирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kritzinger W., Karner M., Traar G., Henjes J., Sihn W. Digital Twin in manufacturing: A categorical literature review and classification. IFAC-PapersOnLine, 2018; 51 (11): 1016-1022. ScienceDirect. Доступно на: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405896318316021 [Дата обращения – 15.02.2020].

2. Marr B. What Is Digital Twin Technology – And Why Is It So Important? Forbes, 2017. Доступно на: https://www.forbes.com/sites/bernardmarr/2017/03/06/what-is-digital-twin-technology-and-why-is-it-so-important/#5575abf92e2a [Дата обращения – 15.02.2020].

3. Шмотин Ю. Цифровой двойник на производстве: задачи, вопросы, перспективы. Управление производством, 2019. Доступно на: http://www.up-pro.ru/library/information_systems/project/d7fb9dd59e1ffa29.html [Дата обращения – 05.01.2020].

4. Пешкова, И. Как цифровые двойники помогают российской промышленности? Rusbase, 2019. Доступно на: https://rb.ru/longread/digital-twin/ [Дата обращения – 05.01.2020].

5. Pettey C. Prepare for the Impact of Digital Twins. Gartner, 2017. Доступно на: https://www.gartner.com/smarterwithgartner/prepare-for-the-impact-of-digital-twins/ [Дата обращения – 05.01.2020].

SUMMARY

DIGITAL TWINS AND THEIR USING IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Zorina Y.V., 1nd year master student.
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The paper dealt with the review of digital twins, as well as opportunities of their using in the pharmaceutical industry.

Keywords: *digital twins, Industry 4.0, pharmaceutical industry.*

REFERENCES

1. Kritzinger W., Karner M., Traar G., Henjes J., Sihn W. Digital Twin in manufacturing: A categorical literature review and classification. IFAC-PapersOnLine, 2018; 51 (11): 1016-1022. ScienceDirect. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405896318316021 [Accessed 15 February, 2020].

2. Marr B. What Is Digital Twin Technology – And Why Is It So Important? Forbes, 2017. Available at: https://www.forbes.com/sites/bernardmarr/2017/03/06/what-is-digital-twin-technology-and-why-is-it-so-important/#5575abf92e2a [Accessed 15 February, 2020].

3. Shmotin Ju. Digital twin in production: tasks, questions, prospects. Production management, 2019. Available at: http://www.up-pro.ru/library/information_systems/project/d7fb9dd59e1ffa29.html [Accessed 5 January, 2020].

4. Peshkova I. How digital twin help Russian industry. Rusbase, 2019. Available at: https://rb.ru/longread/digital-twin/ [Accessed 5 January, 2020].

5. Pettey C. Prepare for the Impact of Digital Twins. Gartner, 2017. Available at: https://www.gartner.com/smarterwithgartner/prepare-for-the-impact-of-digital-twins/ [Accessed 5 January, 2020].

ПРОБЛЕМЫ В СФЕРЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Иванова В.А., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** veronika.ivanova@pharminnotech.com

Результаты проведенного анализа цен на АРВ-препараты показали, что в 2019 году референтные цены были ниже средневзвешенных. Использование Минздравом России минимальных цен при формировании начальной (максимальной) цены контракта привели к срывам аукционов и дефициту необходимых лекарственных препаратов в регионах.

Ключевые слова: *ВИЧ, антиретровирусные препараты, госзакупки, начальная (максимальная) цена контракта.*

На сегодняшний день вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остается одной из основных проблем общественного здравоохранения в глобальном масштабе. По предварительным данным, по состоянию на 31 декабря 2019 года в стране проживало 1 068 839 россиян с диагнозом ВИЧ-инфекция. В 2019 году получали антиретровирусную терапию 534 990 пациентов. Охват лечением составил 48,5% от числа живших с диагнозом ВИЧ-инфекция и 68,9% от числа состоявших на диспансерном наблюдении [1].

В соответствии со статьей 4 Федерального закона от 30.03.1995 N 38-ФЗ (ред. от 23.05.2016) «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефи-

цита человека (ВИЧ-инфекции)», государство гарантирует бесплатное обеспечение антиретровирусными (АРВ) препаратами граждан с диагнозом ВИЧ-инфекция, нуждающихся в лечении и находящихся на диспансерном учете.

Модель лекарственного обеспечения пациентов с ВИЧ менялась несколько раз. В 2017 году произошла централизация государственных закупок, и функции по закупке АРВ-препаратов вернулись к Минздраву России. Основной целью перехода на централизованные закупки являлась экономия бюджетных средств за счет увеличения объема закупки, и, как следствие, увеличение охвата АРВ-терапией [2]. В январе 2019 года вступили в силу положения приказа Минздрава от 26.10.2017 г. № 871н о порядке определения начальной (максимальной) цены контракта (НМЦК) при проведении тендеров на поставку лекарственных препаратов. Согласно этому документу, госзаказчик должен выставить минимально возможную стоимость контракта. Новая методика была принята для выравнивания цен на госзакупках в разных регионах, где стоимость одних и тех же препаратов могла отличаться в несколько раз. При обосновании НМЦК госзаказчики начали применять референтные цены, расчет которых производится автоматически с учетом объемов закупки лекарственных препаратов посредством использования ресурсов Единого справочника-каталога лекарственных препаратов (ЕСКЛП). При этом при расчете НМЦК для небольших поставок учитывались цены крупных тендеров. Некорректные сведения в ЕСКЛП повлекли за собой занижение референтных цен по отдельным препаратам в несколько раз. В Таблице 1 представлено сравнение средневзвешенных цен, полученных на основании всех заключенных Минздравом контрактов на поставку АРВ-препаратов за 12 месяцев, предшествующих месяцу расчета НМЦК [2], и референтных цен из ЕСКЛП.

Таблица 1

СРАВНЕНИЕ ЦЕН НА АРВ-ПРЕПАРАТЫ ЗА 2018 ГОД

Международное непатентованное наименование (МНН)	Средневзвешенная цена за ед., руб.	Референтная цена за ед., руб.	Разница в %
Абакавир 300 мг	14,56	13,74	-5,63%
Атазанавир 150 мг	81,66	75,75	-7,24%
Атазанавир 200 мг	108,87	105,23	-3,34%
Атазанавир 200 мг	162,50	147,82	-9,03%
Дарунавир 800 мг	222,97	212,55	-4,67%
Долутегравир 50 мг	326,59	289,74	-11,28%
Зидовудин 300 мг	7,34	6,86	-6,54%
Маравирок 300 мг	336,05	310,45	-7,62%
Ралтегравир 400 мг	459,43	435,63	-5,18%
Эмтрицитабин/рилпивирин/тенофовир 200/25/300 мг	879	813,69	-7,43%
Этравирин 200 мг	288,53	217,42	-24,64%
Эфавиренз 600 мг	21,98	19,98	-10,92%

Источник: [2,3]

Новая методика Минздрава привела к массовым срывам аукционов. По итогам первой половины 2019 года количество несостоявшихся госзакупок лекарств увеличилось по сравнению с аналогичным периодом прошлого года почти в два раза – с 31,8 тыс. до 60,8 тыс. [4].

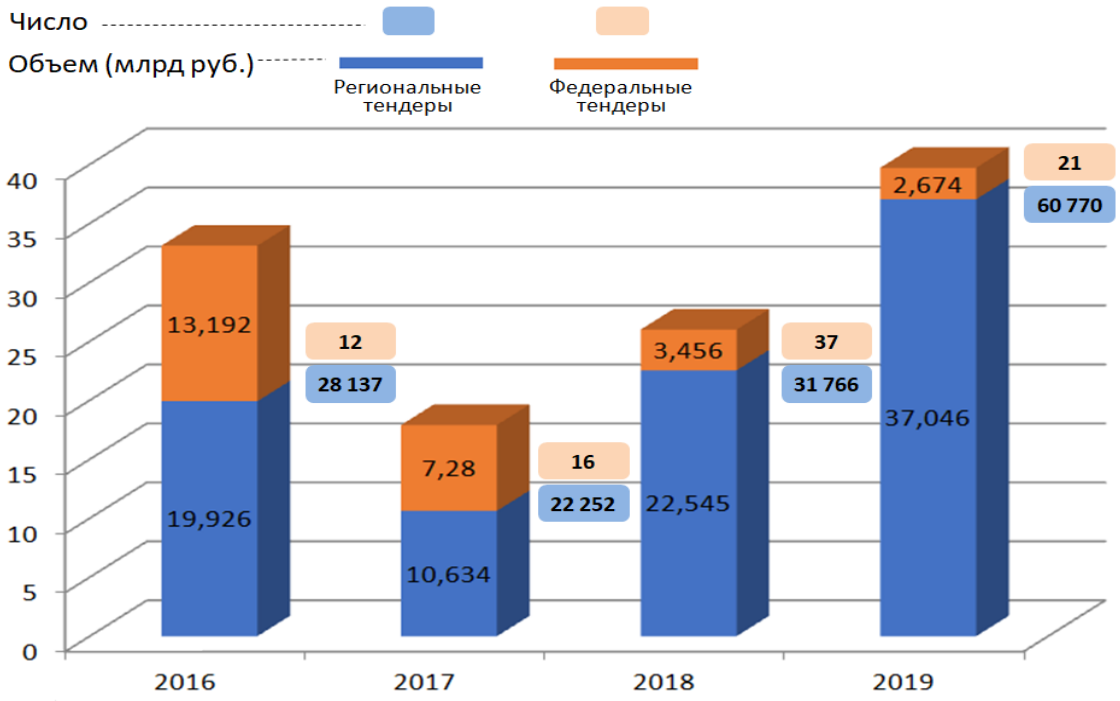


Рис. 1. Количество несостоявшихся тендеров на поставку лекарств

Источник: Headway Company.

Среди федеральных тендеров чаще всего срывались аукционы на поставку ламивудина – одного из основных АРВ-препаратов, который входит практически во все схемы лечения. Минздрав объявил аукцион по НМЦК, определенной с учетом тендерной практики 2018 года, – менее 4 рублей за таблетку 300 мг. Тендер на поставку препарата состоялся только с четвертой попытки, так как несостоявшиеся аукционы приходилось объявлять заново с незначительным повышением цены, которая оставалась ниже себестоимости препарата [5].

С 4 января 2020 года вступил в силу порядок расчета НМЦК, утвержденный приказом Минздрава от 19.12.2019 № 1064н (приказ от 26.10.2017 №871н больше не действует). Новый документ во многом повторяет предыдущий порядок расчета, однако содержит поправки. Согласно новому приказу, при определении средневзвешенной цены лекарственного препарата необходимо использовать сведения только об исполненных договорах, а не заключенных. В случае отсутствия заявок или признания аукциона несостоявшимся по любым причинам, не требуется заново производить расчет НМЦК. Заказчик в качестве НМЦК принимает следующую минимальную цену, полученную по результатам предыдущего расчета.

Выводы

Новая методика расчета НМЦК и некорректные значения референтных цен в ЕСКЛП привели к возникновению большого количества несостоявшихся аукционов и перебоям поставок АРВ-препаратов в первой половине 2019 года. Результаты сравнения цен показывают, что в 2018 году референтные цены были существенно ниже средневзвешенных. Наибольшее отклонение в цене было отмечено у этравирина – 24,64%; долутегравира – 11,28% и эфавиренза – 10,92%. В 2020 году вступил в силу приказ Минздрава № 1064н, который содержит некоторые поправки, но при этом в нем сохранен принцип выбора минимальной цены из четырех рассчитанных вариантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Режим доступа: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf [Дата обращения – 26.02.2020].

2. Анализ закупок АРВ-препаратов в Российской Федерации в 2018 году. Международная коалиция по готовности к лечению. Режим доступа: https://itpcru.org/monitoring [Дата обращения – 05.02.2020].

3. Единый справочник-каталог лекарственных препаратов. Режим доступа: ftp://ftp.esklp.rosminzdrav.ru [Дата обращения – 18.02.2020].

4. Лекарства довели до срывов. Коммерасантъ №139 от 07.08.2019. Режим доступа: https://www.kommersant.ru/doc/4053603 [Дата обращения – 15.02.2020].

5. Откуда кликуши растут: что заставляет пациентские организации говорить о провале в России глобальной стратегии борьбы с ВИЧ. Vademecum №9 от 18.11.2019. Режим доступа: https://vademec.ru/article/otkuda_klikushi_rastut-_chto_zastavlyaet_patsientskie_organizatsii_govorit_o_provale_v_rossii_global/ [Дата обращения – 20.02.2020].

SUMMARY

PROBLEMS IN THE FIELD OF STATE PURCHASES OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF HIV INFECTION

Ivanova V.A. 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The results of the analysis of antiretroviral drugs prices showed that in 2019, reference prices were below the average weighted. The Ministry of Health use of the minimum price as an initial (maximum) contract price resulted in tenders' disruption and shortage of the essential medicines in the regions.

Keywords: *HIV, antiretroviral drugs, state purchases, initial (maximum) contract price.*

REFERENCES

1. VICh-infekcija v Rossijskoj Federacii v 2019 g. Spravka Federal'nogo nauchno-metodicheskogo centra po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Central'nogo NII jepidemiologii Rospotrebnadzora (in Russian). Available at: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf [Accessed 20 February, 2020].

2. Analiz zakupok ARV-preparatov v Rossijskoj Federacii v 2018 godu. Mezhdunarodnaja koalicija po gotovnosti k lecheniju (in Russian). Available at: https://itpcru.org/monitoring/ [Accessed 20 February, 2020].

3. Edinyj spravochnik-katalog lekarstvennyh preparatov (in Russian). Available at: ftp://ftp.esklp.rosminzdrav.ru/ [Accessed 20 February, 2020].

4. Lekarstva doveli do sryvov. Kommerasant №139 ot 07.08.2019 (in Russian). Available at: https://www.kommersant.ru/doc/4053603 [Accessed 20 February, 2020].

5. Otkuda klikushi rastut: chto zastavljaet pacientskie organizacii govorit' o provale v Rossii global'noj strategii bor'by s VICh. Vademecum №9 ot 18.11.2019 (in Russian). Available at: https://vademec.ru/article/otkuda_klikushi_rastut-_chto_zastavlyaet_patsientskie_organizatsii_govorit_o_provale_v_rossii_global/ [Accessed 20 February, 2020].

АНАЛИЗ ПАТЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ

Извеков Н.В., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О**., докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nikita.izvekov @pharminnotech.com

В статье представлены результаты анализа активности патентования изобретений в сфере лечения деменции в мире и России.

Ключевые слова: *патентная активность, лекарственные средства, лечение деменции.*

Деменция является одним из вызовов для современного общества, поскольку по мере старения населения распространение деменции становится все более актуальной проблемой не только для развитых, но и развивающихся стран. В настоящее время отсутствуют эффективные средства профилактики деменции, полного ее излечения или замедления развития на долгие годы. В связи с этим чрезвычайно актуальным является поиск эффективных средств решения этой проблемы, над которой бьются ученые во всем мире.

Одним из возможных инструментов изучения активности в сфере разработки лекарственных препаратов является изучение патентной активности, по которой можно судить об интенсивности и динамике научных исследований в определенных направлениях.

Целью данного исследования явилось изучение патентной активности в области создания лекарственных средств для лечения деменции в мире и России.

Экспериментальная часть

Для проведения анализа патентной активности была использована методика, предложенная Федеральной службой по интеллектуальной собственности (Роспатент) [1]. В качестве информационной базы исследования был использован бесплатный онлайн-сервис для поиска патентов и патентных заявок Espacenet [2]. Предмет поиска был сформулирован согласно терминологии, принятой в Международной патентной классификации. Учитывалось число полученных патентов/ поданных заявок во всех странах, включенных в базу данных, начиная с 2010 года.

Проведенный анализ показал, что активность в сфере патентования изобретений, направленных на борьбу с деменцией, постепенно нарастала и достигла наивысшей точки в 2017 г. (рис. 1).

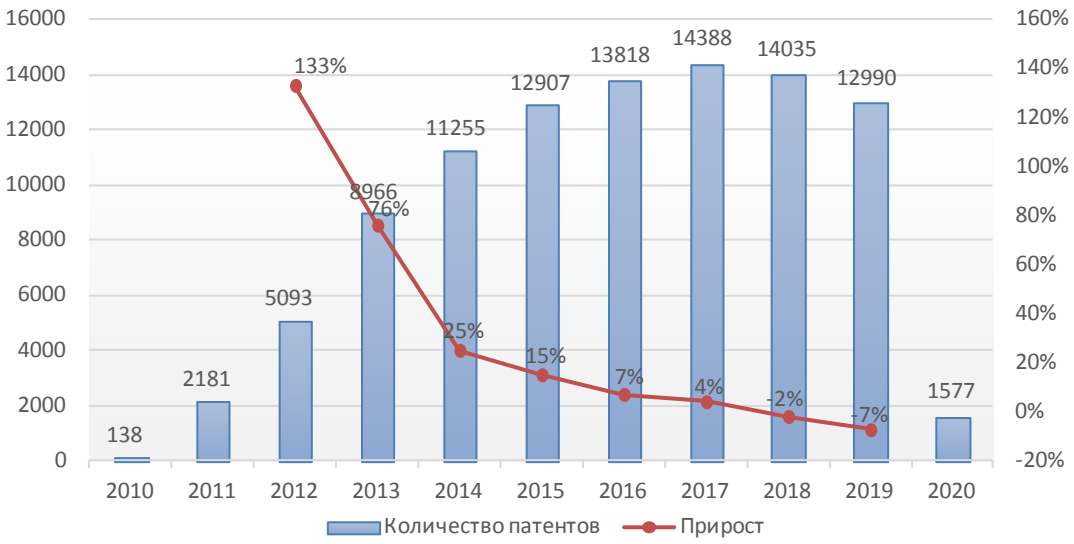


Рис. 1. Динамика патентования изобретений в области деменции в мире

Начиная с 2018 г. наблюдается спад активности. Это может быть связано с тем, что целый ряд крупных фармацевтических компаний, которые на протяжении последних лет активно разрабатывали лекарственные средства для лечения деменции, потерпели поражение на последних стадиях клинических исследований (например, Eli Lilly и Pfizer).

Как свидетельствуют результаты анализа, лидером среди всех стран мира по числу выданных патентов (принятых заявок) на изобретения в области диагностики и лечения деменции являются США с долей в 28,6% (рис. 2). Второе место занимает Южная Корея – 19,6%. На третьем месте находится международная патентная система, действующая на основе Договора о патентной кооперации (Patent Cooperation Treaty – PCT) (13,3%). PCT представляет собой международный договор, объединяющий более 150 государств, позволяет испрашивать патентную охрану изобретения одновременно в большом числе стран путем подачи единой «международной» патентной заявки вместо нескольких отдельных национальных или региональных патентных заявок. Россия занимает 11-е место в рейтинге стран с долей меньше 1%.

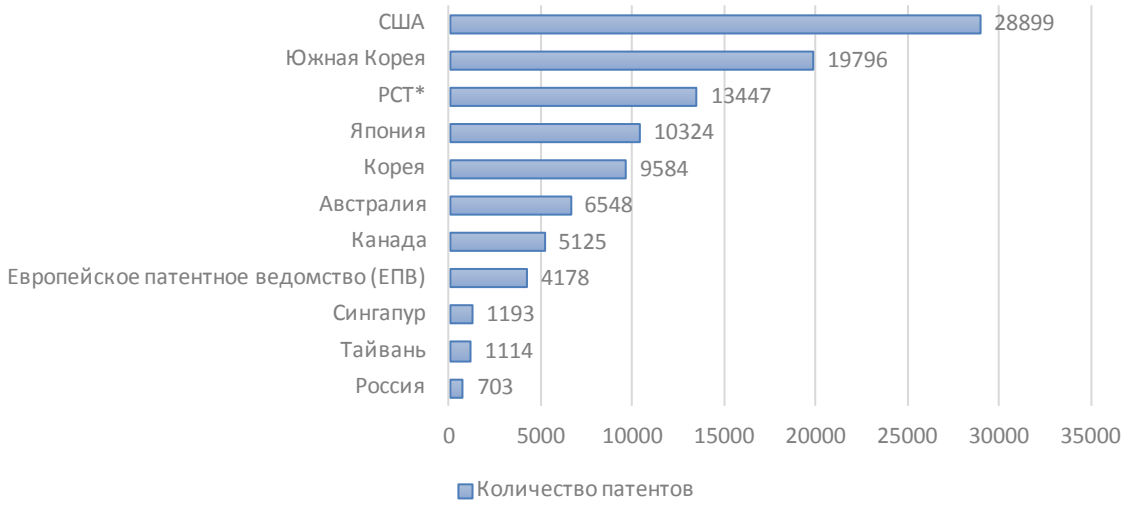


Рис. 2. Распределение патентов в области деменции по странам

На рисунке 3 представлены ТОП 10 лидеров по патентам в области деменции в мире. Два первых места занимают представители большой фармы – F. Hoffmann-La Roche (вкл. Roche Holding) (Швейцария) и Merck Sharp & Dohme (США). На третьем месте находится UNIV California – калифорнийский университет. Еще один университет – Massachusetts Inst Technology (Массачусетский технологический институт) занял 9-е место. В состав ТОП 10 входят также лидирующие мировые фармацевтические компании, такие как Bayer Pharma AG, Takeda Pharmaceuticals, AbbVie Inc, Novartis AG, Janssen Pharma.

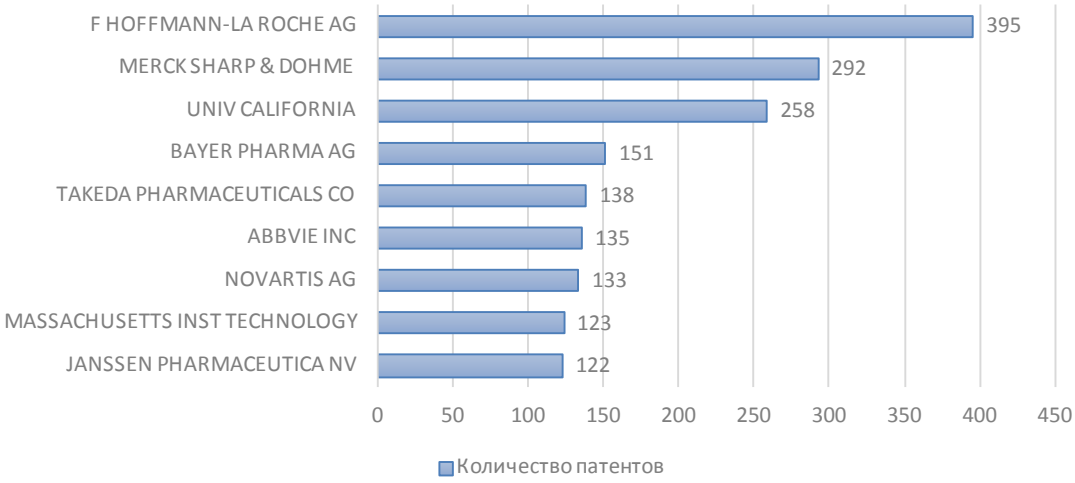


Рис. 3. Топ-10 организаций по патентованию изобретений в мире в области деменции

Для того чтобы более детально проанализировать структуру патентов в мире в области деменции, была использована международная классификация в области патентования 2020 года (рис. 4). Наибольший интерес для исследования представляют подгруппы: A61P25/28 и A61P25/00.

Подгруппа A61P25/28 – Лекарственные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы. Данная подгруппа занимает первое место. Второе место занимает подгруппа A61P25/00 – лекарственные средства для лечения нервной системы.

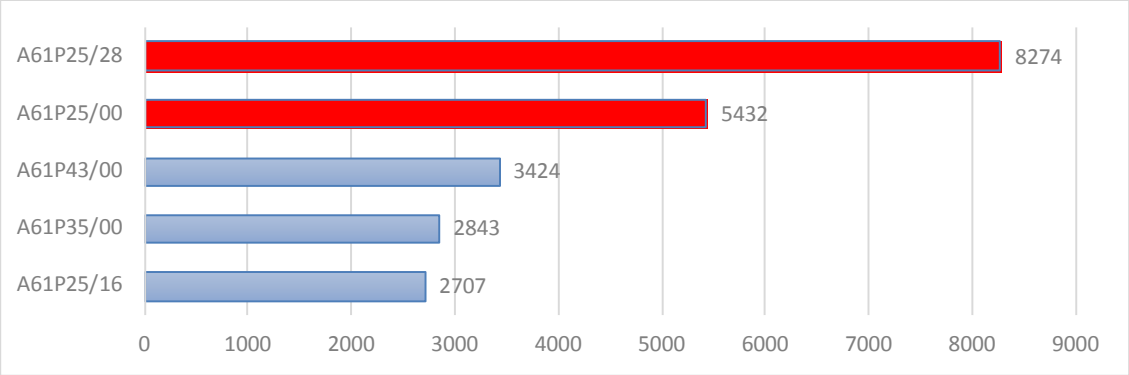


Рис. 4. Структура патентов в мире по международной классификации в области деменции

Отдельно были проанализированы тенденции патентования изобретений в области деменции в России. Первые патенты появились в 2011 году, позитивная динамика наблюдалась до 2015 года. В 2019 году патентная активность снизилась. Это связано с тем, что основная масса патентов в области деменции в России принадлежит зарубежным компаниям. Подача заявок в России иностранными заявителями является своеобразным индикатором привлекательности российского рынка для инновационного фармацевтического бизнеса. Собственные разработки отечественных компаний немногочисленны.

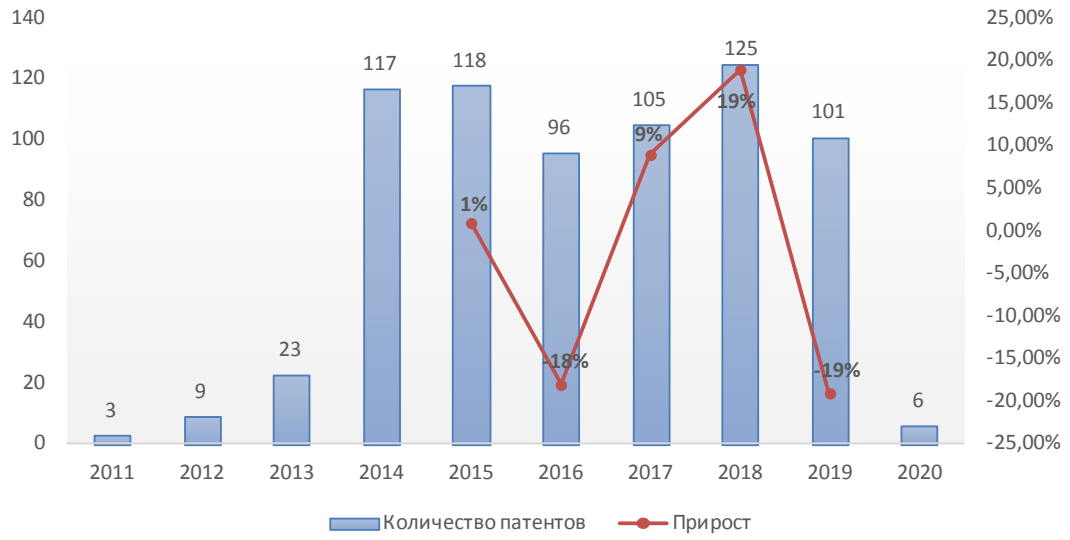


Рис. 5. Динамика патентования изобретений в области деменции в России

Структура патентов в области деменции в России аналогична мировой. Лидирующие места занимают подгруппы A61P25/28 и A61P25/00.

Согласно полученным данным, лидером по патентам в области деменции является фармацевтический холдинг – Roche Holding. Единственной российской фармацевтической компанией, которая имеет три патента в подгруппе A61P25/28, является «Биокад». Также имеются 16 российских патентов, заявителями которых являются два руководителя Группы компаний «ХимРар».

Выводы

Проведенное исследование современного состояния патентной базы в области создания лекарственных препаратов для диагностики и лечения деменции в мире и России показало, что основные патенты принадлежат ведущим мировым фармацевтическим корпорациям. В России наблюдаются тенденции, аналогичные мировым трендам. Среди российских компаний не так много тех, кто ведет исследования по созданию препаратов для лечения деменции. Во многом это определяется сложностью и высокой стоимостью разработок в данной области, а также их на сегодняшний день низкой результативностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлёв Д. А., Мурашова С. В., Литвинов А. И. Построение патентных ландшафтов как инструмент принятия эффективных решений в сфере научных исследований и разработок. Человек и образование, 2018; (2): 22-41. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-10

2. База патентов [Электронный ресурс]. – URL: https://worldwide.espacenet.com/patent [Дата обращения – 07.03.2020].

SUMMARY

ANALYSIS OF PATENT ACTIVITY IN THE FIELD OF CREATING MEDICINES FOR THE TREATMENT OF DEMENTIA

Izvekov N.V., PhD student 3 year
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The paper dealt with the results of an analysis of the patent activity in the field of dementia treatment in the world and in Russia.

Keywords**:** *patent activity, drugs, treatment of dementia.*

REFERENCES

1. Zhuravlev D. A., Murashova S. V., Litvinov A. I. The construction of patent landscapes as an instrument for making effective decisions in the field of research and development. Man and Education, 2018; (2): 22-41. DOI: 10.29296 / 25877305-2018-02-10.

2. Base of patents [Electronic resource]. – URL: https://worldwide.espacenet.com/patent [Accessed 7 March, 2020].

АНАЛИЗ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ОБРАЩЕНИЯ ТОВАРОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ Г. ПЕРМИ

Кашаргина М.Ю., студ. 5 курса
Руководитель: **Малеева Т.Л.,** к. фарм. наук, старший преподаватель
Пермская государственная фармацевтическая академия,
614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2,Российская Федерация

E-mail: maria.kashargina@yandex.ru

Проведен анализ информации стандартных операционных процедур, регламентирующих организацию процессов деятельности аптечных организаций города Перми. Выявлено отсутствие прописанного порядка действий фармацевтических работников в отношении особенностей обращения товаров, предназначенных для ухода за детьми раннего возраста.

Ключевые слова:товары аптечного ассортимента, стандартные операционные процедуры, дети раннего возраста.

Приоритет охраны здоровья детей является одним из основных принципов охраны здоровьяграждан РФ [1].

В соответствии с требованиями Приказа Минздрава РФ от 31.08.2016 N 647н «Правила надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения», все процессы деятельности субъекта розничной торговли, влияющие на качество, эффективность и безопасность товаров аптечного ассортимента, осуществляются в соответствии с утвержденными стандартными операционными процедурами (СОП). В перечень товаров аптечного ассортимента включены предметы и средства, предназначенные для ухода за новорожденными и детьми, не достигшими возраста трех лет (далее – товары для детей раннего возраста) [2, 3].

Экспериментальная часть

Объектами исследования сталиСОПы, используемые в 35 аптечных организациях г. Перми и описывающиеорганизацию процессов деятельности, влияющих на качество, эффективность и безопасность товаров для детей раннего возраста.

В ходе исследования были выявлены следующие процессы, на которые разработаны СОПы во всех исследуемых аптечных организациях: приемка, хранение и отпуск товара населению.

Одним из основных нормативных правовых актов, устанавливающих обязательные требования безопасности товаров для детей раннего возраста, является Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 007/2011 «О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков». Анализ СОП показал, что ссылка на ТР ТС 007/2011 присутствует только в 6,7% аптечных организаций.

Изучение СОП, описывающих алгоритм работы с поступающим в аптечную организацию товаром, выявил, что только у 20,0% аптечных организаций указана информация о видах продукции, которая подлежит государственной регистрации и обязательной сертификации, а также о требованиях к маркировке данной продукции.

В связи с тем, что продукция, предназначенная для детей, подлежит государственной регистрации с последующим декларированием соответствия или сертификации [4], то фармацевтические работники при проведении приемки товара должны проводить идентификацию данного товара. Однако, в 20,0%СОПахне указана процедура идентификации товаров для детей, то есть установление их соответствия информации, содержащейся в сопроводительных документах. Также отсутствует этап проверки наличия и статуса свидетельства о государственной регистрации поступающей продукции в официальном источнике информации – Реестресвидетельств о государственной регистрации.

Во всех исследуемых СОПах указан порядок действий в случае несоответствия поставленных товаров аптечного ассортимента условиям договора, данным сопроводительных документов.

Регламентация надлежащих условий и оборудования для храненияТоваров для детей раннего возрастаотражена только в 20,0% СОП без конкретизации вида продукции, например по кодам Товарной номенклатуры внешнеэкономической деятельности Евразийского экономического союза [5], без учета материалов, из которых изготовлен товар и т.д.

Для обеспечения возможности правильного выбора товаров покупателю должна быть предоставлена в наглядной и доступной форме необходимая и достоверная информация [6], в том числе о продукции, используемой для детей раннего возраста. В соответствии с Правилами надлежащей аптечной практики, розничная торговля товарами аптечного ассортимента включает в том числе фармацевтическое консультирование[3].Анализ СОП, описывающих процесс отпуска товаров для детей раннего возраста, установил, что во всех документах отсутствует информация, позволяющая сделать оптимальный выбор товара для детей раннего возраста и предоставить фармацевтическое консультирование при отпуске этой продукции. Только у 20,0% аптечных организаций в СОПахпредставлена информация о проверке целостности упаковки при их продаже.

На основании Правил надлежащей аптечной практики фальсифицированные, недоброкачественные, контрафактные товары аптечного ассортимента должны быть идентифицированы и изолированы от остальных товаров аптечного ассортимента в соответствии со СОП [3]. Анализ СОП показал, что у всех аптечных организаций отсутствует прописанныйалгоритм действий сотрудников,позволяющий предотвратить попадание в реализацию фальсифицированных, недоброкачественных иконтрафактных товаров для детей раннего возраста, например, посредством изучения информации, размещаемой на сайте Роспотребнадзора.

Вывод

Таким образом, результаты анализа СОП, регламентирующих обращение товаров аптечного ассортимента на каждом этапе, показали отсутствие прописанного порядка действий специалистов в отношении особенностей обращения товаров для детей раннего возраста во всех исследуемых аптечных организациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ // Консультант плюс.– Режим доступа: http://www.pravo.gov.ru.

2. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ// Консультант плюс.– Режим доступа: http://www.pravo.gov.ru.

3. Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения:Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647н // Консультант плюс.– Режим доступа: http://www.pravo.gov.ru.

4. О принятии технического регламента Таможенного союза «О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков» (вместе с «ТР ТС 007/2011. Технический регламент Таможенного союза. О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков»): решение Комиссии Таможенного союза от 23.09.2011 N 797)// Консультант плюс. – Режим доступа: http://www.pravo.gov.ru.

5. Об утверждении единой Товарной номенклатуры внешнеэкономической деятельности Евразийского экономического союза и Единого таможенного тарифа Евразийского экономического союза: решение Совета Евразийской экономической комиссии от 16.07.2012 N 54 // Консультант плюс. – Режим доступа: http://www.pravo.gov.ru.

6. 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: постановление Правительства РФ от 19.01.1998 N 55 // Консультант плюс. – Режим доступа: http://www.pravo.gov.ru.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE REGULATION OF HANDLING OF GOODS FOR CHILDREN I N PHARMACY ORGANIZATIONS OF PERM

Kashargina M.Yu., student. 5 courses
Perm State Pharmaceutical Academy,
614990, Perm, ul. Polevaya, 2, Russian Federation

The analysis of information on standard operating procedures governing the organization of the processes of pharmacies in the city of Perm was conducted. The absence of a prescribed procedure for the actions of pharmaceutical workers in relation to the peculiarities of the circulation of goods intended for the care of young children has been revealed.

Keywords: *pharmacy products, standard operating procedures, young children.*

REFERENCES

1. On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation: Federal Law of November 21, 2011 N 323-ФЗ // Consultant plus.– Access mode: http://www.pravo.gov.ru.

2. On the circulation of medicines: Federal Law dated 12.04.2010 N 61-ФЗ // Consultant plus. – Access mode: http://www.pravo.gov.ru.

3. On approval of the Rules of Good Pharmacy Practice for Medicinal Products for Medical Use: Order of the Ministry of Health of Russia dated 08.31.2016 N 647н // Consultant plus. – Access mode: http://www.pravo.gov.ru.

4. On adoption of the technical regulation of the Customs Union “On the safety of products intended for children and adolescents” (together with “TR TS 007/2011. Technical regulation of the Customs Union. On the safety of products intended for children and adolescents”): decision of the Commission of the Customs Union dated 09/23/2011 N 797) // Consultant plus. – Access mode: http://www.pravo.gov.ru.

5. On approval of the Unified Commodity Nomenclature for Foreign Economic Activity of the Eurasian Economic Union and the Unified Customs Tariff of the Eurasian Economic Union: Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 16.07.2012 N 54 // Consultant Plus. – Access mode: http://www.pravo.gov.ru.

6. On approval of the Rules for the sale of certain types of goods, the list of durable goods, which are not covered by the buyer’s requirement to provide him free of charge for the period of repair or replacement of similar goods, and the list of non-food goods of good quality, not subject to return or exchange for similar goods of other sizes , shape, size, style, color or configuration: Decree of the Government of the Russian Federation of 01.19.1998 N 55 // Consultant plus. – Access mode: http://www.pravo.gov.ru.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ШПРИЦЕВ МЕДИЦИНСКИХ

Корчагина Д.Я., студ. 2 курса
Руководитель: **Мироненкова Ж.В**., докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** darya.korchagina@spcpu.ru

Выявлены основные тренды производства шприцев медицинских в России и за рубежом.

Ключевые слова: *шприц, преднаполненный, шприц-ручка; самоблокирующийся.*

В настоящее время российский рынок преимущественно остается рынком традиционной упаковки ампул и флаконов. Части одноразовых шприцев медицинских получают методом литья на специальных машинах, оснащенных пресс-формами. В числе необходимого оборудования: термопластавтомат, оборудование для охлаждения, вакуум-формовочная или пневмоформовочная машина, предназначенная для упаковки готовых изделий, станок для офсетной печати, оборудование для сборки одноразовых шприцев, стерилизатор.

Экспериментальная часть

За рубежом начали превалировать иные тенденции. Происходит постепенная замена ампул на шприцы, то есть *использование преднаполненных шприцев.* Их доля увеличивается в год на 7-9%. Наиболее существенное уменьшение доли ампул на рынке фармацевтической упаковки с одновременным увеличением доли шприцев зафиксировано в США, Западной Европе в которых наметилась тенденция полной замены ампул на шприцы. Инновационные шприцы с интегрированной иглой, не содержащие остатков вольфрама. Стерильная система шприца исключает попадание действующего вещества в иглу до тех пор, пока не будет удален предохранитель. Это предотвращает взаимодействие препарата с клеящим веществом и металлом иглы. При этом улучшаются условия хранения и стабильность высокочувствительных инъекционных лекарственных препаратов, система допускает использование очень тонких игл, которые снижают болевые ощущения от инъекций.

Следует отметить, что стоимость преднаполненных шприцев в несколько раз выше стоимости ампул и флаконов, необходимо переоснащение производства.

В России постепенная замена ампул на флаконы наблюдается, в частности, в производстве вакцин.

Значительные изменения ожидаются в сегментах *шприцев-ручек*.

Налаживается производство одноразовых шприцев *с различной длиной игл*, что актуально при выполнении инъекций пациентам с ожирением, при отеке Квинке или анафилактическом шоке.

Увеличивается производство с*амоблокирующихся шприцев,* которые отличаются тем, что их невозможно использовать вторично. Этот тип шприцев рекомендуется для проведения вакцинации.

Растет производство шприцев, которые *вводят лекарственное средство под давлением.* Устройство работает при помощи силы Лоренца – небольшой мощный магнит приводит в действие поршень, который выбрасывает препарат почти со скоростью звука (314 метров в секунду). Вылетая из носика толщиной с хоботок комара, лекарство пробивает крошечное отверстие и проникает под кожу. При этом пациент практически ничего не чувствует.

Устройство облегчает жизнь людям, испытывающим страх перед уколами, тем, кто нуждается в регулярных инъекциях, например, диабетикам.

Производятся работы над новой версией таких шприцев, способных *вводить порошковые формы* лекарственных средств, что обеспечит решение проблемы доставки и хранения вакцин, требующих содержания при низкой температуре. Порошкам не нужен холодильник, а срок хранения таких веществ дольше, чем у жидких лекарственных форм.

Выводы

В ходе исследования было выявлено, что основными трендами производства шприцев медицинских в России и за рубежом являются использование:

- преднаполненных шприцев;
- шприцев-ручек;
- самоблокирующихся шприцев;
- шприцев с различной длиной игл;

• шприцев, которые вводят лекарственное средство под давлением;

• шприцев с порошковыми формами лекарственных средств.

Эти виды шприцев позволят исключить их повторное использование и случайное травмирование персонала, совершенствовать условия хранения и транспортировки, создать более комфортные условия для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новости GMP // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://gmpnews. ru/tag/proizvodstvoshpricev/ https://gmpnews.ru/tag/proizvodstvo-shpricev/

2. Самоблокирующиеся шприцы: Vogt Medical German quality // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.vogtmedical. com/index.php?id=98&L=5

3. Технология производства шприцев. Иглы и шприцы. Одноразовые медицинские шприцы // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://spagece.ru/tehnologiya-proizvodstva-shpricov-igly-i-shpricy-odnorazovye. html

4. Загорский И. Новый шприц без иглы вводит лекарства под давлением // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.vesti.ru/doc.html?id =806159&cid=2161

5. Анализ рынка медицинских шприцев и игл в России // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://marketing.rbc.ru/research/27546/

SUMMARY

PERSPECTIVE DIRECTIONS OF PRODUCTION OF MEDICAL SYRINGES

Korchagina D.Ya., 2th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

The main trends in the production of medical syringes in Russia and abroad are identified.

Keywords: *syringe, prefilled, syringe pen; self-locking.*

REFERENCES

1. Novosti GMP // [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: https://gmpnews. ru/tag/proizvodstvoshpricev/ https://gmpnews.ru/tag/proizvodstvo-shpricev/

2. Samoblokiruyushchiesya shpricy: Vogt Medical German quality // [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: https://www.vogtmedical. com/index.php?id=98&L=5

3. Tekhnologiya proizvodstva shpricev. Igly i shpricy. Odnorazovye medicinskie shpricy // [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: https://spagece.ru/tehnologiya-proizvodstva-shpricov-igly-i-shpricy-odnorazovye. html

4. Zagorskij I. Novyj shpric bez igly vvodit lekarstva pod davleniem // [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: https://www.vesti.ru/doc.html?id =806159&cid=2161

5. Analiz rynka medicinskih shpricev i igl v Rossii // [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: https://marketing.rbc.ru/research/27546/

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Королева Н.Н., ординатор 1 года обучения

Руководитель: **Гарифуллина Г.Х.,** канд. фарм. наук, доцент

Казанский государственный медицинский университет,

420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Российская Федерация

E-mail: nataliakoroleva5253@yandex.ru

Был проведен анализ книги отзывов и предложений аптечных организаций различных форм собственности и места расположения с целью изучения качества обслуживания покупателей; были выявлены основные причины жалоб покупателей.

Ключевые слова: *книга отзывов и предложений, качество обслуживания в аптеке.*

Одной из составляющих функций здравоохранения является оказание качественной фармацевтической помощи, ее доступность для всех слоев населения, независимо от мест их проживания и доходов [1].

Фармацевтическая помощь- это взаимодействие провизора (фармацевта) с врачом и пациентом на профессиональном уровне, необходимая для эффективного лекарственного лечения пациента.

В настоящее время как никогда растет профессиональная ответственность специалистов аптек: все более значимым становится внимательное отношение к проблемам пациента, умение осуществлять компетентные рекомендации при отпуске лекарственных средств. Рост количества аптечных организаций предполагает их свободный выбор потребителями, в связи, с чем повышаются требования посетителей к качеству оказания фармацевтической помощи [2].

Такое понятие как фармацевтическое обслуживание, которое включает в себя выполнение мероприятий по своевременному, безотказному и оперативному доведению до больного высококачественных лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента в соответствии с требованиями существующей нормативно-правовой документации, позволяет решить проблему качества фармацевтической помощи на уровне деятельности аптечных организаций. И как следствие, в настоящее время аптечные организации активно внедряют в свою деятельность стандарты обслуживания покупателей. Эффективность их внедрения зависит от широкого ряда факторов, в том числе от понимания каждым специалистом их значимости и необходимости.

Для того чтобы обогнать конкурентов и получить больший поток покупателей аптечной организации, в первую очередь, необходимо улучшить качество самих товаров, качество сервиса и качество обслуживания покупателей. Плохое обслуживание может погубить аптеку, расположенную в хорошем месте, и также наоборот, качественное обслуживание будет привлекать покупателей даже в неудачно расположенную аптеку. Поэтому надо находить причины плохого обслуживания, анализировать их и исправлять. Одним из методов оценки качества обслуживания является анализ жалоб и предложений клиентов. Эту оценку позволяет получить анализ Книги отзывов и предложений, которая должна быть в каждой аптечной организации [3].

Ежедневные отношения между людьми носят потребительский характер. Одни продают товар, другие покупают. Качество товаров и предоставляемых услуг, а также права каждой из сторон торговых отношений, регулируется Законом РФ от 07.02.1992 N 2300-1 (ред. от 18.07.2019) «О защите прав потребителей», а также другими правовыми нормами, в частности Постановлением Правительства №55 от 19.01.1998 года. Согласно этим документам продавец обязан иметь книгу отзывов и предложений, которая предоставляется покупателю по его требованию. На сегодняшний день также имеет силу Приказ №346 «Об утверждении Инструкция о Книге жалоб и предложений в предприятиях розничной торговли и общественного питания», утвержденная Министерством торговли РСФСР от 28.09.1973 года. Целью введения этого документа было повышение культуры обслуживания и контроля над работой предприятий.

Для аптечной организаций Книга отзывов и предложений является эффективным средством обратной связи с клиентами. Посетителям следует писать жалобу во всех случаях своей неудовлетворенности, а также следует оставлять свои предложения по улучшению качества обслуживания в данной аптеке.

Знание психологии поведения покупателей и потребительское поведение на рынке, высокий профессионализм, личностные качества фармацевта и провизора помогают провести наиболее эффективное обслуживание покупателей.

Цель исследования: оценить качество обслуживания населения в аптечных организациях различных форм собственности.

Задачи:

1) Анализ нормативной документации, регламентирующие наличие, правила размещения и ведения в аптеке книги жалоб и предложений.

2) провести анализ книги отзывов и предложений аптечных организаций.

В ходе исследования были использованы следующие методы анализа: аналитический, ретроспективный, графический.

Экспериментальная часть

В результате анализа книги жалоб и предложений аптек различной форм собственности и места расположения за последние пять лет с 2015 по 2019 года можем увидеть, что положительных отзывов боль-

ше негативных. Таким образом, большинство посетителей аптек довольны качеством обслуживания, что представлено на рис. 1.

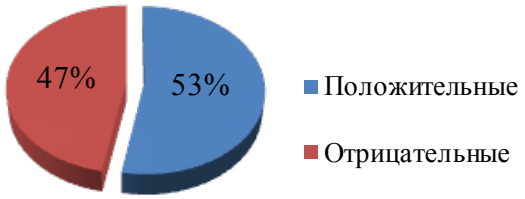


Рис. 1. Статистика отзывов покупателей

Из негативных отзывов большую часть занимают жалобы связанные с некорректным общением персонала аптеки с посетителем – 20,69% и отказ аптеки в возврате денежных средств или замене лекарственного препарата на аналогичный – 17,24%. Также поступали жалобы на непрофессионализм персонала – 13,79%, высокую цену препарата – 12,07%, отсутствие сдачи и размена-10,36%, режим работы аптеки – 6,89%, отсутствие препарата в наличии – 13,79% и прочие жалобы-5,17%, что представлено на рис. 2. Необходимо отметить, что в аптеках государственной форм собственности большинство жалоб связано с отсутствием препарата льготного отпуска и, как правило, такие отзывы оставляют люди старшего возраста.

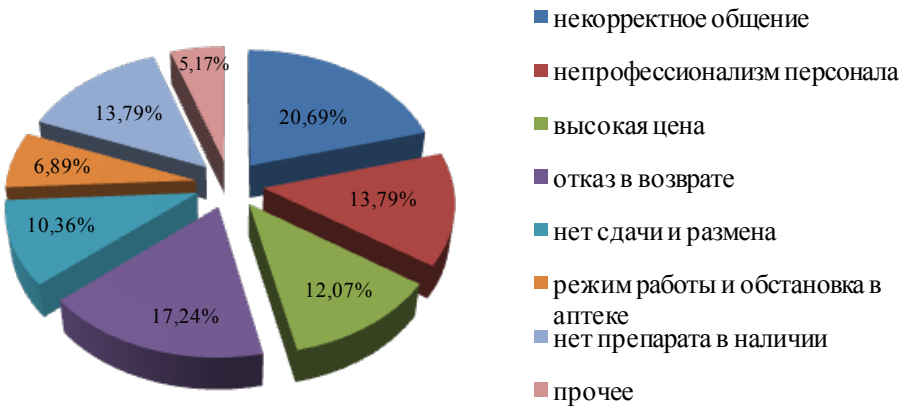


Рис. 2. Анализ негативных отзывов

Выводы

Таким образом, главным негативным отзывом является некорректное общение фармацевтического работника с посетителем, что, по нашему мнению, связано с отсутствием или неэффективностью внедрения стандартов обслуживания покупателей. Наше исследование дало возможность оценить реальный уровень качества обслуживания, определить проблемы, связанные с предоставлением фармацевтической помощи. Поэтому систематическое проведение анализа жалоб, претензий и предложений позволяет узнать мнение покупателей, а также помогает скорректировать работу аптечной организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лидер М.Б. Исследование территориальных особенностей доступности фармацевтической помощи населению. М.Б. Лидер. Томск, 2005: 179 с.

2. Солонинина А.В. Роль фармацевта, реализация роли фармацевта через законодательство, регулирование и обучение. Московские аптеки, 2011; №9: 12-13.

3. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» / Официальный интернет-портал правовой информации http://www.pravo.gov.ru

SUMMARY

QUALITY ASSESSMENT OF SERVICE POPULATION IN PHARMACY ORGANIZATIONS

Koroleva N.N., 1st year resident
Kazan State Medical University,
49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russian Federation

An analysis of the book of reviews and suggestions of pharmacy organizations of various forms of ownership and location was conducted in order to study the quality of customer service; the main causes of customer complaints were identified.

Keywords: *book of reviews and suggestions, quality of service in a pharmacy.*

REFERENCES

1. Lider M.B. Issledovanie territorial'nyh osobennostej dostupnosti farmacevticheskoj pomoshhi naseleniju. M.B. Lider. Tomsk, 2005: 179 s.

2. Soloninina A.V. Rol' farmacevta, realizacija roli farmacevta cherez zakonodatel'stvo, regulirovanie i obuchenie. Moskovskie apteki, 2011; №9: 12-13

3. Order of the Russian Ministry of Health of 31.08.2016 N of № 647N «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashhej aptechnoj praktiki lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primenenija» / Official Internet portal of legal information http:// www.pravo.gov.ru

ЦЕНОВОЙ АНАЛИЗ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кочерба М.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В статье представлены результаты проведения ценового анализа российского рынка противоопухолевых препаратов. Приведены результаты расчета индивидуальных индексов цен, а также обобщающих ценовых индексов для всего рынка, а также для отдельных агрегированных групп противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова*: российский фармацевтический рынок, онкология, противоопухолевые препараты, уровень и динамика цен, средние цены и индексы цен.*

Несмотря на значительный прогресс в развитии медицины, онкологические заболевания по-прежнему уносят жизни огромного числа людей. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, онкологические заболевания занимают 13 % в структуре общей смертности в мире, а в Российской Федерации на их долю приходится 16%. По официальным информации, в 2018 году из-за новообразований умерло 298 тыс.чел., из которых почти 294 тыс. – от злокачественных [1]. Также в 2018 году было зафиксировано 542,6 тыс. впервые выявленных злокачественных опухолей [2].

Лечение онкологических заболеваний, как правило, является весьма дорогостоящим. Этому есть много причин, например, большое число локализаций, делающее невозможным применение какого-либо универсального инструмента для лечения всех онкологий; вследствие больших различий между разными видами новообразований сложнее также разработать лекарство, и чем конкретнее и точнее оно действует, тем меньшим пациентам оно подходит и тем дороже стоит [3].

В связи с высокой стоимостью препаратов для лечения онкологических заболеваний для обеспечения их доступности и разработки программ поддержки социально уязвимых категорий населения, нуждающихся в государственной поддержке, требуется получение объективной информации об уровне и динамике цен в данном сегменте российского фармацевтического рынка. Для решения данной задачи был проведен комплексный ценовой анализ российского рынка противоопухолевых препаратов за период с 2012 г. по 2019 г., который основывался на данных розничного и госпитального аудита продаж,

предоставленных аналитической компанией DSM Group. В качестве метода исследования использовались средние цены, которые рассчитывались по формуле среднеарифметической взвешенной, а также индексный метод, основанный на определении ценовых индексов трех видов – индекса средних цен, индекса цен и индекса структурных сдвигов. Индекс средневзвешенных цен отражает не только изменения собственно цен, но и структуры продаж. Индекс цен характеризует изменение только цен, а индекс структурных сдвигов позволяет оценить влияние структурных изменений в потреблении лекарственных препаратов на динамику цен и определить смещение потребительского спроса в сторону более дорогих или более дешевых лекарств [4].

В результате проведенного анализа было установлено, что объем продаж на российском рынке противоопухолевых препаратов с 2012 г. по 2019 г. вырос в 3 раза в денежном выражении и в 1,5 раза – в натуральном. Это произошло не только за счет роста цен на препараты, но и из-за появления на рынке инновационных лекарств, а также вследствие увеличения числа нуждающихся в данных лекарствах людей и смещения структуры потребления данных препаратов в сторону более дорогих лекарств. Если в 2012 г. средняя цена за упаковку противоопухолевого препарата составляла 3414 руб., то в 2019 г. она оказалась равна 6487 руб., то есть за исследуемый период времени данный показатель вырос в 1,9 раза. При этом индекс цен, рассчитанный по средневзвешенной арифметической формуле Ласпейреса, оказался равен 1,04, а индекс структурных сдвигов составил 1,87. Это свидетельствует о том, что на российском рынке противоопухолевых препаратов рост средних цен главным образом происходит за счет смещения потребительского спроса в сторону более дорогих лекарств, в то время как сами цены практически не изменяются.

В результате расчета индивидуальных индексов цен, характеризующих ценовые изменения по отдельным торговым наименованиям лекарств, было установлено, что за период с 2012 г. по 2019 г. цены увеличились только на 35% торговых наименований противоопухолевых препаратов, а для остальных лекарств было зафиксировано снижение цены.

В результате ценового анализа, проведенного в разрезе отнесения противоопухолевых препаратов к Перечню ЖНВЛП, было установлено, что средние цены на лекарства, включенные в данный Перечень, выросли за исследуемый период в 1,3 раза, в то время как средние цены на препараты, не относящиеся к Перечню ЖНВЛП, повысились в 3,9 раза. Это показывает эффективность государственного регулирования цен в рассматриваемом сегменте российского фармацевтического рынка.

Результаты расчета средних цен и базисного индекса средних цен на противоопухолевые препараты в коммерческом и госпитальном сегментах, а также в сегменте льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) представлены ниже в таблице 1. Самые высокие цены на противоопухолевые препараты характерны для сегмента льготного лекарственного обеспечения, а самые низкие – для розничного сегмента. При этом динамика изменения цен в сегменте ЛЛО отрицательная, поскольку за период с 2012 г. по 2019 г. средние цены сократились почти в полтора раза по причине преимущественных закупок у отечественных производителей более дешевых аналогов зарубежных препаратов. В госпитальном сегменте базисный индекс средних цен оказался равен 473,42%, а в розничном сегменте – 120,06%.

Таблица 1

СРЕДНИЕ ЦЕНЫ И БАЗИСНЫЙ ИНДЕКС СРЕДНИХ ЦЕН НА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РАЗЛИЧНЫХ СЕГМЕНТАХ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В 2012-2019 ГГ.

Сегмент фармацевтического рынка	Средние цены за упаковку, руб.								Базисный индекс средних цен в 2019/ 2012 гг., %
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Розничный сегмент	807,95	904,67	1222,91	1607,43	1437,17	1130,97	1018,24	970,01	120,06
Госпитальный сегмент	1535,00	2448,14	3046,41	3091,82	4000,41	3661,73	4476,24	7266,96	473,42
ЛЛО	14845,57	15413,13	13021,51	12978,74	11962,33	9872,08	8450,33	9720,89	65,48

Рассчитано по данным розничного и госпитального аудита продаж DSM Group

Проведенный ценовой анализ российского рынка противоопухолевых препаратов показал, что средние цены за упаковку выросли в 1,9 раза главным образом за счет структурных сдвигов в потреблении в сторону более дорогих лекарств. При этом цены в сегменте ЛЛО уменьшились почти в 1,5 раза, а в розничном и госпитальном сегментах – увеличились соответственно в 1,2 и 4,7 раза. Цены на противоопухолевые препараты, не включенные в Перечень ЖНВЛП, растут в три раза быстрее цен на лекарства данного Перечня, что подтверждает высокую эффективность государственного регулирования цен в данном сегменте российского фармацевтического рынка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Число умерших по причинам смерти. Доступно на: https://gks.ru/storage/mediabank/demo24-2.xls [Дата обращения – 26.02.2020].

2. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями. Доступно на: https://gks.ru/storage/mediabank/zdr2-2.xls [Дата обращения – 26.02.2020].

3. Грачева Е. Почему лечение от рака стоит так дорого Доступно на: https://www.fontanka.ru/2014/05/07/008/ [Дата обращения – 28.02.2020].

4. Орлов А.С. Анализ уровня и динамики цен на лекарственные препараты. Современные методы. Новая аптека. Эффективное управление. 2015; 1: 16–25.

SUMMARY

PRICE ANALYSIS OF RUSSIAN ANTICANCER DRUGS MARKET

Kocherba M.S., 1st year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the results of the price analysis of the Russian market of anticancer drugs. The results of calculating individual price indices, as well as generalizing price indices for the entire market, as well as for individual aggregated groups of anticancer drugs are presented.

Keywords: *Russian pharmaceutical market, oncology, anticancer drugs, level and dynamics of prices, average prices and price indices.*

REFERENCES

1. The number of death from various causes. Available at: https://gks.ru/storage/mediabank/demo24-2.xls [Accessed 26 February, 2020].

2. The incidence of the population of socially significant diseases. Available at: https://gks.ru/storage/mediabank/zdr2-2.xls [Accessed 26 February, 2020].

3. Gracheva E. Why does treatment of cancer cost so much. Available at: https://www.fontanka.ru/2014/05/07/008/ [Accessed 28 February, 2020].

4. Orlov A. S. Analysis of level and dynamics of prices for medicinal products. Modern methods. New pharmacy. Effective management. 2015; 1: 16–25.

АНАЛИЗ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТАРТАПОВ НА МИРОВОМ ФАРАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Лушникова Ю.О., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Коваленко А.В.**, канд. экон. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yuliya.lushnikova@spcpu.ru

В данной статье приводится анализ инновационной деятельности стартапов в области производства лекарственных средств, а также оценка их вклада в развитие мировой фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: *фармацевтическая промышленность, НИОКР, стартап, инновации, Emerging Biopharma.*

В последнее десятилетие фармацевтическая отрасль претерпела значительные изменения. Если раньше оригинальные лекарственные препараты производились в основном крупными фармацевтическими компаниями, самостоятельно осуществляющими весь цикл разработки, то сегодня, ввиду нарастающей потребности в более быстром выпуске инноваций, возросла роль фармацевтических стартапов.

На мировом фармацевтическом рынке образовался целый сегмент небольших инновационных стартап-компаний, получивший название Emerging Biopharma (EBP). На конец 2018 года в общей сложности на мировом фармацевтическом рынке, по данным IQVIA, в активном развитии находилось 8706 инновационных проектов, причем 80% приходилось на компании EBP.

Наибольшее количество успешных фармацевтических стратап-проектов на сегодняшний день реализуется в США. К ним относятся разработки таких компаний, как Invio, Agenus, Biosciences и др. Так же значительная доля стартапов базируется в странах Европы и Дальнего Востока.

Россия по общему числу успешных фармацевтических стартапов значительно уступает США и странам Европы, хотя инновационные проекты, созданные небольшими компаниями, реализуются и в нашей стране. В частности, к ним относятся разработки, которые ведутся на базах инновационного центра «Сколково» и биофармацевтического кластера «Северный».

Инновационная деятельность стартапов охватывает различные сегменты рынка, однако можно выделить некоторые терапевтические области, разработки в которых ведутся наиболее часто (рис. 1). Около 30% продуктов, разрабатываемых EBP, представляют собой онкологические препараты. Это связано прежде всего с тем, что онкология на сегодняшний день является одной из наиболее значимых и актуальных проблем во всём мире, и на соответствующие разработки компаниям гораздо проще привлечь инвестиции.

Однако большая роль стартапов для фармацевтической промышленности проявляется не только в охвате актуальных терапевтических отраслей, но и в достаточно высокой эффективности их деятельности.

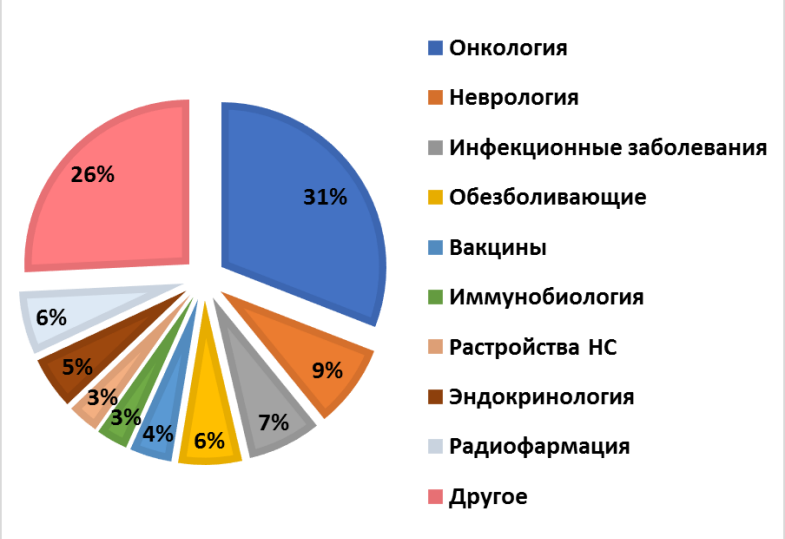


Рис. 1. Классы терапевтических препаратов, производимых стартапами [1]

В первую очередь необходимо отметить показатели клинических испытаний для стартап-разработок. В журнале «Applied clinical trials» приводятся следующие данные:

• процент одобрений Food and Drug Administration (FDA), полученных «big pharma» в 2018 году был равен 26%, при том, что 60% разрешений получили стартап-компании, которые запускали препарат впервые;

• 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% [2].

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.

В качестве показателей эффективности коммерциализации для стартапов можно отметить следующее. По данным IQVIA:

• EBP запатентовала 29 из 100 лучших препаратов в 2018 году;

• стартапы создали и запустили 42% новых лекарств в 2018 году, что превышает показатели 2017 года на 16 п.п;

• из 59 новых активных субстанций в 2018 году 64% были созданы компаниями Emerging biopharma.

Говоря о деятельности стартапов, нельзя не отметить и их слабые стороны. Основным недостатком стартапа является большая продолжительность инновационного процесса.

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. Наиболее быстрый способ вывести инновационный препарат на рынок достигается при взаимодействии крупных компаний с EBP. Такая бизнес-модель позволяет сократить процесс создания инновационного препарата до 11,9 лет, в связи с чем многонациональные фармацевтические гиганты всё чаще используют внешние источники для поиска идей, технологий и разработок.

Так в 2009 году биофармацевтический стартап BiPar Sciences был приобретен за 500 млн. долларов фармацевтическим гигантом Sanofi–Aventis, который таким образом сразу получил доступ к технологиям производства инновационного противоопухолевого средства, уже прошедшего две стадии клинических испытаний. Другим примером может послужить немецкая стартап-компания BioNTech, привлекшая капитал в размере 149 млн. долларов, и заключившая договор с одной из лидирующих корпораций Sanofi о совместной разработке фазы I интратуморальной иммунотерапии для множественных солидных опухолей. По версии журнала «Genetic Engineering and Biotechnology News (GEN) сотрудничество этих компаний входит в число самых успешных сделок 2019 года [3].

Ещё одним значительным недостатком является высокая рискованность деятельности стартапов. В 2008 году 168 стартапов, 87% которых находятся в США, получили финансирование в суммарном размере $ 1685 млн. С момента первоначального финансирования 51% компаний по-прежнему находятся в частном владении, 26% были приобретены, 17% стали публичными организациями и 7% компаний закрылись. Таким образом, большие финансовые вложения в стартап-разработки, в целом, оправдывают себя и способствуют появлению на рынке перспективных компаний-инноваторов. Однако нельзя забывать о больших рисках, которые в 7% случаев приводят к закрытию компании.

Вывод

Анализ рынка показал, что 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 стартапов, безусловно, способствует увеличению доли инноваций, причём наибольшая скорость вывода препарата на рынок достигается путём их сотрудничества с крупными игроками. Это лишний раз подтверждает актуальность модели открытых инноваций и значимость стартап-проектов для фармацевтической отрасли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитический отчёт IQVIA. Emerging Biopharma’s Contribution to Innovation. – 2019. Режим доступа: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/emerging-biopharmas-contribution-to-innovation [Дата обращения – 24.02.2020].

2. Henderson, L. Emerging Biopharma Deserve TLC from CROs. Applied clinical trials, 2019; № 4: 2.

3. Philippidis, A. Top 10 Immuno-Oncology Startups of 2019. Genetic Engineering and Biotechnology News: GEN. 2019. Режим доступа https://www.genengnews.com/a-lists/top-10-immuno-oncology-startups-of-2019/ [Дата обращения – 27.02.2020].

SUMMARY

ANALYSIS OF INNOVATIVE ACTIVITIES OF STARTUPS IN THE WORLD PHARACEUTICAL MARKET

Lushnikova Y.O., 2nd year master program student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article provides an analysis of the innovation activities of startups in the field of pharmaceutical production and an assessment of their contribution to the development of the global pharmaceutical industry.

Keywords: *pharmaceutical industry, R&D, startup, innovation, Emerging Biopharma.*

REFERENCES

1. Analytical report IQVIA. Emerging Biopharma's Contribution to Innovation. – 2019. Available at: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/emerging-biopharmas-contribution-to-innovation [Accessed 24 February, 2020].

2. Henderson, L. Emerging Biopharma Deserve TLC from CROs. Applied clinical trials. 2019; № 4: 2.

3. Philippidis, A. Top 10 Immuno-Oncology Startups of 2019. Genetic Engineering and Biotechnology News: GEN. 2019. Available at https://www.genengnews.com/a-lists/top-10-immuno-oncology-startups-of-2019/ [Accessed 27 February, 2020].

ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ АССОРТИМЕНТА В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Макеева Л.Д., студ. 4 курса
Руководитель: **Кузёмкина А.В.,** кандидат фарм. наук, доцент.
Воронежский государственный университет,
394036 , Воронеж, ул. Студенческая, д. 3, Российская Федерация

***E-mail*:** vladesky18.com@gmail.com

В условиях большого многообразия лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке с учетом большого числа производителей, торговых наименований, дозировок и фасовок, формирование аптечного ассортимента является важнейшей задачей руководителя. Это обуславливает необходимость изучения подходов по формированию ассортиментной матрицы фармацевтической организации розничной торговли и их использования для улучшения качества предоставляемых аптекой услуг.

Ключевые слова: *ассортимент, формирование ассортимента, ABC-XYZ анализ, системы управления ассортиментом, аптечная организация, фармацевтическая организация.*

Формирование ассортимента в аптечной организации – это одна из основных задач, которая стоит перед руководителем. Правильно сформированный ассортимент имеет положительное влияние на прибыль, развитие самой аптечной организации, формирование определённого круга постоянных потребителей и привлечение новых. Несмотря на государственное финансирование медицинских организаций и программы лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, около 80% лекарственных препаратов приобретается потребителями самостоятельно.

В соответствии с федеральным законом №61 «Об обращении лекарственных средств» аптеки имеют право приобретать и продавать 12 групп товаров аптечного ассортимента, основными среди которых являются:

1.Лекарственные препараты;

2. Медицинские изделия;

3. Биологически активные добавки;

4. Предметы и средства личной гигиены [1].

При подходе к формированию ассортиментной матрицы руководитель может учитывать многие факторы, влияющие на спрос.

Одним из таких факторов является выбор производителя лекарственного препарата. Так как в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) может выпускаться большое коли-

чество препаратов с различным торговым наименованием. На данный момент в Российской Федерации зарегистрировано около 20 тысяч лекарственных препаратов. Часть потребителей отдают предпочтение отечественным производителям, а другая часть – зарубежным. Другим, не менее важным, фактором является цена на лекарственный препарат. При проведении фармацевтического консультирования провизор или фармацевт обязан предложить потребителю на выбор препараты из разного ценового сегмента (в том числе и из нижнего) из числа тех, что имеются в наличии в данной аптечной организации. [2]. Так же важно учитывать сегмент потребителей. К этому фактору будет относиться расположение аптечной организации, в том числе наличие рядом различных медицинских организаций, платных клиник и центров, возраст основного круга потребителей, а в некоторых случаях и их финансовое благополучие.

В основе формирования ассортиментной матрицы аптечной организации лежит несколько подходов. Первый из них, наиболее классический, заключается в интеграции ABC- и XYZ- методов. В основе ABC-анализа лежит правило Парето, которое гласит: 20% ассортиментных позиций приносят 80% прибыли. ABC-анализ позволяет разделить большой ассортиментный объем товаров и услуг на группы, имеющие существенно разное влияние на общий результат.

Таким образом, метод ABC-анализа позволяет определить наиболее приоритетные позиции в ассортименте аптеки, выделить аутсайдеров процесса и показать, какая группа товаров и услуг являются базовым для ассортимента организации.

Пример интегрированного подхода к оценке товарооборота с помощью ABC-анализа и XYZ-анализа продемонстрирован в Таблице 1.

Таблица 1

МАТРИЧНАЯ ПРОЕКЦИЯ ИНТЕГРИРОВАННОГО ABC И XYZ-АНАЛИЗА ТОВАРООБОРОТА ПОСРЕДНИЧЕСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Критерии	X	Y	Z
A	AX (высокая значимость товара в ассортименте, высокая степень надежности прогноза вследствие стабильности продаж)	AY (высокая значимость товара в ассортименте, средняя степень надежности прогноза вследствие нестабильности продаж)	AZ (высокая значимость товара в ассортименте, низкая степень надежности прогноза вследствие случайного потребления)
B	BX (средняя значимость товара в ассортименте, высокая степень надежности прогноза вследствие стабильности продаж)	BY (средняя значимость товара в ассортименте, средняя степень надежности прогноза вследствие нестабильности продаж)	BZ (средняя значимость товара в ассортименте, низкая степень надежности прогноза вследствие случайного характера продаж)
C	CX (низкая значимость товара в ассортименте, высокая степень надежности прогноза вследствие стабильности продаж)	CY (низкая значимость товара в ассортименте, средняя степень надежности прогноза вследствие нестабильности продаж)	CZ (низкая значимость товара в ассортименте, низкая степень надежности прогноза вследствие случайного характера продаж)

В начале 2000-х данный метод хорошо себя зарекомендовал. Его внедрение в практику работы фармацевтических организаций обеспечивало эффективное управление товарным ассортиментом, что в свою очередь способствовало сокращению количества утраченных продаж, ускорению товарооборачиваемости, уменьшению излишков товаров, снижению риска их списания, минимизации суммарных затрат, связанных с запасами [3]. В настоящее время, эффективность применения данного метода существенно снизилась, ввиду того, что он способствует увеличению дефектуры по прибыльным товарам и неоправданному расширению ассортимента низколиквидными товарными позициями [4].

Альтернативным методом формирования ассортимента, адекватного потребностям потребителя, является метод, предложенный Л.А. Прокофьевой и И.А. Джупаровой. В основе данного методического подхода лежит последовательный анализ уже сформированного ассортимента по ряду показателей (рис. 1.)

Схема анализа и оценки результатов управления ассортиментом товаров аптечной организации

Рис. 1. Анализ результатов управления ассортиметном на основе разработанного методического подхода

Оценка соответствия ассортимента товаров структуре покупательского спроса в аптечной организации основана на системе действующих количественных и качественных показателей. В процессе оптимизации управленческие воздействия направляются на основные характеристики ассортимента – широту, глубину, гармоничность [5].

С нашей точки зрения, положительной стороной данной методики является безусловный охват большинства характеристик ассортимента. Однако, данный метод применим только для оценки качества управления уже существующим ассортиментом и не дает практического инструментария по формированию ассортимента, скажем, вновь открывающейся аптечной организации.

Анализ существующих на фармацевтическом рынке подходов показал, что они являются традиционными, однако в условиях трансформации розничного сегмента фармацевтического рынка, увеличения числа производителей лекарственных препаратов, существенного углубления ассортимента практическое их применение невозможно. Реальное формирование ассортимента и ассортиментной матрицы представляется возможным исключительно эмпирическим путем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 647н “Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения”

3. Крылова О.В., Рожнова С.А. Методологический подход на основе интеграции ABC- и XYZ-методов в ассортиментной политике фармацевтической организации. Вестник КАЗНМУ, 2015; 3: 251–255.

4. Лисовский П. Планирование ассортимента в розничной сети. Справочник экономиста, 2012; 7.

5. Прокофьева Л.А., Джупарова И.А. Разработка методики оценки управления ассортиментом лекарственных препаратов в аптеках. 14.00.00 медицинские и фармацевтические науки, 2014; 3.

SUMMARY

APPROACHES TO ASSORTMENT FORMATION IN PHARMACY ORGANIZATIONS

Makeeva L.D., 4th year student
Voronezh State University;
3, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russian Federation

In the context of a wide variety of medicines on the pharmaceutical market, taking into account a large number of manufacturers, trade names, dosages and packages, the formation of a pharmacy assortment is the most

important task of the manager. This makes it necessary to study approaches to the formation of an assortment matrix of a pharmaceutical retail organization and to use them to improve the quality of the services provided by the pharmacy.

Keywords: *assortment, assortment formation, ABC-XYZ analysis, assortment management systems, pharmacy organization, pharmaceutical organization.*

REFERENCES

1. Federal Law "On Circulation of Medicines" dated 12.04.2010 N 61-ФЗ

2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 647n of 31 August 2016 "On Approval of the Rules of Good Pharmacy Practice of Medicines for Medical Use"

3. Krylova O.V., Rozhnova S.A. Methodological approach based on integration of ABC- and XYZ-methods in assortment policy of pharmaceutical organization. KAZNMU bulletin, 2015; 3: 251–255.

4. Lisovsky P. Assortment planning in the retail network. Reference book by the economist, 2012; 7.

5. Prokofieva L.A., Djuparov I.A. Development of a methodology for evaluating the management of the range of medicines in pharmacies. 14.00.00 medical and pharmaceutical sciences, 2014; 3.

ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – РОЛЬ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ НАСЕЛЕНИЯ

Маньшев В.Л., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Дельвиг-Каменская Т.Ю.,** канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** mansheff.vova@yandex.ru

Рассмотрены перечни лекарственных препаратов, существующие в Российской Федерации, их нормативно-правовое регулирование, определена роль каждого из них в лекарственном обеспечении населения страны.

Ключевые слова: *перечни лекарственных препаратов, ЖНВЛП, высокозатратные нозологии, ВЗН, лекарственное обеспечение.*

Согласно статье 41 Конституции Российской Федерации любой гражданин нашей страны имеет право на бесплатную медицинскую помощь [1], а ее доступность и качество являются базовыми принципами Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2]. Поэтому неудивительно, что повышение качества оказания медицинской помощи и совершенствование системы лекарственного обеспечения считается приоритетным направлением здравоохранения России.

Так 13.02.2013г Приказом №66 Министерства здравоохранения утверждена Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года. Главными задачами стратегии является обеспечение рационального использования лекарственных препаратов, повышение их безопасности, качества и эффективности, совершенствование государственного регулирования цен, повышение квалификации медицинских и фармацевтических работников, а также совершенствование системы перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и порядка их формирования [4].

Ограничительные перечни лекарственных препаратов играют важную роль в лекарственном обеспечении населения, так как являются частью социально-экономической политики государства по обеспечению доступности лекарственных средств.

На сегодняшний день список перечней достаточно разнообразен, но в статье будут рассмотрены лишь некоторые, оказывающие наиболее существенное влияние на формирование государственной политики в области лекарственного обеспечения граждан РФ.

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее – перечень ЖНВЛП) – ежегодно утверждаемый Правительством Российской Федерации перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечивающих приоритетные потребности здравоохранения в целях профилактики и лечения заболеваний, в том числе преобладающих в структуре заболе-

ваемости в Российской Федерации [3]. Перечень ЖНВЛП содержит список лекарственных средств под международными непатентованными наименованиями (МНН) [5] и включает в себя практически все виды медицинской помощи, предоставляемой гражданам Российской Федерации в рамках программы государственных гарантий.

Перечень ЖНВЛП выполняет следующие функции: государственная регистрация предельных отпускных цен производителей и установление предельных размеров оптовых и розничных надбавок [3]; бесплатное лекарственное обеспечение граждан в условиях дневного и круглосуточного стационаров в рамках программы государственных гарантий (ПГГ) [2]; служит основой для разработки других перечней.

Немаловажным также является перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан или перечень обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП). В рамках перечня ОНЛП право на бесплатное лекарственное обеспечение за счет средств федерального бюджета имеют следующие категории граждан (федеральные льготники): инвалиды войны, участники Великой Отечественной войны, ветераны боевых действий, лица, награжденные знаком «Жителю блокадного Ленинграда», инвалиды I, II и III группы, дети-инвалиды, лица, подвергшиеся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС и др. [6]

Третий из рассматриваемых перечней лекарственных препаратов – перечень программы «14 нозологий». Первоначально данный перечень включал препараты для лечения 7 заболеваний: гемофилии, гипофизарного нанизма, рассеянного склероза, муковисцидоза, болезни Гоше, злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей (хронический миелолейкоз), после трансплантации органов или тканей [2].

Затем список пополнился еще 5 заболеваниями, такими как гемолитико-уремический синдром, юношеский артрит с системным началом, мукополисахаридоз I, II и VI типов [7]. С 1 января 2020 года вступил в силу закон, который расширил программу высокозатратных нозологий. В программу вошли еще два редких (орфанных) заболевания: апластическая анемия неуточненная, наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра) [8]. Согласно данной программе, больные с такими диагнозами имеют право на бесплатное лекарственное обеспечение в амбулаторных условиях, осуществляемое Министерством здравоохранения РФ за счет средств федерального бюджета.

На региональном уровне составляющей частью лекарственного обеспечения в рамках реализации территориальных ПГГ являются так называемые перечни региональной льготы, которые устанавливаются нормативно-правовыми актами субъекта РФ. Функции данных перечней – бесплатное (или с 50%-ной скидкой) лекарственное обеспечение льготных категорий граждан в амбулаторных условиях за счет средств региональных бюджетов [6].

Пятый перечень, о котором необходимо сказать, это так называемый минимальный ассортимент, который регулирует обязательный минимальный ассортимент лекарственных препаратов, реализуемых аптечными организациями и индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность [3]. Данный перечень разбит на два раздела: раздел I – для аптек (готовых лекарственных форм, производственных, производственных с правом изготовления асептических лекарственных препаратов); раздел II – для аптечных пунктов, аптечных киосков и индивидуальных предпринимателей, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность [9]. Отсутствие медикаментов, которые входят в данный перечень, является грубым нарушением лицензируемой деятельности. Согласно п. 4, ст. 14.1 КоАП РФ осуществление предпринимательской деятельности с грубым нарушением требований и условий, предусмотренных специальным разрешением (лицензией), влечет наложение административного штрафа на лиц, осуществляющих предпринимательскую деятельность без образования юридического лица, в размере от четырех тысяч до восьми тысяч рублей или административное приостановление деятельности на срок до девяноста суток; на должностных лиц – от пяти тысяч до десяти тысяч рублей; на юридических лиц – от ста тысяч до двухсот тысяч рублей или административное приостановление деятельности на срок до девяноста суток [10].

И последним в данном обзоре рассмотрим перечень лекарственных препаратов для лечения редких (орфанных) заболеваний. Редкие (орфанные) заболевания – заболевания с распространенностью не более 10 случаев на 100 тыс. человек [2]. Согласно законодательству, пациенты, страдающие заболеваниями из вышеназванного перечня, должны обеспечиваться бесплатными лекарственными препаратами, закупаемыми из средств регионального бюджета и при необходимости с помощью субвенций из федерального бюджета.

Выводы

Формирование перечней лекарственных препаратов для медицинского применения является важной задачей в рамках стратегии по созданию эффективной системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации. В долгосрочной перспективе создание данной системы приведет к повышению доступности лекарственных препаратов, улучшению демографических показателей, социальной стабильности в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 N 6-ФКЗ, от 30.12.2008 N 7-ФКЗ, от 05.02.2014 N 2-ФКЗ, от 21.07.2014 N 11-ФКЗ);

2. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция);

3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция);

4. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 N 66 (ред. от 10.09.2019) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации»;

5. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;

6. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями);

7. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 03.08.2018 N 299-ФЗ (последняя редакция);

8. Федеральный закон от 27.12.2019 N 452-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

9. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. N 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;

10. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 N 195-ФЗ (ред. от 18.02.2020).

SUMMARY

RESTRICTIVE LISTS OF MEDICINES –
ROLE IN THE PROVISION OF MEDICINES TO THE POPULATION

Manshev V.L., 1st year master program student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The lists of medicines that exist in the Russian Federation, their regulatory and legal regulation, and the role of each of them in the drug supply of the country's population are considered.

Keywords: *lists of medicines, vital and most essential drugs, high-cost nosology, drug provision.*

REFERENCES

1. The Constitution of the Russian Federation dated 12 Dec. 1993 by national vote (as amended by Russian Federation Law On amendments to the Constitution of the Russian Federation N 6-FKZ dated 30 Dec. 2008, N 2-FKZ dated 05 Feb.2014, N 11-FKZ dated 21 July 2014) (in Russian);

2. Federal Law “On the Basics of Protecting Citizens’ Health in the Russian Federation” dated November 21, 2011 N 323-federal constitutional law (latest revision) (in Russian);

3. Federal law N 61-FZ dated 12 Apr. 2010 “On circulation of medicinal products” (latest revision) (in Russian);

4. Order of the Ministry of health of the Russian Federation N 66 dated 13 Feb. 2013 (ed. of 10.09.2019) “On approval of the strategy of drug supply to the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and its implementation plan” (in Russian);

5. Regulation Of the Government of the Russian Federation N 871 dated 28 Aug. 2014 (ed. of 20.11.2018) “On approval of the Rules for forming lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines required for medical care” (in Russian);

6. Regulation of the Government of the Russian Federation N 890 dated 30 July 1994 “Concering the state support of development of the medical industry and improvement of providing the population and healthcare institutions with medicines and medical devices” (as subsequently amended) (in Russian);

7. Federal law N 299-FZ dated 03 Aug. 2018 “On amendments to the Federal law “Concering the basis of public health protection in the Russian Federation” (lastest revision) (in Russian);

8. Federal law N 452-FZ dated 27 Dec. 2019 “On amendments to the Federal law “On the basics of health protection of citizens in the Russian Federation” (in Russian);

9. Order of the Government of the Russian Federation N 2406-R dated 12 Oct. 2019 “Concerning approval of the list of vital and essential medicines for medical use for 2020, the list of medicines for medical use, including medicines for medical use prescribed by the decision of medical commissions of medical organizations, the list of medicines intended for providing persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary nanism, Gaucher’s disease, and also the minimum range of medicines necessary for medical care» (in Russian);

10. Russian Federation Administrative Offence Code 195-FZ 30 Dec. 2001 N (ed. of 18.02.2020) (in Russian).

ИССЛЕДОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Маркелова А.М., студ. 5 курса

Руководитель: **Овод А.И.**, докт. фарм. наук, проф.

Курский государственный медицинский университет,

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3, Российская Федерация

E-mail: aleksandramarkelowa@yandex.ru

В данном исследовании проанализирован ассортимент лекарственных препаратов (ЛП) для лечения атопического дерматита (АтД) у детей. Проведена структуризация ассортимента по АТС-классификации, производственному признаку, лекарственной форме и способу применения. По результатам анализа составлен макроконтур целевого сегмента российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов (ЛП) для лечения АтД.

Ключевые слова: *лекарственные препараты, лечение атопического дерматита у детей, маркетинговый анализ.*

В настоящее время пристальное внимание уделяется состоянию здоровья, особенно значимой возрастной группы от 0 до 18 лет. За последние 5 лет показатель общей заболеваемости детей 0-14 лет и подростков 15-17 вырос в 1,3 раза. Стоит отметить, что лидирующие позиции в структуре заболеваемости занимают патологии аллергического генеза. На долю атопического дерматита приходится 50-60% случаев [4].

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое, рецидивирующее, воспалительное заболевание кожи. Основными его проявлениями являются интенсивный зуд, воспаление и сухость кожи [3]. Совокупность данных симптомов способствует снижению качества жизни не только детей, страдающих АтД, но и их родителей.

На сегодняшний день основной задачей терапии является использование современных подходов к лечению данной патологии, основанных на выборе эффективной фармакотерапии из множества предложений ЛС, представленных на фармацевтическом рынке [2]. Целью исследования являлась оценка современного состояния российского рынка препаратов, используемых в лечении детского атопического дерматита.

Экспериментальная часть

В качестве информационной базы исследования использовались данные Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на январь 2020 г [1]. Основными методами исследования являлись систематический, логический и маркетинговый методы.

В ходе изучения ассортимента было выявлено, что на январь 2020 г общий ассортимент предложений ЛП для лечения АтД на рынке составил 322 торговых наименования (ТН), в виде 706 лекарственных форм (ЛФ), которые были систематизированы в девять основных групп АТС–классификации. Среди них согласно рейтингу: 1) D – препараты, применяемые в дерматологии – 51%; 2) J – противомикробные препараты системного действия – 9,8%; 3) R – дыхательная система – 15,7%; 4) A – пищеварительный тракт и обмен веществ – 9,8%; 5) H – гормональные препараты для системного использования – 5,9%; 6) N – нервная система – 5,9%; 7) V – прочие препараты – 2%; 8) L – противоопухолевые средства и иммуномодуляторы – 2%; 9) B – кровь и система кроветворения – 3,9%.

Структурный анализ исследуемого сегмента фармацевтического рынка по производственному признаку показал, что на долю зарубежных производителей приходится 45,3%. Отечественные производители незначительно превалируют в ассортименте и составляют 54,7%.

В ассортименте для лечения АтД по признаку состава действующих веществ есть как монокомпонентные, так и комбинированные ЛП, содержащие два, три компонента. Большинство из них представлены препаратами группы D. Все они являются комбинациями кортикостероидов с антибиотиками и другими средствами. В общей сложности на их долю приходится 10 ЛП (3,1%).

Следующим этапом исследования являлась характеристика ассортимента ЛП по видам лекарственных форм (ЛФ). Изучение ассортимента по данному признаку проводилось по двум классификациям, в основу которых положено в первом случае агрегатное состояние ЛП, а во втором – пути его введения.

Доминирующее количество ЛП (54,6%) выпускается в виде твердых лекарственных форм, среди которых преобладают таблетки – 65,4% и капсулы – 29,3 %. Остальные 5,3% приходится на драже, лиофилизаты, гранулы и порошки для приготовления растворов.

Мягкие ЛФ занимают вторую позицию с удельным весом 24,9% (177 ЛП). В виде этой формы в ассортименте представлены практически все кортикостероидные препараты, являющиеся «золотым стандартом» на всех этапах лечения АтД.

В структуре жидких ЛФ, находящихся на третьем месте по популярности (20,5%), на растворы приходится 85,6% (119 предложений). Доля остальных форм в этой группе (сироп, суспензия, концентрат для приготовления раствора, капли и эмульсия) составляет 14,4%. В газообразном виде (аэрозоль для наружного применения) на рынке имеется 4 предложения (0,6%) (рис. 1).

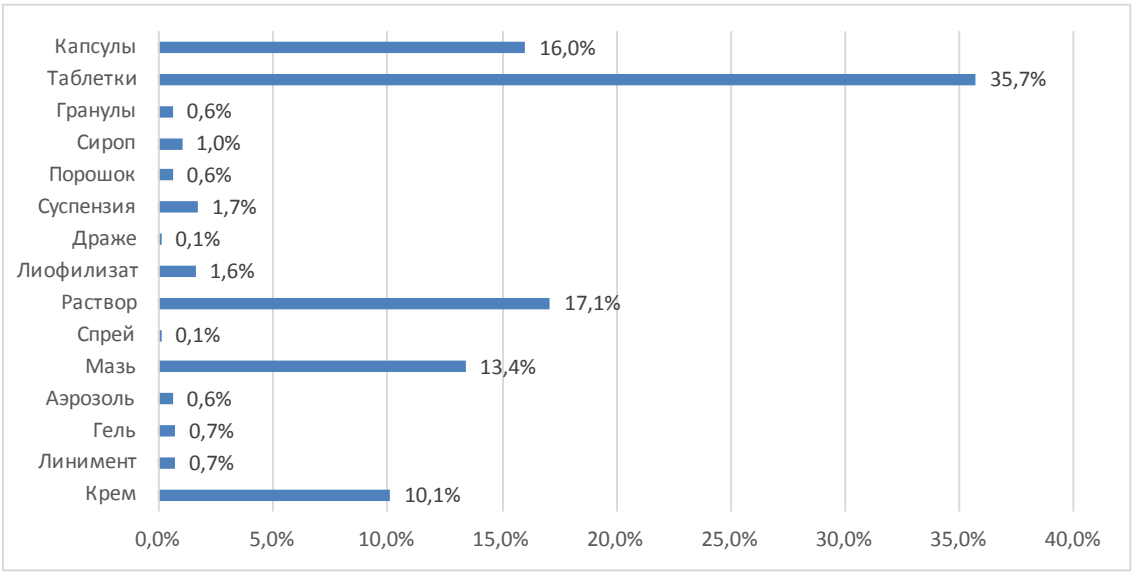


Рис. 1. Структура лекарственных форм для лечения АтД у детей

В классификации по способу введения рассматриваются два принципиальных типа ЛФ: парентеральные и энтеральные. Выявлено, что на парентеральные ЛФ приходится 47,4%, доля энтеральных ЛП составляет 52,6%.

По результатам этого анализа разработан макроконтур целевого сегмента российского фармацевтического рынка – ЛП для лечения, распространенного АтД, представленный на рисунке 2.

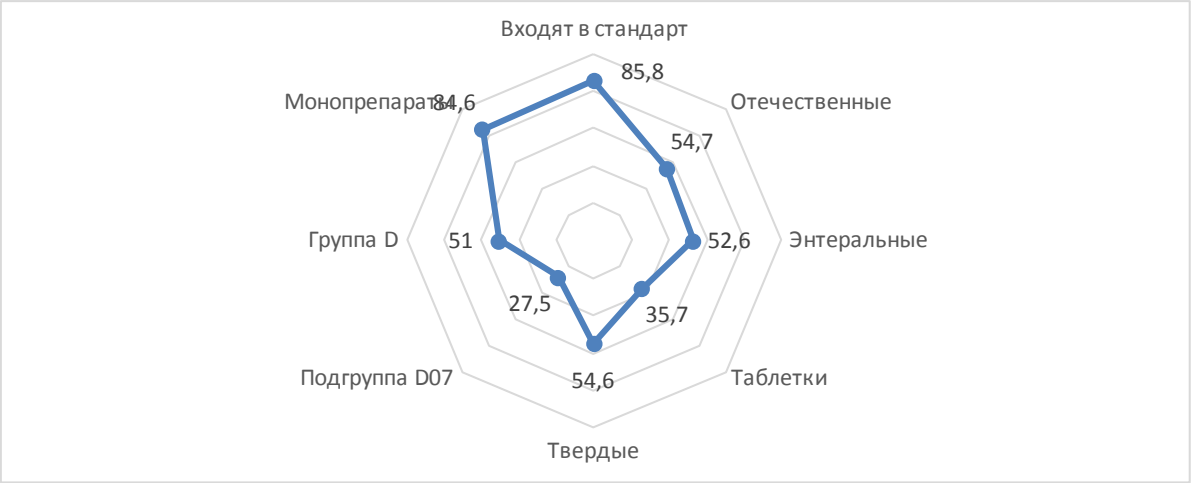


Рис. 2. Макроконтур целевого сегмента российского фармацевтического рынка – лекарственных препаратов для лечения АтД

Полученный макроконтур целевого сегмента рынка может быть использован для сравнительного анализа ассортимента локального рынка (мезаконтур) или отдельного аптечного, больничного учреждения, ассортимента ЛП фактической терапии (микроконтур), а также при формировании ассортимента для закупок ЛП и лекарственного бюджета специализированной медицинской организации.

Выводы

Таким образом, полученные результаты позволили показать насыщенность фармацевтического рынка препаратами для лечения АтД отечественных и зарубежных производителей в равном соотношении. Комплексное изучение ассортимента ЛП дает возможность получить качественную и количественную оценку номенклатуры для дальнейших исследований региональных и локальных фармацевтических рынков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств URL: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx (дата обращения: 20.01.2020).

2. Ерина И.А., Садретдинов Р.А. Эффективность комплексной терапии с использованием увлажняющих средств у детей с атопическим дерматитом. Вестник ВолгГМУ, 2018; 2 (66): 61-64. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-61-64.

3. Ларькова И.А., Ревякина В.А., Кравцова П.О. и др. Современные средства ухода за кожей в базисной терапии атопического дерматита у детей. Педиатрия, 2017; 1: 86-88.

4. Соколова Т.В., Давиденко М.С. Статистика распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом детей и подростков: за и против. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2019; 1: 80-88. DOI: 10.14427/jipai.2019.1.80.

SUMMARY

RESEARCH OF THE RANGE OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Markelova A.M. 5th year student
Kursk State Medical University;
3, Karl Marx Street, Kursk, 305041, Russian Federation

This study analyzed a range of drugs (LPs) for treating atopic dermatitis (ATD) in children. The assortment was structured according to the ATC classification, production characteristic, dosage form and method of use.

Based on the results of the analysis, a macro-contour of the target segment of the Russian pharmaceutical market of medicines (PM) for the treatment of AD is compiled.

***Keywords**: drugs, treatment of atopic dermatitis in children, marketing analysis.*

REFERENCES

1. State Register of Medicines URL: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx (Accessed 01.20.2020).

2. Erina I.A., Sadretdinov R.A. The effectiveness of complex therapy using moisturizers in children with atopic dermatitis. Bulletin of Volgograd State Medical University, 2018; 2 (66): 61-64. (in Russian). DOI: 10.19163 / 1994-9480-2018-2 (66) -61-64.

3. Larkova I.A., Revyakina V.A., Kravtsova P.O. et al. Modern skin care products in the basic therapy of atopic dermatitis in children. Pediatrics, 2017; 1: 86-88. (in Russian).

4. Sokolova T.V., Davidenko M.S. Statistics on the prevalence and incidence of atopic dermatitis in children and adolescents: pros and cons. Immunopathology, allergology, infectology, 2019; 1: 80-88. (in Russian). DOI: 10.14427 / jipai.2019.1.80.

ДИНАМИКА ДВИЖЕНИЯ ПЕРСОНАЛА В ДОЛЖНОСТИ ПРОВИЗОРА-АНАЛИТИКА В АПТЕЧНОЙ СЕТИ АО «ПЕТЕРБУРГСКИЕ АПТЕКИ»

Матяш А.А., студ. 5 курса, Хихлун М.Н., студ. 4 курса, Шубина М.Р., студ. 5 курса
Руководитель: **Стрелков С.В.,** старший преподаватель
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** matash19971002@mail.ru

Проведено исследование динамики движения персонала, занимающего должность провизора-аналитика в аптечной сети города Санкт-Петербурга АО «Петербургские аптеки», при различных подходах к адаптации персонала в период с 2010 по 2018 года, дана оценка эффективности модернизированной программы адаптации, разработанной в 2016 году.

***Ключевые слова**: аптечная организация, провизор-аналитик, фонд рабочего времени, интенсивность оборота кадров, программа адаптации.*

Квалификация специалистов, занятых в области оценки качества лекарственных средств, в значительной степени определяет государственную систему контроля качества и во все периоды ее развития была связана с профессиональным уровнем фармацевтических работников [1]. В отличие от промышленности провизор-аналитик является единственным лицом, отвечающим за качество лекарственных препаратов аптечного изготовления. Важное место в этом процессе занимает надлежащая подготовка провизора-аналитика, обеспечивающая его квалитативное поведение на рабочем месте. Нередко в практической фармации сталкиваются с ситуацией, когда молодой специалист, обладая обширными теоретическими знаниями не может сразу приступить к работе [2] по причине отсутствия в должном объеме практических навыков. Подобная ситуация требует от аптечной организации применения специальных подходов к непосредственному обучению на рабочем месте таких специалистов, а также разработки эффективной программы адаптации.

Экспериментальная часть

Исследование проводилось на базе аптечной сети АО «Петербургские аптеки» города Санкт-Петербурга. Были изучены различные подходы к адаптации специалистов в должности провизор-аналитик, существующие в организации в период с 2010 года по 2018 год и их эффективность (табл. 1).

Для анализа интенсивности оборота кадров были использованы следующие показатели: коэффициент оборота по приему, коэффициент оборота по увольнению, коэффициент общего оборота, коэффициент текучести, коэффициент восполнения, коэффициент постоянства кадров (табл. 2). На заключительном этапе изучения интенсивности движения персонала были определены скрытые потери рабочего времени по причине текучести кадров.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ АДАПТАЦИИ ПРОВИЗОРОВ-АНАЛИТИКОВ В АПТЕЧНОЙ СЕТИ АО «ПЕТЕРБУРГСКИЕ АПТЕКИ» С 2010 ГОДА ПО 2018 ГОД

Показатели эффективности адаптации	Методы адаптации								
	Технические учебы, самостоятельное введение в специальность			Наставничество (стажировка с опытным провизором-аналитиком)			«Наставничество + Программа адаптации»		
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Стоимость адаптации одного сотрудника	0	0	0	3000	3000	3000	3000	3000	3000
Количество сотрудников, проходивших адаптацию	7	18	18	6	9	13	7	5	6
Количество сотрудников, успешно прошедших испытательный срок	5	14	12	5	7	10	7	5	6
Количество сотрудников, уволившихся из компании в течение в первые 3 месяца работы в новой должности (сразу после испытательного срока)	2	4	6	1	2	3	0	0	0
Количество сотрудников, уволившихся из компании в течение первого года работы, после первых трех месяцев	3	6	4	4	3	4	1	0	0
Количество сотрудников, уволенных после прохождения испытательного срока (сразу после 3 месяцев работы после испытательного срока)	2	4	3	2	2	3	1	0	0

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕНСИВНОСТИ ОБОРОТА КАДРОВ В ДОЛЖНОСТИ ПРОВИЗОР-АНАЛИТИК ЗА ПЕРИОД 2010-2018 ГОДА В АПТЕЧНОЙ СЕТИ АО «ПЕТЕРБУРГСКИЕ АПТЕКИ»

№	Показатель	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год
1	Количество принятых работников за отчетный период, чел.	7	18	18	6	9	13	7	5	6
2	Среднесписочная численность работников за отчетный период, чел.	39	45	42	40	42	45	50	55	57
3	Количество уволенных работников за отчетный период, чел.	6	16	17	14	11	10	10	9	5
4	Численность уволившихся по собст-венному желанию, чел.	6	16	17	14	11	10	10	9	5
5	Численность уволенных за прогул и нарушение трудовой и производственной дисциплины, чел.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	Численность работников, проработавших в организации в течение всего года, чел.	33	29	25	26	31	35	40	46	52
7	Коэффициент оборота по приему	0,176	0,395	0,422	0,147	0,211	0,288	0,138	0,091	0,104
8	Коэффициент оборота по увольнению	0,151	0,351	0,399	0,344	0,259	0,222	0,198	0,163	0,087
9	Коэффициент общего оборота	0,328	0,746	0,822	0,492	0,470	0,510	0,336	0,254	0,191
10	Коэффициент текучести	7,96	8,96	21,14	15,98	18,81	18,85	11,99	13,6	6,96

№	Показатель	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год
11	**Коэффициент восполнения**	0,857	0,889	0,944	2,333	1,222	0,769	1,429	1,8	0,833
12	**Коэффициент постоянства кадров**	0,849	0,649	0,601	0,656	0,741	0,778	0,802	0,837	0,913
13	**Количество перемещений**	1	59	20	13	62	54	22	9	15

Период с 2010 г по 2011 г можно охарактеризовать, как время относительной стабильности кадрового состава рецептурно-производственного отдела, а также постоянным потоком молодых специалистов, отсутствием системы мотивации для рецептурно-производственного отдела (РПО). Максимальная текучесть выявлена на этапе стажировок и обучений.

Наибольшая текучесть персонала в аптечной сети наблюдалась в период с 2011 г. по 2014 г. после изменения системы мотивации компании, введения ежемесячных планов по РПО, разработки методических материалов и обучения сотрудников отделов готовых лекарственных форм по продажам продукции РПО, проведения активной работы с врачами, и как следствие, увеличение спроса и нагрузки на персонал.

С 2013 г. по 2015 г. в штате производственных отделов стали преобладать молодые специалисты, наблюдалось небольшое снижение текучести, а также появились дополнительные затраты на обучение сотрудника, по сравнению с предыдущим периодом.

В 2016 году произошли перемены в подготовке провизоров-аналитиков, взамен интернатуры была введена ординатура. Для того чтобы предотвратить «кадровый голод» в организации, была проведена стандартизация работы провизора-аналитика и создана на ее основе специализированная программа адаптации для аналитиков, которая позволила быстро освоиться на новом рабочем месте. После внедрения модернизированной программы адаптации для провизоров-аналитиков и наставничества в 2016 году увеличилось количество сотрудников, успешно прошедших период адаптации, сократилось количество работников, уволившихся или сменивших должность в первые 3 месяца работы и в первый год работы, затраты на обучение сотрудников остались прежними.

Выводы

1. Исследована динамика движения персонала в должности провизор-аналитик в аптечной сети АО «Петербургские аптеки».

2. Показана эффективность различных методов адаптации в первый год работы для провизоров-аналитиков. Установлено, что использование модернизированной программы адаптации в комплексе с наставничеством для новых сотрудников снизило количество увольнений в первый год работы, а, следовательно, уменьшило текучесть (коэффициент текучести = 6,9% на 2018 год) и потерю рабочего времени по ее причине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Угрюмова Т.А., Бреднева Н.Д., Контроль качества лекарственных средств и профессиональное обучение специалистов. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств, 2017; 2 (16): 26-35.

2. Сидуллина С.А. Совершенствование подготовки провизора-аналитика. Роль производственной практики. Теория и практика актуальных исследований, 2017; 16: 85-92.

SUMMARY

STAFF MOVEMENT DYNAMICS IN THE POSITION OF PHARMACIST- ANALYST IN A PHARMACY NETWORK JSC «PETERSBURG PHARMACIES»

Matyash A.A., 5th year student, Khikhlun M.N., 4th year student, Shubima M.R., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

For study this problem was made research of the dynamics of the movement of personnel holding the position of pharmacist-analyst in the pharmacy network of Petersburg Pharmacies from 2010 to 2018 to assess the effectiveness of the developed adaptation program for this group employees.

The study revealed that the developed adaptation program for a new group of employees was effective.

Keywords: *pharmacy organization, pharmacist-analyst, staff movement, working time fund, adaptation programme.*

REFERENCES

1. Ugryumova T.A., Bredneva N.D., Kontrol' kachestva lekarstvennyh sredstv i professional'noe obuchenie specialistov. Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv, 2017; 2 (16): 26-35. (in Russian).

2. Sidullina S.A. Sovershenstvovanie podgotovki provizora-analitika. Rol' proizvodstvennoj praktiki. Teoriya i praktika aktual'nyh issledovanij, 2017; 16: 85-92. (in Russian).

ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА КОЖУ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР)

Мейрханова А.М., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Жакипбеков К.С.**, доктор PhD
Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова
A05H2A6, Алматы, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан

E-mail: mam1720@mail.ru

Проведен анализ состояния атмосферного воздуха города Алматы. И были выявлены основные кожные проблемы, возникающие вследствие загрязнения воздушного бассейна.

Ключевые слова: *кожа, атмосферное загрязнение, источники выбросов, вредные ващества, заболеваний кожи.*

Актуальность проблемы местной косметологии и дерматологии связана с увеличением потребности населения в качественной медицинской помощи. Внешний вид человека играет важную роль в его жизни. Здоровый человек имеет здоровую и ухаживающую кожу-результат здорового образа жизни, правильного питания и тщательного ухода. За последнее десятилетие по разным причинам во всем мире наблюдается тенденция, направленная на рост заболеваемости кожи, волос и ногтей. Здоровье человека непосредственно зависит от состояния окружающей среды. Микроклимат мегаполиса довольно сложный. Взрослый человек, живущий в городе, болеет гораздо чаще, чем сельский житель.

Мы все знаем, что с каждым годом ухудшается экологическая ситуация в мире, особенно в городах. Эти проблемы встречаются и в большинстве населения Казахстана. Особенно в городах с высоким уровнем атмосферного загрязнения. В числе первых таких городов расположен город Алматы. Основной экологической проблемой города Алматы является загрязнение воздушного бассейна. Качество воздуха Алматы в I квартале 2018 года характеризовалось высоким уровнем загрязнения по показателю «индекс загрязнения атмосферы». По данным РГП «Казгидромет», в I квартале 2018 года среднесуточная концентрация загрязнения составила: диоксид азота – 1,9 ПДК, диоксид серы – 1,3 ПДК [1].

Экологи разделены на три основные группы источников загрязнения атмосферы:

1. Промышленные предприятия (крупные загрязняющие предприятия, такие как ТЭЦ-1 АО» АлЭС«, ТЭЦ-2 АО» АлЭС«, ТОО» КазФерроСталь«, ТОО» МО-1«, ТОО» AlMetProm«, ТОО» Aviator Almaty«, ТОО» Алтын-Башак ЛТД « и другие);

2. Автомобильный транспорт. В городе зарегистрировано более 550 тысяч автомобилей, а в целом, с учетом других городов и транзитного транспорта эксплуатируется 700 тысяч единиц автотранспорта;

3. Частный сектор, отапливаемый газом, а также углем, мазутом и другими видами топлива [2].

Эти экологические проблемы негативно влияют на здоровье человека [3]. Удары вредные веществ: пыль, дым, выхлопные газы, в первую очередь принимают органы верхних дыхательных путей и кожа. Функция последнего значительно снижается, что приводит к многочисленным проблемам.

Некоторые компоненты воздуха могут вызывать сильный дискомфорт, проявляющиеся в виде аллергических реакции сыпей, ожогов, зуда. Если неприятные ощущения появляются часто, то это значительно ухудшает качество жизни. Кроме того, кожные заболевания аллергического характера могут иметь тяжелую и сложную или хроническую форму [4].

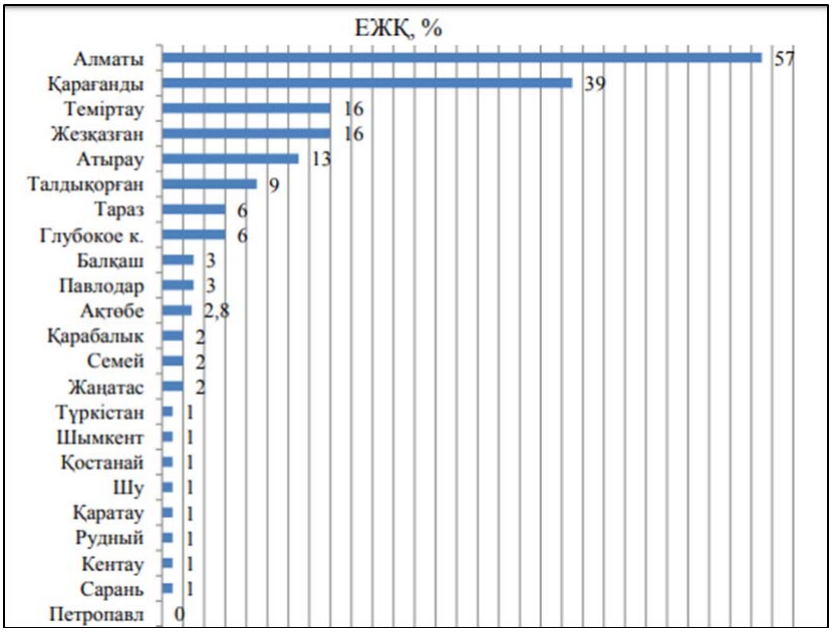


Рис. Уровень загрязнения населенных пунктов РК по показателям декабрь 2019 года (максимальная повторяемость)

Пыль быстро сидит на коже, загрязняет кожу, заделывает кожные отверстия. В результате возникает угревая сыпь. Выхлопные газы проникают через кожу, разрушают клетки эпидермиса и молекулы эластина и коллагена и активируют активность свободных радикалов. В результате снижается эластичность кожи, обезвоживается, изменяется цвет, активируется процесс старения. Особенно открытая поверхность кожи лица и рук.

Не секрет, что плохая экологическая ситуация вызывает в организме человека различные патологии. К наиболее распространенным проблемам, вызванным негативным воздействием окружающей среды, можно отнести следующее:

– появление ранних морщин;
– сухость и слабость кожи;
– загрязнение и покраснение кожи;
– аллергические реакции [5].

Урбанизация населения, рост техногенной нагрузки, внедрение многих химических синтетических материалов создают условия для роста аллергической патологии на коже. Согласно литературным данным, значительную часть в структуре профессиональных заболеваний кожи составляют дерматозы, вызываемые воздействием химических факторов в различных отраслях промышленности.

В настоящее время у около 85% людей наблюдаются воспалительные процессы на коже лица, и это носит разный характер. Воспалительные процессы часто встречаются у больных в возрасте от 12 до 25 лет около 80 %, а у лиц старше 25 лет 30-40%. Это оказывает существенное влияние на психо-эмоциональное состояние человека, формирование собственного статуса в обществе и социальную адаптацию. Во избежание этих проблем, для профилактики в настоящее время используется множество косметических средств. Одним из тенденций развития отечественного фармацевтического рынка является доля парафармацевтической продукции в ассортименте аптек от 40 до 60%, из них от 12 до 43% составляют косметические средства лечебного назначения. В этой связи актуальность данной проблемы определяет необходимость разработки новых эффективных средств и режимов лечения [6].

Вывод

Результаты проведенного анализа позволяют сделать выводы о том, что в настоящее время очень высоки риски влияния атмосферного загрязнения для здоровья населения города Алматы. Об этом свидетельствуют прогрессирующие эффекты, неблагоприятные для здоровья, коррелирующими с выбросами стационарных источников промышленных предприятий и автомобильного транспорта. В связи с этим необходимо разрабатывать комплекс мероприятий, направленных на снижение выбросов вредных веществ в атмосферу и необходимо обеспечить размещение воздушного фильтра на автомобилях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубовая М. Экологи-общественники назвали причины ухудшения качества воздуха в Алматы // inform БЮРО – 2018. / Режим доступа: https://informburo.kz/novosti/ekologi-obshchestvenniki-nazvali-prichiny-uhudsheniya-kachestva-vozduha-v-almaty.html

2. Экологические проблемы Алматы / Режим доступа: https://baribar.kz/student/22643/ekologicheskie-problemy-almaty/ [Дата обращения – 05.10.2019].

3. Ргп «казгидромет» министерство экологии, геологии и природных ресурсов Республики Казахстан / Режим доступа: https://kazhydromet.kz/kk/bulleten/okrsreda?year=2019 [Дата обращения – 20.02.20].

4. Влияние окружающей среды на состояние кожи. / Режим доступа: https://blog-stilista.com/vliyanie-okruzhayushhej-sredy-na-sostoyanie-kozhi.htmlт [Дата обращения – 05.10.2019].

5. Ядовитый воздух тихо убивает алматинцев: кому выгодно скрывать страшную правду / Режим доступа: https://www.caravan.kz/gazeta/yadovityjj-vozdukh-tikho-ubivaet-almatincev-komu-vygodno-skryvat-strashnuyu-pravdu-394096/ [Дата обращения – 11.10.2019].

6. Язкова А.С. Кожа человека – важный орган // Молодежный научный форум: Естественные и медицинские науки: Материалы XIII студенческой международной заочной научно-практической конференции. – Москва: Изд. «МЦНО», 2014; 6(13): 28–32. / Режим доступа: http://www.nauchforum.ru/archive/MNF_nature/6(13).pdf (дата обращения 13.11.2018).

SUMMARY

EFFECT OF AIR POLLUTION ON HUMAN SKIN

Meirkhanova A. M., graduate student of 1 year of study
Head: Zhakipbekov K. S., PhD
Kazakh national Medical University named after S. D. Asfendiyarov
94, Tole bi St., St. Almaty, A05H2A6 Republic of Kazakhstan

The analysis of the state of atmospheric air in the city of Almaty was carried out. And the main skin problems that arise as a result of air pollution were identified.

Keywords: *skin, atmospheric pollution, sources of emissions, harmful substances, skin diseases.*

REFERENCES

1. Dubovaya M. Environmental activists named the reasons for the deterioration of air quality in Almaty. Available at: https://informburo.kz/novosti/ekologi-obshchestvenniki-nazvali-prichiny-uhudsheniya-kachestva-vozduha-v-almaty.html [Accessed 05 October, 2019].

2. Environmental problems of Almaty. Available at: https://baribar.kz/student/22643/ekologicheskie-problemy-almaty/ [Accessed 05 October, 2019].

3. RSE “Kazgidromet” Ministry of ecology, Geology and natural resources of the Republic of Kazakhstan. Available at: https://kazhydromet.kz/kk/bulleten/okrsreda?year=2019 [Accessed 02 February, 2020].

4. Influence of the environment on the skin condition. Available at: https://blog-stilista.com/vliyanie-okruzhayushhej-sredy-na-sostoyanie-kozhi.htmlт [Accessed 05 October, 2019].

5. Poisonous air quietly kills Almaty residents: who benefits from hiding the terrible truth. Available on: https://www.caravan.kz/gazeta/yadovityjj-vozdukh-tikho-ubivaet-almatincev-komu-vygodno-skryvat-strashnuyu-pravdu-394096/ [Accessed 11 October, 2019].

6. Yazkova A. S. human Skin – an important organ. Youth scientific forum: Natural and medical Sciences: Materials of the XIII student international correspondence scientific and practical conference. – Moscow: Ed. ICNO, 2014; 6(13): 28-32. Available at: http://www.nauchforum.ru/archive/MNF_nature/6 (13).pdf [Accessed 13 November, 2018].

МАРКЕТИНГОВАЯ ОЦЕНКА ПОТРЕБИТЕЛЬСКОЙ ЛОЯЛЬНОСТИ К АПТЕЧНЫМ ОРГАНИЗАЦИЯМ

Митягина А.С., студ. 5 курса
Руководитель: **Басакина И.И.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** anastasija.mitjagina@pharminnotech.com

Проведен анализ факторов, влияющих на формирование потребительской лояльности к аптечным организациям. Установлено, что на современном этапе требуется совершенствование форм организации работы с посетителями, т.к. большинство существующих программ лояльности направлены в сторону интересов организации, что не всегда совпадает с интересами клиента.

Ключевые слова: *маркетинг, аптечная организация, потребительская лояльность.*

На сегодняшний день фармацевтический рынок отличается высокой степенью конкуренции, что заставляет аптечные организации постоянно совершенствоваться и разрабатывать новые формы организации работы с посетителями. Последнее, в свою очередь, позволяет улучшить не только экономические показатели, т.к. доказано, что качественно высокий уровень обслуживания потребителей способствует увеличению прибыли аптечной организации до 80%, но и, что более важно, качественно удовлетворить потребность клиента [1]. Особую актуальность приобретает маркетинг отношений, основанный на развитии и поддержании долгосрочных связей с клиентами и формировании их лояльности [2]. Обращает на себя внимание тот факт, что сегодня вектор большинства программ лояльности смещен в сторону интересов организации, предлагая посетителям материальные привилегии, которые представляют собой классические скидки. Однако клиенты, которые приобретают товар только из-за низкой цены, покидают организацию, как только возникает более выгодное предложение. Мировой опыт действующих инновационных программ лояльности доказывает, что единственный способ завоевать продолжительную лояльность – построить отношения, основанные на эмоциях и доверии, предложить уникальные привилегии в рамках программы формирования потребительской лояльности [3]. Таким образом, лояльность – это не тактика, а стратегия, которая заключается не в получении прибыли, а в создании ценности, что особенно важно, учитывая специфику товаров аптечного ассортимента, которые являются товарами особого спроса, и неверный выбор может навредить здоровью, не остановить развитие заболевания, а в некоторых случаях – и нанести потерю финансовому состоянию клиента. Принимая во внимание, что потребительская лояльность – это относительная величина, лояльность следует рассматривать относительно того, как покупатель воспринимал аптечную организацию вчера и как воспринимает сегодня.

Учитывая вышеизложенное, целесообразным является анализ ключевых факторов, влияющих на формирование лояльности покупателей к аптечным организациям, с последующей оценкой значимости и выделением наиболее приоритетных факторов на современном этапе, что и составило цель исследования.

Экспериментальная часть

С целью исследования потребительских предпочтений и последующего формирования наиболее перспективной модели лояльности к аптечным организациям была собрана первичная информация методом анкетирования. Объем выборки составил 322 человека. В анкетировании принимали участие респонденты в возрасте от 18 до 83 лет, преимущественно женщины. Согласно результатам исследования наибольшее число опрошенных имеют социальный статус учащихся, рабочих или служащих, сфера деятельности которых лежит в области здравоохранения, образования и науки, сервиса и оказания услуг, административно-управленческой и предпринимательской деятельности, имеющих уровень дохода, в среднем, от 25000 до 40000 руб.

Большинство респондентов указали, что посещают аптеку примерно раз в месяц (38,5%), при этом 62,4% опрошенных отдают предпочтение конкретным аптечным сетям. По результатам анкетирования было установлено, что наиболее значимым критерием выбора аптеки остаются ценовая политика (75,8%), что обусловлено низким уровнем дохода большинства респондентов, и месторасположение аптечной организации (75,8%), которое оказывает определяющее влияние на принятие решения о покупке. Однако, учитывая тенденцию локализации нескольких конкурирующих аптечных организаций в одной территори-

альной точке, следует обратить внимание, что высокий процент занимают такие факторы как ассортиментная политика и качество обслуживания (36,3 и 23,9 % соответственно). При этом полученные результаты показали, что современный потребитель достаточно активно приобретает в аптеке средства личной гигиены (36,6%), косметическую продукцию (32,3%), средства ухода за ротовой полостью и БАДы (27,3%), что подчеркивает актуальность расширения ассортимента парафармацевтических товаров в аптеке, с целью привлечения и максимального удовлетворения потребностей клиента. Следует также обратить внимание, что высокую степень привлекательности для клиента аптечной организации имеют система бонусов и скидок, этические составляющие (качество обслуживания, забота о клиенте, предусмотрительность), ассортиментная политика, бренд аптечной сети (фирменный стиль, имидж репутация), эстетические составляющие (оформление торгового зала, дизайн аптеки), наличие дополнительных услуг и эмоциональные составляющие (неожиданные подарки, лотереи).

При формировании лояльности потребителей высокую значимость имеют необходимые качества и навыки персонала аптечной организации. По результатам исследования установлено, что большинству респондентов на первом месте важны профессиональные знания; за ними следуют оперативность, коммуникабельность, опрятный внешний вид, эмпатия. Однако проведенные исследования показали, что на сегодняшний день аптечные организации не уделяют должного внимания вышеуказанным факторам. Установлено, что практически половина опрошенных сталкивались с ненадлежащим обслуживанием, таким как навязывание дополнительных (68,9%) или более дорогостоящих товаров (2,0%), низкая скорость обслуживания (60,9%), недостаточность фармацевтического консультирования или информирования (53%) и грубость (47,7%). Последнее, в свою очередь, является не только недопустимым, учитывая социальную значимость аптечных организаций, но и является существенным барьером в формировании потребительской лояльности.

На сегодняшний день одной из приоритетных задач для аптечных организаций является развитие сайтов и сотрудничество с другими интернет-платформами. Так результаты исследования показали, что 65,2% респондентов пользуются сайтами аптечных сетей с целью формирования интернет-заказов, получения информации об ассортименте, ценах и актуальных акциях. Также данные опроса подтверждают, что не так давно получившие популярность интернет-сервисы по заказу аптечных товаров, становятся все более востребованными по причине менее высоких цен, а также с целью экономии личного времени.

Учитывая, что в последние годы неоднократно поднимался вопрос на законодательном уровне о разрешении продажи безрецептурных лекарственных препаратов нефармацевтическими организациями, вызвавший многочисленные дискуссии, интересно было выяснить отношения потребителей к затрагиваемой теме. 67,7% потребителей отметили, что не стали бы приобретать лекарственные препараты не в аптеке, так как не доверяют условиям их хранения (61,9%), качеству (53,2%), а также из-за отсутствия возможности получить консультацию (51,4%). Последнее, в свою очередь, подчеркивает, что снятый с обсуждения законопроект и его предложения не являются востребованными среди потребителей.

Вывод

Таким образом, анализ полученных данных позволяет оценить текущее состояние факторов, оказывающих влияние на формирование лояльности посетителей аптечных организаций, что в последующем позволит максимально удовлетворить потребности клиентов, повысив при этом конкурентоспособность аптечной организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусянин В.Е., Махмутов Я.И., Сковронская Я.В., Цыбульский А.В. Сравнительная характеристика аптечного рынка в России и за рубежом [Текст] // Проблемы и перспективы экономики и управления: материалы VI Междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, декабрь 2017 г.). – СПб.: Свое издательство, 2017. – С. 44-47. – URL https://moluch.ru/conf/econ/archive/263/13432/ (дата обращения: 22.12.2019).

2. Буркова Ю.А., Домарева Е.В. Детерминанты лояльности потребителей торговых розничных сетей // Современные научные исследования и инновации. 2016. № 1 [Электронный ресурс]. URL: http://web.snauka.ru/issues/2016/01/62476 (дата обращения: 25.03.2019).

3. В. Филатов, А. Коваленко. Инновационные программы лояльности клиентов: новая маркетинговая стратегия // Вестник Института экономики Российской академии наук. – 2012. – № 3. – С. 80-81.

SUMMARY

MARKETING ASSESSMENT OF CONSUMER LOYALTY TO PHARMACY ORGANIZATIONS

Mitiagina A.S., 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;

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

The analysis of factors affecting the formation of consumer loyalty to pharmacy organizations. It has been established that at the present stage, improvement of the forms of organization of work with visitors is required, because most of the existing loyalty programs are directed towards the interests of the organization, which does not always coincide with the interests of the client.

Keywords: *marketing, pharmacy organization, consumer loyalty*.

REFERENCES

1. Brusjanin V.E., Mahmutov Ja.I., Skovronskaja Ja.V., Cybul'skij A.V. Sravnitel'naja harakteristika aptechnogo rynka v Rossii i za rubezhom [Tekst] // Problemy i perspektivy jekonomiki i upravlenija: materialy VI Mezhdunar. nauch. konf. (g. Sankt-Peterburg, dekabr' 2017 g.). – SPb.: Svoe izdatel'stvo, 2017. – S. 44-47. – URL https://moluch.ru/conf/econ/archive/263/13432/ (data obrashhenija: 22.12.2019) (in Russian).

2. Burkova Ju.A., Domareva E.V. Determinanty lojal'nosti potrebitelej torgovyh roznichnyh setej // Sovremennye nauchnye issledovanija i innovacii. 2016. № 1 [Jelektronnyj resurs]. URL: http://web.snauka.ru/issues/2016/01/62476 (data obrashhenija: 25.03.2019) (in Russian).

3. V. Filatov, A. Kovalenko. Innovacionnye programmy lojal'nosti klientov: novaja marketingovaja strategija // Vestnik Instituta jekonomiki Rossijskoj akademii nauk. – 2012. – № 3. – S. 80-81 (in Russian).

ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ О ТОВАРАХ В АПТЕКЕ – СОСТАВЛЯЮЩАЯ ТРУДОЗАТРАТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ АПТЕК РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Михайлова Н.И., ст. преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК

Руководитель: **Хуткина Г.А.,** к.фарм.н., доцент

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Республика Беларусь

***E-mail*:** n_mihaylova91@mail.ru

Проанализирована длительность предоставления посетителям аптек информации о применении лекарственных средств и использовании медицинских изделий, товаров аптечного ассортимента. Определены факторы, влияющие на продолжительность консультирования в аптеке.

Ключевые слова: *информирование, посетитель, аптека, консультирование, длительность, обслуживание.*

Законодательством Республики Беларусь предусмотрено право гражданина на получение от фармацевтического работника информации о медицинском применении лекарственных средств (ЛС) и использовании медицинских изделий (МИ), товаров аптечного ассортимента (ТАА) [1]. Развитие концепции ответственного самолечения обуславливает необходимость совершенствования данного вида деятельности, для чего разрабатываются протоколы фармацевтического консультирования. Однако отмечается, что в ряде случаев консультирование осуществляется не в полном объеме [2]. Как правило, при проектировании трудозатрат фармацевтических работников не учитывается предоставление посетителям информации о ЛС, МИ, ТАА без последующего совершения покупки (о наличии товара в аптеке, способе применения, режиме дозирования ЛС и т.д.), тогда как эта процедура обслуживания занимает значительную долю рабочего времени специалиста.

Цель исследования – оценка доли рабочего времени, затрачиваемого на консультирование посетителей аптек, в том числе не совершающих покупку товаров, а также выявление факторов, влияющих на продолжительность консультирования в аптеке.

Экспериментальная часть

Исследование проводили на базе 52 аптек различных категорий и регионов Республики Беларусь методом хронометражных наблюдений. Было зафиксировано обслуживание 1765 посетителей аптек в разрезе выполнения отдельных операций. Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи программы Statistica 10 с использованием непараметрических методов анализа (критерий Краскела-Уоллиса).

Предоставление информации посетителю относительно реализуемых товаров может осуществляться в момент обращения посетителя к фармацевтическому работнику (10,2% продолжительности наблюдения процедуры обслуживания), и в ходе выполнения процедуры обслуживания в виде отдельной операции «Предоставление информации о применении товаров» (9,2% соответственно).

В то время, как все процедуры обслуживания начинались с обращения посетителя к провизору, непосредственно предоставление информации о применении товаров осуществлялось лишь 32,8% посетителей аптек. Характеристики операций, в ходе которых осуществляется предоставление информации посетителям аптек, представлены в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ОПЕРАЦИЙ, В ХОДЕ КОТОРЫХ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ ПОСЕТИТЕЛЯМ АПТЕК (В СЕКУНДАХ)

Операции предоставления информации в процессе обслуживания посетителей аптек	Средняя доля (в %) от длительности обслуживания посетителя	Среднее значение ± стандартное отклонение	Мин. значение	Макс. значение	Медиана	Интерквартильный размах
Обращение посетителя к фармацевтическому работнику	17,7%	34,7±46,5	0,6	385,6	19,5	6,5 – 46,2
Предоставление информации о применении товаров	22,4%	12,7±17,2	0,8	212,9	7,6	4,1 –14,9
Общая длительность информирования посетителя аптеки	25,1%	24,2±36,9	1,0	422,3	11,2	5,3 – 26,2

Предоставление информации посетителям, не совершающим покупку товаров в аптеке, составило в среднем 25,6±38,8 с (58,0% общей длительности обслуживания) и было более длительным ($H = 6,9$, $p = 0,0083$) в сравнении с обслуживанием покупателей, приобретающими ЛС, МИ, ТАА.

Определили, что статистически значимо длительность информирования посетителя аптеки различалась в зависимости от дня недели ($H = 46,6$, $p = 0,0001$). Наибольшее значение она имела в пятницу. В зависимости от времени суток наибольшую длительность информирования имели процедуры обслуживания, осуществляемые в 11 часов и 18-19 часов ($H = 23,2$, $p = 0,0163$). Кроме этого, различалась она в зависимости от дня месяца (наибольшее значение – 3, 14, 21 и 25 числа, что соответствует датам выплат пенсий и заработных плат ($H = 116,1$, $p = 0,0001$)). В зависимости от сезона года длительность информирования посетителей о товарах в аптеке не различалась ($H = 1,71$, $p = 0,4243$).

Различалась длительность предоставления информации посетителям в аптеке в зависимости от занимаемой фармацевтическим работником должности ($H = 14,5$, $p = 0,0007$) и его примерного возраста ($H = 15,3$, $p = 0,0005$). Больше времени выполнению данной операции уделяли фармацевты в сравнении с провизорами, и работники среднего возраста.

Длительность информирования посетителей различалась в зависимости от региона ($H = 47,8$, $p = 0,0001$). Больше времени ей уделяли фармацевтические работники Гродненской области, г. Минска, Минской области.

Более длительным было информирование посетителей о применении или использовании ЛС, МИ, ТАА в зависимости от категории аптеки. Наибольшую длительность оно имело в аптеках первой и второй категории ($H = 35,1$, $p = 0,0001$).

Сложность процедуры обслуживания также влияла на длительность информирования посетителей, с увеличением количества операций ($H = 217,5$, $p = 0,0001$), реализуемых товаров ($H = 103,1$, $p = 0,0001$), видов обслуживания ($H = 35,4$, $p = 0,0001$) его длительность увеличивалась. Определено, что статистически значимо более длительным было информирование пожилых посетителей в отличие от другого кон-

тингента посетителей аптек (H = 31,3, p = 0,0001). Месторасположение аптеки не влияло на длительность предоставления посетителям информации (H = 1,82, p = 0,7677).

Информирование покупателей, приобретающих товары на льготных условиях или бесплатно было более длительным в сравнении с реализацией товаров за полную стоимость (H = 32,9, p = 0,0001). Также длительнее было консультирование посетителей, приобретающих ЛС по рецепту врача, в отличие от безрецептурного отпуска (H = 45,9, p = 0,0001).

Различалась длительность предоставления информации посетителям в зависимости от осуществляемой процедуры обслуживания (H = 103,9, p = 0,0001). Наибольшее значение она имела при выполнении фармацевтическим работником следующих процедур: реализация ЛС аптечного изготовления по рецепту врача формы 1 и приобретение ЛС без рецепта врача; реализация ЛС без рецепта врача, по рецепту врача, выписанному на бланке формы 1 и реализация МИ; реализация ЛС без рецепта врача и по рецепту врача, выписанному на бланке формы 1; реализация ЛС по аптечного изготовления рецепту врача формы 1; реализация ЛС без рецепта врача, по рецепту врача, выписанному на бланке формы 1 и на бланке льготного рецепта врача.

Выводы

Предоставление посетителям аптек информации о применении ЛС и использовании МИ и ТАА осуществляется на этапе обращения посетителя к провизору и в ходе непосредственного обслуживания, и в среднем составляет 25,1% от длительности обслуживания одного посетителя.

На информирование покупателей влияет комплекс факторов (день недели, день месяца, время суток, должность и примерный возраст фармацевтического работника, категория аптеки, контингент посетителей, процедура обслуживания посетителя и ее сложность (количество видов обслуживания, приобретаемых товаров, выполняемых операций). Установили, что фармацевтические работники Гродненской области, г. Минска и Минской области уделяют информированию посетителей больше времени. Более длительным является информирование посетителей, не совершающих покупку товара. В отличие от безрецептурного отпуска, реализация ЛС по рецепту врача требует от фармацевтического работника больше времени на информирование посетителей (особенно при льготном отпуске ЛС).

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении надлежащей аптечной практики: пост. Мин. здравоохр. Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120, в ред пост. Мин. Здравоохр. Респ. Беларусь от 04.02.2016 №9

2. Янушевская, А. В.. Ищенко И. Д., Годовальников Г. В. Разработка алгоритма фармацевтического консультирования пациентов при реализации безрецептурных лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы; БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. Трудов; Минск : БГМУ, 2019; 9: 383-389.

SUMMARY

PROVISION THE INFORMATION ABOUT GOODS IN THE PHARMACY – COMPONENT OF THE PHARMACEUTICAL WORKERS LABOR OF THE PHARMACY OF THE REPUBLIC OF BELARUS

Mikhailava N. I., senior lecturer
Vitebsk State Order of Peoples Friendship Medical University
27, Frunze st., Vitebsk, Republic of Belarus, 210009

The duration of the provision information about medicines, medical products and goods of pharmaceutical assortment to pharmacy visitors was analyzed. The factors affecting the duration of counseling in a pharmacy was identified.

Keywords**:** *informing, visitor, pharmacy, counseling, duration, service.*

REFERENCES

1. Ob utverzhdenii nadlezhashhej aptechnoj praktiki: post. Min. zdravoohr. Respubliki Belarus' ot 27.12.2006 g. № 120, v red post. Min. Zdravoohr. Resp. Belarus' ot 04.02.2016 №9 (in Russian).

2. Janushevskaja, A. V., Ishhenko, I. D., Godoval'nikov, G. V. Razrabotka algoritma farmacevticheskogo konsul'tirovanija pacientov pri realizacii bezrecepturnyh lekarstvennyh sredstv dlja lechenija allergicheskoj

krapivnicy; BGMU v avangarde medicinskoj nauki i praktiki: recenzir. sb. nauch. Trudov; Minsk : BGMU, 2019; 9: 383-389. (in Russian).

ОЦЕНКА АССОРТИМЕНТА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ (НА ПРИМЕРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА)

Мотяж Н.Д., студ. 5 курса, Ковалева К.А., ассистент каф.
Руководитель: **Немятых О.Д**., докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** xenia.zagvozdina@pharminnotech.com

В рамках настоящего исследования проведен сравнительный анализ ассортимента инновационных препаратов для терапии пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями в рамках международных непатентованных и группировочных наименований алирокумаб, эволокумаб, валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин, эзетимиб и эплеренон. Установлено, что на российском фармацевтическом рынке зарегистрировано по 4 торговых наименования для МНН эзетимиб и эплеренон и по 1 торговому наименованию для МНН алирокумаб, эволокумаб, дапаглифлозин и комбинации валсартан+сакубитрил. На фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга препараты эзетимиба и эплеренона репрезентованы 2 и 3 торговыми наименованиями, соответственно. Основным каналом сбыта инновационных препаратов является розничный сегмент (порядка 80% на макро- и микроуровне). При этом ведущие позиции в структуре продаж занимают препараты с МНН дапаглифлозин и эплеренон. Максимальная цена за 1 упаковку инновационного препарата на рынке Санкт-Петербурга зарегистрирована для ингибиторов PCSK9.

В связи с высокой медико-социальной значимостью проблемы эффективности фармакотерапии пациентов с патологиями сердечно-сосудистой системы весьма обоснованной представляется возможность расширения перечня лекарственных препаратов для обеспечения обозначенной категории больных репрезентованными в Санкт-Петербурге инновационными позициями.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистые патологии, инновационные препараты.*

По данным Всемирной организации здравоохранения, на протяжении 15 лет сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин летальности населения во всем мире, на долю которых приходится порядка 30% смертельных случаев. По данным Росстата на 2018г., в Российской Федерации удельный вес патологий кровообращения, приведших к смерти, составляет 46,3%. В Санкт-Петербурге патологии сердечно-сосудистой системы охватывают 37,6% летальных случаев, что обуславливает особую социальную значимость мероприятий по эффективной профилактике и лечению пациентов, страдающих морфо-функциональными патологиями системы кровообращения.

В Санкт-Петербурге документом, который определяет меры социальной поддержки и категории граждан, является Закон Санкт-Петербурга (с изменениями от 17.02.2020) «Социальный кодекс Санкт-Петербурга», при этом порядок обеспечения лекарственными препаратами и перечень препаратов обозначен в Законе Санкт-Петербурга от 18.12.2019 г «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» [1, 2]. Так, Социальным кодексом предусмотрена социальная помощь пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (первые 12 месяцев), ишемический инсульт (первые 12 месяцев), операцию на открытом сердце (первые 12 месяцев), реваскуляризацию по поводу ишемической болезни сердца (первые 12 месяцев), а также больным, страдающим диабетом. В перечень препаратов для льготного лекарственного обеспечения граждан Санкт-Петербурга включены как препараты базисной терапии, так и ряд инновационных препаратов (*алирокумаб, эволокумаб, валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин*), назначение которых оправдано в случае наличия отягощенного анамнеза у больного [2]. Стоит отметить, что проведенными рандомизированными исследованиями доказано улучшение прогноза жизни пациента на фоне приема препаратов *эзетимиба* и *эплеренона* [3, 4].

Целю работы было провести анализ ассортимента инновационных лекарственных препаратов для терапии пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями (на примере Санкт-Петербурга).

Экспериментальная часть

Информационную базу составили данные Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) на 20.02.2020 г, прайс-листы национальных дистрибьюторов и региональных поставщиков, база аналитического агентства DSM-Group на 20.02.2020 г, а также данные портала Фарминдекс по состоянию на 20.02.2020 г.

Установлено, что на национальном фармацевтическом рынке зарегистрировано 4 торговых наименования (ТН) с международным непатентованным наименованием (МНН) – *эзетимиб (*Эзетимиб-СЗ, Отрио, Липобон, Эзетрол), 4 ТН – *эплеренон* (Иплерон, Эпленор, Эспиро, Инспра) и по 1 ТН с МНН – *алирокумаб* (Пралуэнт), *эволокумаб* (Репата), *дапаглифлозин* (Форсига) и группировочным наименованием *валсартан+сакубитрил* (Юперио). В то время как на рынке Санкт-Петербурга препараты эзетимиба и эплеренона репрезентованы 2 (Отрио, Эзетрол) и 3 (Иплерон, Эспиро, Инспра) торговыми наименованиями, соответственно. При этом последние 4 наименования включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и перечень препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций. Кроме того, в настоящее время на фармацевтическом рынке представлено 3 комбинированных препарата с МНН – *эзетимиб* (*розувастатин+эзетимиб, симвастин+ эзетимиб*), 2 ЛП с *дапаглифлозином* в сочетании с *метформином* и *саксаглиптином*. Важно подчеркнуть, что держателями регистрационных удостоверений большинства препаратов являются зарубежные фармацевтические компании.

Анализ продаж обозначенных препаратов с 2017-2019 гг в стоимостных показателях свидетельствует о том, что розничный сегмент является преобладающим каналом сбыта ЛП как на фармацевтических рынках Российской Федерации, так и Санкт-Петербурга (84,5%, 76,1%, соответственно) (Таблица 2). Исследование структуры продаж в натуральных показателях демонстрирует подобную картину – превалирующее число препаратов отпускаются через аптечные организации (79,4% и 86,5% для макро- и микроуровней, соответственно), где лидирующие (порядка 30%) позиции занимают препараты с МНН – *дапаглифлозин* и *эплеренон* – как на российском рынке, так и в рамках рынка субъекта Российской Федерации.

Выявлено, что максимальная стоимость за 1 упаковку инновационного препарата на рынке Санкт-Петербурга зафиксирована для ингибиторов PCSK9 – *алирокумаб* и *эволокумаб*. При этом отмечен сравнительно широкий диапазон цен для препаратов с МНН – *эзетимиб и эплеренон*.

Выводы

Таким образом, для лечения тяжелых, быстро прогрессирующих, отягощенных сопутствующими заболеваниями и резистентных к базисной терапии патологий сердечно-сосудистой системы препаратами выбора являются инновационные лекарственные средства. В связи с высокой медико-социальной значимостью проблемы эффективности фармакотерапии пациентов с патологиями сердечно-сосудистой системы весьма обоснованной представляется возможность расширения перечня лекарственных препаратов для обеспечения обозначенной категории больных репрезентованными в Санкт-Петербурге инновационными позициями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Социальный кодекс Санкт-Петербурга (с изменениями на 17 февраля 2020 года). Доступно на: http://docs.cntd.ru/document/891859785 [Дата обращения – 20.02.2020].

2. Закон Санкт-Петербурга от 19.12.2019 N 682-150 «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». Доступно на: https://spboms.ru/sites/default/files/zakon_sankt-peterburga_ot_19_12_2019_n_682-150.pdf [Дата обращения – 20.02.2020].

3. Трошина А.А. Роль эплеренона в лечении кардиоваскулярной патологии. Русский медицинский журнал «Медицинское обозрение», 2017; 14: 1073-1076.

4. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf [Дата обращения – 20.02.2020].

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE RANGE OF INNOVATIVE MEDICINES FOR THERAPY OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGIES (ON THE EXAMPLE OF ST. PETERSBURG)

Motyazh N.D., student. 5 courses, Kovaleva K.A., Assistant of the Department
St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy,
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popova, d. 14, Russian Federation

In the framework of this study, a comparative analysis of the range of innovative drugs for the treatment of patients with cardiovascular pathologies was carried out in the framework of the international non-proprietary and grouping names alirocumab, evolocumab, valsartan + sacubitrile, dapagliflozin, ezetimibe and eplerenone. It was established that in the Russian pharmaceutical market 4 trade names for INN ezetimibe and eplerenone and 1 trade name for INN alirocumab, evolokumab, dapagliflozin and valsartan + sacubitrile combination were registered. On the pharmaceutical market of St. Petersburg, medicines with ezetimibe and eplerenone are represented by 2 and 3 trade names, respectively. The retail segment (about 80% at the macro and micro levels) is the main sales channel for innovative drugs. At the same time, medicines with dapagliflozin and eplerenone holds the leading positions in the sales structure. The maximum price for 1 package of an innovative drug is registered for PCSK9 inhibitors on the St. Petersburg market.

It seems very reasonable to expand the list of medicines for providing patients with pathologies of the cardiovascular system with innovative drugs represented in St. Petersburg in connection with the high medical and social significance of the problem of the effectiveness of pharmacotherapy of such patients.

Keywords: *cardiovascular pathology, innovative medicines.*

REFERENCES

1. Social'nyj kodeks Sankt-Peterburga (s izmeneniyami na 17 fevralya 2020 goda). Dostupno na: http://docs.cntd.ru/document/891859785 [Data obrashcheniya – 20.02.2020].

2. Zakon Sankt-Peterburga ot 19.12.2019 N 682-150 «O Territorial'noj programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi v Sankt-Peterburge na 2020 god i na planovyj period 2021 i 2022 godov». Dostupno na: https://spboms.ru/sites/default/files/zakon_sankt-peterburga_ot_19_12_2019_n_682-150.pdf [Data obrashcheniya – 20.02.2020].

3. Troshina A.A. Rol' eplerenona v lechenii kardiovaskulyarnoj patologii. Russkij medicinskij zhurnal «Medicinskoe obozrenie», 2017; 14: 1073-1076.

4. Klinicheskie rekomendacii. Stabil'naya ishemicheskaya bolezn' serdca. Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Dostupno na: http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf [Data obrashcheniya – 20.02.2020].

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ И ВЫПУСК ПРОТИВОДИАРЕЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Назаркулов М.С., студент магистратуры 1 курса
Руководитель: **Илхамова Н.Б**., докт. фарм. наук
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д. 45, Республика Узбекистан

***E-mail*:**nargiza.samo@yandex.ru

В данном сообщении приводятся результаты маркетингового анализа местного фармацевтического рынка Узбекистан. Приводятся данные по изучению лоперамид содержащих препаратов.

Ключевые слова: *таблетки, противодиарейный препарат, маркетинг, анализ, фармацевтический рынок.*

Анализ отечественных и зарубежных литературных источников, характеризующих теоретических аспектов изучения рынка лекарственных препаратов показали, что в последние годы внимание исследователей в области фармации сосредоточено на модернизации существующих и разработке новых методов и подходов к маркетинговым фармацевтическим исследованиям, определению потребности в лекарственных средствах. Согласно направления лекарственной политике Республики Узбекистан объемы производства увеличиваются большими темпами. Разработка отечественных препаратов – дженериков важнейших

фармакотерапевтических групп, обладающих эффективностью, безопасностью, входит в задачи стратегической импортозамещающей программы Правительства Республики Узбекистан. Обеспечение населения высокоэффективными, безвредными лекарственными средствами является основной целью современной фармацевтической индустрии. Известно, что фармацевтический рынок является одним из самых высокодоходных и быстрорастущих секторов мировой экономики. Состояние локального фармацевтического рынка оказывает существенное влияние на качество лекарственной помощи населения. Для оценки ситуации, сложившейся на рынке лекарственных средств, широко применяются такие маркетинговые характеристики, как полнота и степень обновления ассортимента. В Республике Узбекистан правительством намечено сократить объемы импортируемых потребительских товаров за счет расширения их производства на отечественных предприятиях. Это входит в задачи стратегической импортозамещающей программы Республики Узбекистан. Несмотря на специфику фармацевтического рынка, для его эффективного функционирования необходимо применение базовых маркетинговых принципов, позволяющих укреплять, рыночные позиции реализуемых товаров, в частности лекарственных средств. По мере расширения объемов рынка обязательным условием успешных продаж лекарственных средств становится формирование комплекса отличительных признаков среди конкурентов-аналоги лекарственных средств. Поэтому позиционирование в настоящее время рассматривается как основной важный элемент управления, с помощью которого принимаются оптимальные решения по формированию ассортиментной лекарственной политики.

Исходя из выше приведенного, целью наших исследований явилось маркетинговый анализ ассортимента противодиарейных препаратов в Республике Узбекистан, изучение конъюктуры, целевых сегментов и поставщиков отечественного фармацевтического рынка для прогнозирования разработки научно-обоснованных направлений по разработки технологии противодиарейных препаратов.

Экспериментальная часть

Первый этап наших исследований посвящен изучению сравнительного анализа фармацевтического рынка Республики Узбекистан по объему и потреблению населения протифодиарейных препаратов на основе лоперамида. На основании электронной базы данных «Drug Audit» за 2017, 2018, 2019 гг., и по Государственному реестру лекарственных препаратов применением базовых маркетинговых принципов. Было проведено изучение объема производства и потребления в Республике Узбекистан.

Объектом исследования явились таблетки, которые в своем составе содержат лопепрамид и применяется в медицинской практике как противодиарейный препарат.

Полученные результаты из базы данных «Drug Audit» за 2017, 2018 и 2019 гг., показали, что в этих годах в Республике Узбекистан было зарегистрированы лекарственные препараты на основе лоперамида из стран СНГ производителями России, Украины, Республики Беларусь и Молдовы. При этом лидирует Украинские призводители (50%): Лекхим-Харьков, Киевмедпрепарат, и Здоровье. По 16,7 % приходят на долю Российской Федерации (Акрихин), Республики Беларусь (Борисовский завод медицинских препаратов) и Молдовы (RNP-Pharmaceuticals). По результатам проведенных маркетинговых исследований зарубежные производители (4) – 20,45%, страны Содружества Независимых Государств (6) – 33,05% обеспечивают лекарственными препаратами на основе лоперамида отечественный фармацевтический рынок.

Данные по продаже таблеток лоперамид за 2018 – 2020 гг. показали, что в этих годах в Республике Узбекистан зарегистрированы лекарственные препараты произведенные странами из Дальнего зарубежья, таких как Италия, Франция, Латвия, и Индия. Полученные данные базы данных «Drug Audit» показывают с 2016 года таблетки на основе лоперамида начались производится отечественными производителями под названием ЛОПЕРАМИД SD.

По результатам полученных данных в 2018 – 2020 годы таблетки лоперамида, произведенный в Республике Узбекистан реализовывался от 5436 до 19890 упаковок, а в 2019 году проданы всего 15478 упаковок. Данные по импортным препаратам показывают, что в 2019 году поступление их в республику немного понизилось. Полученные данные показывают о недостатке противодиарейных таблеток на фармацевтическом рынке Узбекистана. Это является основанием о необходимости локализации выпуска препарата в Республики Узбекистан отечественными производителями, так как импорт, по полученным данным, год за годом уменьшается, а выпуск отечественными предприятиями не может полностью удовлетворить потребности по данному препарату в виде таблеток.

Таким образом, внедрении и локализации данного препарата, т.е. освоение выпуска отечественными предприятиями таблеток с лоперамидом позволит уменьшить их завоз с других стран и сделает его более доступным для населения.

Выводы

1. В результате анализа ассортимента узбекского фармацевтического рынка установлена целесообразность расширения их ассортимента и внедрения в производство отечественных фирм таблеток лоперамид.
2. Показана целесообразность увеличения объема импортозаменяющих противодиарейных средств.
3. Показана возможность улучшения лекарственного обеспечения, путем внедрении локализации данного препарата, т.е. освоение выпуска отечественными предприятиями таблетированных форм, что позволит уменьшить импорт, и сделает его более доступным для местного населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борискина Т.Б. Инновационный подход в реализации средств маркетинговых коммуникаций на фармацевтическом рынке / Т.Б. Борискина// Транспортное дело России. – 2008. – №4. – с.82-85.
2. Н.Б. Шодиева, Х.М.Юнусова. Состояние регистрации таблеток Пирацетама в Республике Узбекистана и перспективы их производства//Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2011. – №4.-С.9-14.
3. В.Б. Герасимов, М.В. Журавлева, А.С. Румянцев. Актуальность пострегистрационных исследований воспроизведенных лекарственных препаратов. // Ведомости НЦ ЭСМП. 2007. № 1. С. 37-40.

SUMMARY

ANALYSIS OF CONSUMPTION AND RELEASE OF ANTIDERIARY MEDICINES AT THE REGIONAL LEVEL

Nazarkulov M.S., 1st year student
Tashkent Pharmaceutical Institute,
100015, Tashkent, st. Aybek, 45, Republic of Uzbekistan

This message provides the results of a marketing analysis of the local pharmaceutical market of Uzbekistan. The data on the study of loperamide-containing preparations are presented.

Keywords: *tablets, antidiarrheal drug, marketing, analysis, pharmaceutical market.*

REFERENCES

1. Boriskina TB An innovative approach to marketing tools communications in the pharmaceutical market / T.B. Boriskina // Transport business of Russia. – 2008. – No. 4. – p. 82-85.
2. N.B.Shodieva, H.M. Yunusova. The registration status of Piracetam tablets in the Republic of Uzbekistan and the prospects for their production // Pharmaceutical Bulletin of Uzbekistan. – 2011. – No. 4.-S.9-14.
3. V. B. Gerasimov, M.V. Zhuravleva, A.S. Rumyantsev. The relevance of post-registration studies of generic drugs. // Vedomosti NTs ESMP. 2007. No. 1. S. 37-40.

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ (НА ПРИМЕРЕ РОЗНИЧНОЙ СЕТИ ГУП «МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА И ФАРМАЦИЯ ТАТАРСТАНА»)

Нефедова А.В., ординатор 1 года обучения
Руководитель: **Гарифуллина Г. Х.**, канд. фарм. наук, доцент
Казанский государственный медицинский университет,
Институт фармации,
420126, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Амирхана, д.16

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

Проведен анализ факторов, позволяющих аптеке сформировать действенный комплекс целенаправленных мер по улучшению качества фармацевтического обслуживания населения.

Ключевые слова: *фармацевтическое обслуживание, аптечная организация, оформление торгового зала.*

В настоящее время аптечная отрасль Республики Татарстан представлена как коммерческими аптеками, так и государственными. Последние представлены Государственным унитарным предприятием «Медицинская техника и фармация Татарстана» (далее – ГУП «Таттехмедфарм»): 105 аптек и 87 аптечных пунктов. Особенностью ГУП «Таттехмедфарм» является то, что аптечные организации выполняют социальные функции по обеспечению населения льготными лекарственными препаратами и медицинскими изделиями, а также возможность изготовления лекарственных форм.

В условиях конкуренции особую актуальность приобретает качественное фармацевтическое обслуживание, направленное как на повышение розничного товарооборота аптечных организаций, обусловливающего рентабельность их деятельности, так и на удовлетворение потребностей населения в качественной фармацевтической помощи.

Построению эффективных коммуникаций между покупателем и товаром может способствовать грамотно выстроенный мерчендайзинг [1]. На наш взгляд, первой целью мерчендайзинга применительно к розничным аптекам является увеличение объема продаж, как отдельных лекарственных препаратов (далее – ЛП), так и всего ассортимента аптеки, второй – создание положительного имиджа аптечной организации. Для достижения этих целей в аптеке должен быть широкий ассортимент медицинских и фармацевтических товаров разных производителей и марок; грамотное размещение торгового оборудования и организация выкладки; постоянное повышение квалификации и совершенствование профессиональных навыков работы фармацевтов и провизоров; использование различных маркетинговых инструментов.

В ГУП «Таттехмедфарм» представлен широкий ассортимент ЛП и других товаров аптечного ассортимента. Проведенный нами анализ продаж показал, что среди населения по итогам 2019 года в ТОП-5 по АТС-классификации вошли ЛП следующих фармакологических групп: пищеварительный тракт и обмен веществ, сердечно-сосудистая система, препараты для лечения заболеваний респираторной системы, нервной системы, заболеваний костно-мышечной системы. Полученные нами данные подтверждаются и исследованиями DSM Group [3].

Проводимые анализы показателей ассортимента в аптеках ГУП «Таттехмедфарм» свидетельствуют о значительном разнообразии лекарственных форм (в т.ч. экстемпоральных) и цен, что позволяет потребителю самостоятельно выбирать те или иные ЛП исходя из собственных предпочтений и финансовых возможностей. Необходимо отметить, что сегодня в целом фиксируется рост доли российских препаратов в денежном выражении (+0,3%) [3].

В результате наблюдений, проведенных в аптеках ГУП «Татехмедфарм», было установлено, что в среднем посетитель аптеки пробегает взглядом по полкам товаров за 7 секунд. Чтобы выделить нужную упаковку среди сотен других иногда можно использовать цветовую блокировку, создавая одноцветный блок. В то же время блоки, сочетающие различные цвета, могут рождать полезные для продажи ассоциации.

Оптимизация выкладки в аптеке может дать увеличение прибыли от единицы площади на 15 % [2]. В ГУП «Таттехмедфарм» вопросы оформления витрин и выкладки регулируются приказом о стандартной операционной процедуре «Розничная реализация товаров аптечного ассортимента» (приказ ГУП «Таттехмедфарм» от 12.12.2018 №230-п/13). Закрытая выкладка товара несколько ограничивает клиентов. Чтобы узнать дополнительную информацию о ЛП или подержать его в руках, нужно обратиться к фармацевту или провизору, к чему готовы не все. В ГУП «Таттехмедфарм» имеется успешный опыт организации открытой выкладки. Так, по итогам 2019 года наибольшая прибыль зафиксирована в аптеке центрального района города Казани, в которой организована открытая выкладка. Это объясняется удачным расположением аптеки, большим потоком клиентов, туристов и высокой квалификацией специалистов. В спальных же районах города Казани и муниципальных районах Республики Татарстан преобладает закрытая выкладка. Она оправдана тем, что клиенты приходят, как правило, за конкретным ЛП. В данном случае эффективным методом окажется привлечение покупателей путем использования других инструментов маркетинга (проведение акций, дисконтная программа и др.).

С 2018 года ГУП «Таттехмедфарм» реализует проект по уценке ЛП. Скидка может достигать до 50%. Мониторинг продаж демонстрирует рост покупательской способности на лекарства по акции. В связи с этим можно сделать вывод о популярности и успешности проводимой акции у населения.

Кроме того, для привлечения внимания используется цветовая маркировка ценников, что становится для посетителей аптеки сигналом о снижении стоимости на товар. ГУП «Таттехмедфарм» реализует дисконтную программу для постоянных покупателей. Дисконтная карта позволяет приобрести товар со скидкой до 10 %. Также программа лояльности существует для пенсионеров в виде постоянной скидки – 3 %.

Данные меры позволяют привлечь клиентов на постоянной основе. В рамках государственной программы поддержки семей, имеющих детей в возрасте до трех лет, в соответствии с которой выделяется денежная сумма на приобретение товаров аптечного ассортимента, покупку которых в Республике Татарстан можно осуществить только в государственной сети аптек.

На базе ГУП «Таттехмедфарм» действует Республиканский центр фармацевтической информации (РЦФИ), который позволяет ознакомиться с местом расположения и режимом работы аптеки, наличием и стоимостью товаров аптечного ассортимента. Системой можно воспользоваться через мобильное приложение или официальный сайт РЦФИ. Приложение пользуется большой популярностью у жителей республики и является современным и эффективным механизмом.

Значимым фактором, влияющим на качество фармацевтического обслуживания, является профессионализм фармацевтического работника. Конечно, информацию о лекарствах и лечении потребитель получает, прежде всего, от врача, но на практике очень часто фармацевтическому работнику приходится осуществлять фармацевтическое консультирование и отпуск безрецептурных ЛП, что довольно непросто и очень ответственно. И здесь важна высокая квалификация фармацевтического работника, его глубокие познания о фармакологических свойствах ЛП, знание ассортимента фармацевтических и медицинских товаров, а также психологии поведения посетителей.

ГУП «Таттехмедфарм» большое внимание уделяет профессиональному развитию кадров путем организации обучения, повышения квалификации, проведения тренингов и мастер-классов. Так, в 2019 году данными мероприятиями было охвачено более 70 % персонала.

В результате изучения факторов, влияющих на качество фармацевтического обслуживания, был сформирован действенный комплекс целенаправленных мер, позволяющий повысить эффективность фармацевтической помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьева Ф.Р., Яровиков Г.С., Егорова С.Е. Социальный портрет посетителя государственной аптеки: влияние финансового кризиса. Медицинский альманах, 2010 – №1 (10), С. 201-203.

2. Солонинина А.В., Шумиловских Е.В., Кирщина И.А. Оптимизация обслуживания населения при отпуске лекарственных средств. Новая аптека Эффективное управление, 2010 – №10, С. 22-27.

3. Обзор аптечного сегмента лекарственных препаратов за 2019 год. Доступно на: https://dsm.ru/news/695/ [Дата обращения – 27.02.2020].

SUMMARY

STUDY OF FACTORS INFLUENCING THE QUALITY OF PHARMACEUTICAL SERVICE (ON THE EXAMPLE OF A RETAIL NETWORK GUP “MEDICAL TECHNOLOGY AND PHARMACY OF TATARSTAN”)

Nefedova A.V., resident of 1 year of study
Kazan State Medical University, Institute of Pharmacy,
420126, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, Amirkhan St., 16

The analysis of factors allowing the pharmacy to form an effective complex of targeted measures to improve the quality of pharmaceutical services to the population.

Keywords: *pharmaceutical services, pharmacy organization, design of the trading floor.*

REFERENCES

1. Leontiev F.R., Yarovikov G.S., Egorova S.E. Social portrait of a visitor to a state pharmacy: the impact of the financial crisis. Medical Almanac, 2010; № 1(10), P.201-203.

2. Soloninina A.V.,Shumilovskikh E.V., Kirschina I.A. Optimization of public services during dispensing of medicines. New pharmacy Effective management 2010, № 10, P. 22-27.

3. Overview of the pharmacy segment of drugs for 2019. Available at: https://dsm.ru/news/695/ [Accessed 27 February, 2020].

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В ОТНОШЕНИИ ДИСТАНЦИОННОЙ ПРОДАЖИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕРРИТОРИИ РФ В СРАВНЕНИИ С МИРОВЫМ ОПЫТОМ

Основа М.Д., студ. 2 курса фармацевтического факультета,
Миронова Д.В., студ. 2 курса фармацевтического факультета
Руководитель: **Егорова А.В.,** к.фарм.н., ассистент кафедры
* ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

E-mail: zulini@yandex.ru

В настоящей статье рассмотрен опыт дистанционной продажи лекарственных препаратов в различных странах мира и на территории Российской Федерации. Изучены изменения, предлагаемые для действующего российского законодательства.

Ключевые слова: *дистанционные продажи, лекарственные средства, изменения законодательства.*

Постоянное развитие интернет-пространства и все большего увеличения количества пользователей вовлекает в сферу онлайн-бизнеса практически все области жизнедеятельности людей. Самые консервативные направления, такие как медицина и фармация, оказываются включенными в процесс оказания услуг с помощью виртуальных технологий. По оценкам независимых экспертов оборот рынка интернет-продажи фармацевтических препаратов приближается к 700 млн. российских рублей. В настоящее время на территории Российской Федерации приобрести препарат онлайн невозможно . Заказ доставляется в удобную точку аптечной сети, где клиент самостоятельно забирает и оплачивает товар. Доставка лекарств на дом курьерской службой запрещена. Однако все чаще наблюдаются факты онлайн продажи лекарственных препаратов вне правового поля в обход действующего законодательства. В этой связи актуальным является вопрос изучения возможностей развития рынка интернет-аптек в соответствии с законодательством.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей действующего законодательства в отношении дистанционных продаж на территории Российской Федерации в сравнении с мировым опытом.

Объекты исследования: онлайн-ресурсы аптечных сетей России, стран Еропы , США и Китая, опубликованные данные об экономических показателях рынков онлайн-продажи лекарственных препаратов, действующая нормативная документация в области обращения лекарственных средств.

Состояние рынка интернет-продаж лекарственных препаратов в различных странах. Первые интернет-аптеки возникли в США в 1990-х годах. Законодательство США (Controlled Substances Act, 21 USCS § 802) определяет интернет-аптеки как физические или юридические лица, которые продают рецептурные или безрецептурные лекарственные средства через интернет и отправляют их потребителям по почте или с помощью службы доставки. Законодательный акт «The Ryan Haight Online Pharmacy Consumer Protection Act of 2008» регламентирует онлайн-торговлю лекарственными средствами на федеральном уровне. По разным данным, в США около 300–400 легальных интернет-аптек имеют лицензии на соответствующую деятельность и кроме интернет-ресурса представлены локальными аптечными учреждениями. Такие интернет-аптеки при приеме заказа от клиентов запрашивают рецепт врача на лекарственные средства, относящиеся к группе рецептурных препаратов.

Страны Европейского Союза жестко регулируют деятельность интернет-аптек с помощью обязательной специальной регистрации, поэтому компании вынуждены работать в рамках законодательного поля конкретной страны. В связи с расширяющимся рынком онлайн услуг некоторые европейские государства приняли решение о легализации интернет – торговли лекарственными препаратами. Например, продажа лекарственных средств с помощью интернет-ресурсов в Дании осуществляется через сайт Датской фармацевтической ассоциации www.apoteket.dk. Приказ № 171, изданный Управлением по лекарственным средствам Дании (Danish Medicines Agency), регламентирует предоставление услуг интернет-аптек, зарегистрированных в странах ЕС и странах, являющихся участниками Соглашения о Европейском экономическом пространстве. В Германии разрешена доставка только тех лекарственных средств, которые одобрены регуляторными органами страны или Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA). На территории Швейцарии любая аптека может высылать почтой препараты для своих постоянных клиентов, на приобретение которых предоставлен электронный рецепт врача. Однако такая практика допускается только в тех случаях, если пациент не может добраться до аптеки лично (табл. 1).

Таблица 1

СИТУАЦИЯ С ЛЕГАЛИЗАЦИЕЙ ИНТЕРНЕТ-АПТЕК В НЕКОТОРЫХ СТРАНАХ

Страна	Разрешена ли интернет-торговля лекарственными средствами	Примечания
Австрия	Нет	
Болгария	Нет	
Бельгия	Нет	
Кипр	Нет	
Чехия	Да	Только для препаратов OTC-группы и для зарегистрированных аптек
Дания	Да	Только через сайты, принадлежащие зарегистрированным аптекам
Финляндия	Нет	
Франция	Нет	
Германия	Да	Только через сайты, принадлежащие зарегистрированным аптекам
Люксембург	Нет	
Мальта	Да	
Голландия	Да	Только через сайты, принадлежащие зарегистрированным аптекам
Норвегия	Нет	
Польша	Да	
Португалия	Да	
Россия	Нет	
Румыния	Нет	Нет ни официального запрета, ни разрешения
Словакия	Нет	Нет ни официального запрета, ни разрешения
Швейцария	Да	
Великобритания	Да	Только через сайты, принадлежащие зарегистрированным аптекам

В Китае реализация лекарственных средств через интернет разрешена, при условии получения специальной государственной лицензии. По информации Китайской фармацевтической ассоциации (China Association of Pharmaceutical Commerce) в 2018 г. На долю продаж через интернет-аптеки приходится 0,2% всего объема, еще в 2010 год этот показатель составлял 0,046%.

Состояние онлайн-продаж лекарственных средств в России. В России первые электронные аптеки появились в 1992 г. В настоящее время существует около сорока российских интернет–аптек. Большинство российских сайтов лишь дает информацию о наличии и ценах на лекарственные средства в обычных аптеках. Некоторые позволяют заказать в этих аптеках препарат, но пациент самостоятельно приходит за товаром[5]. Сейчас онлайн-продажа лекарств в России запрещена: сайтам с информацией о торговле этими товарами грозит блокировка. На законодательном уровне основным фактором, ограничивающим интернет-продажу лекарственных препаратов на территории Российской Федерации, является Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» N 61-ФЗ [1], который запрещает дистанционную торговлю лекарственными средствами. В 2017 году подготовлены изменения в действующее законодательство [3]. Согласно документу «О внесении проекта федерального закона «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части розничной торговли лекарственными препаратами дистанционным способом» предлагается к изменению статьи пункты 33, 35 и 36 статьи 4; пункт 24 статьи 5; в статье 55 часть 1 ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств»[4]. Внести изменение в Федеральный Закон «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» [2] в части включения в «Единый реестр доменных имен, указателей страниц сайтов в сети «Интернет» и сетевых адресов, позволяющих идентифицировать сайты в сети «Интернет», содержащие информацию, распространение которой в Российской Федерации запрещено» сведений о сайтах в сети «Интернет», содержащих информацию

о продаже дистанционным способом лекарственных препаратов, отпускаемых по рецепту. Утверждение данного законопроекта было перенесено на декабрь 2019 года со стартом разрешения официальной дистанционной продажи лекарственных средств 1 января 2020 года. До настоящего времени законопроект находится на рассмотрении в связи возникновением дополнительных согласований.

Выводы

В ходе текущего этапа исследования была проанализирована информация о возникновении феномена интернет-аптек в различных странах мира и на территории РФ, состояние действующего законодательства в отношении интернет-аптек в этих странах. Начатое исследование рынка дистанционной продажи лекарственных средств в России и разных странах мира представляется перспективным для понимания механизмов взаимодействия между поставщиком интернет-услуги и потребителем. Это в свою очередь позволит актуализировать действующее законодательство в условиях современных реалий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2020)

2. Федеральный закон от 27.07.2006 N 149-ФЗ (ред. от 02.12.2019) «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 13.12.2019)

3. Подготовлены поправки к законопроекту о дистанционной торговле лекарствами. ГАРАНТ.РУ. Available at: https://www.rbc.ru/business/08/05/2019/5cd1621e9a7947d5df58ded9 [Accessed 29 Fb, 2020]

4. Законопроект № 285949-7. Система обеспечения законодательной деятельности. Available at: https://sozd.duma.gov.ru/bill/285949-7[Accessed 29 Fb, 2020]

5. Изменения в порядок обращения лекарств. Pharmvestnik.ru. Available at: https://pharmvestnik.ru/content/news/Vladimir-Putin-utverdil-izmeneniya-v-poryadok-obrasheniya-lekarstv.html [Accessed 29 Fb, 2020].

SUMMARY

PECULIARITIES OF EXISTING LEGISLATION REGARDING THE REMOTE SALE OF MEDICINES ON THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION IN COMPARISON WITH THE WORLD EXPERIENCE

Osnova M.D., 2nd year student, Samara State Medical University, the Department of Management and Economy in Pharmacy,
Mironova D.V., 2nd year student, Samara State Medical University, the Department of Management and Economy in Pharmacy,
Egorova A.V., Candidate of Pharmaceutical Sciences, assistant, Samara State Medical University, the Department of Management and Economy in Pharmacy,
Samara State Medical University, the Department of Management and Economy in Pharmacy, 89, Chapaevskaya ul., Samara, 443099

This article examines the experience of remote sales of medicines in various countries of the world and in the Russian Federation. The changes proposed for the current Russian legislation have been studied.

***Keywords*:** *online sales, drugs, legislative changes.*

REFERENCES

1. Federal`ny`j zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ (red. ot 27.12.2019) “Ob obrashhenii lekarstvenny`x sredstv” (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.03.2020)

2. Federal`ny`j zakon ot 27.07.2006 N 149-FZ (red. ot 02.12.2019) “Ob informacii, informacionny`x texnologiyax i o zashhite informacii” (s izm. i dop., vstup. v silu s 13.12.2019)

3. Podgotovleny` popravki k zakonoproektu o distancionnoj torgovle lekarstvami. GARANT.RU. Available at: https://www.rbc.ru/business/08/05/2019/5cd1621e9a7947d5df58ded9 [Accessed 29 Fb, 2020]

4. Zakonoproekt № 285949-7. Sistema obespecheniya zakonodatel`noj deyatel`nosti. Available at: https://sozd.duma.gov.ru/bill/285949-7[Accessed 29 Fb, 2020]

5. Izmeneniya v poryadok obrashheniya lekarstv. Pharmvestnik.ru. Available at: https://pharmvestnik.ru/content/news/Vladimir-Putin-utverdil-izmeneniya-v-poryadok-obrasheniya-lekarstv.html [Accessed 29 Fb, 2020].

ВАЛИДАЦИЯ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ: ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП

Петручок Т.И., студ. 5 курса
Руководитель: **Золотарева Н.Г.,** кандидат фарм. наук, доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

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

Определена последовательность и содержание процедур подготовительного этапа при проведении валидационных работ компьютеризированных систем в оптовой фармацевтической организации. Предложена структура валидационного мастер-плана.

Ключевые слова: *оптовая фармацевтическая организация, валидация компьютеризированных систем, валидационный мастер-план.*

В современных условиях развития фармацевтического рынка, организации, осуществляющие фармацевтическую деятельность, остро нуждаются во внедрении компьютеризированных систем (КС) при хранении лекарственных препаратов. Применение компьютерных технологий требует, в свою очередь, уделить значительное внимание проведению в организации валидационных мероприятий. Валидация является разделом надлежащих фармацевтических практик, который обеспечивает устойчивость технологических систем и оборудования, определяет условия испытания, что позволяет выпускать в обращение неизменно качественные лекарственные средства [1].

В связи с вступлением в силу Приказа Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения» и Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 80 «Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза», оптовые фармацевтические организации, использующие КС при хранении ЛП, должны проводить их валидацию.

Валидация КС отличается от других видов валидации тем, что она включает в себя не только документированное подтверждение соответствия системы определенным требованиям, но и охватывает весь жизненный цикл системы, начиная с создания и оканчивая выводом ее из эксплуатации.

До начала проведения валидационных работ необходимо совершить ряд подготовительных действий:

1. Актуализировать внутренние документы организации (СОПы, инструкции, спецификации, информацию об оборудовании и т.д.).

2. Сформировать состав и распределить ответственность между членами валидационной группы. Должны быть определены руководитель, исполнители протоколов и консультанты. Оптимальным подходом является создание постоянно действующей комиссии по валидации для организации и осуществления валидационных мероприятий.

3. Обучить персонал основным аспектам проведения валидации и общим принципам документирования работ по валидации КС. Персоналу должно быть уделено первостепенное внимание, так как он остается объектом оценки с точки зрения критичности в любой организации.

4. Составить валидационный мастер-план и разработать формы протоколов.

Валидационный мастер-план (VMP, Validation Master Plan) – стратегически важный документ, объединяющий политику организации, методы и подходы к проведению валидации. Этот документ является исходным документом для проверки инспекторами и служит подтверждением того, что мероприятия по валидации находятся под контролем руководства.

Форма VMP, как и других валидационных документов, строго не регламентирована и может разрабатываться оптовой фармацевтической организацией самостоятельно на основе рекомендаций, представленных в «Recommendation PIC/S on the validation master plan. installation and operational qualification. Non-sterile process validation. Cleaning validation» [2]. Также может быть использован Приказ Минпромторга от 14 июня 2013 г. №916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики», Приложение № 15 «Квалификация и валидация» [3]. В ходе анализа данных документов (Таблица 1) было выявлено, что некоторые разделы, рекомендованные PIC/S, не имеют эквивалентных разделов в структуре VMP, предложенной Приказом Минпромторга №916. Однако в целом наблюдается отсутствие противоречий в предложенных структурах VMP, что позволяет использовать любую из представленных рекомендаций для составления плана.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ВАЛИДАЦИОННОГО МАСТЕР-ПЛАНА

№	Recommendation PIC/S on the validation master plan. installation and operational qualification. Non-sterile process validation. Cleaning validation	Приказ Минпромторга №916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики», Приложение № 15 «квалификация и валидация»
1	An introduction (введение)	Цель проведения валидации
2	The organisational structure of all validation activities (организационная структура валидационных мероприятий)	Организационная схема деятельности по валидации
3	Plant / process / product description (описание организации, процессов, продукции)	_____
4	Specific process considerations (критические процессы)	_____
5	List of products / processes / systems to be validated (перечень продукции/ процессов/ систем, требующих валидации	Перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации
6	Key acceptance criteria (критерии приемлемости)	_____
7	Documentation format (формы документов)	Форма документации, которую следует использовать для протоколов и отчетов
8	Planning & scheduling (план-график)	Планирование и график проведения работ
9	Required SOP's (перечень инструкций/ СОПов)	Ссылки на существующие документы
10	Change control (контроль изменений)	Контроль изменений

Помимо требований, перечисленных в указанных выше документах, в структуру VMP оптовых фармацевтических организаций целесообразно включать: политику организации при проведении валидации, причины и сроки повторной валидации КС, структуру протоколов и отчетов по валидации, а так же уточнить тот объем информации, который следует отразить в каждом документе.

После проведения подготовительных работ и составления VMP переходят непосредственно к валидации КС, по результатам проведения которой составляется отчет. В нем должны быть представлены результаты проведения каждого этапа, описаны отклонения и их влияние на работоспособность системы. Завершается отчет заключением о проведенной валидации, рекомендациями и предложениями.

Выводы

1. Установлено, что валидация КС является обязанностью организации и необходимым условием получения лицензии на фармацевтическую деятельность (оптовая торговля лекарственными средствами).
2. Определена последовательность и содержание процедур подготовительного этапа при проведении валидационных работ КС в оптовой фармацевтической организации (процесс хранения ЛП).
3. Разработана структура валидационного мастер-плана для оптовой фармацевтической организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11: Computerized Systems. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf [Accessed 20 February, 2020].

2. PIC/S «Recommendation оп the validation master plan. lnstallation and operational qualification. Nonsterile process validation. Cleaning validation» Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/docs/doc99/gmpanx15_en.pdf [Accessed 20 February, 2020].

3. Приказ Минпромторга от 14 июня 2013 года (ред. от 18.12.2015) №916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики». Приложение № 15 «квалификация и валидация».

SUMMARY

VALIDATION OF COMPUTERIZED SYSTEMS: PREPARATORY STAGE

Petruchok T.I., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The sequence and the content of procedures that constitute the preparatory stage of the validation services were specified. The structure of the validation master plan has been proposed.

Keywords: *validation of computerized systems, validation master plan.*

REFERENCES

1. Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11: Computerized Systems. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf [Accessed 20 February, 2020].

2. PIC/S «Recommendation оп the validation master plan. lnstallation and operational qualification. Nonsterile process validation. Cleaning validation» Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/docs/doc99/gmpanx15_en.pdf [Accessed 20 February, 2020].

3. Prikaz Minpromtorga ot 14 ijunja 2013 goda (red. ot 18.12.2015) №916 «Ob utverzhdenii pravil nadlezhashhej proizvodstvennoj praktiki». Prilozhenie № 15 «kvalifikacija i validacija». (in Russian)

МОТИВАЦИОННЫЕ УСТАНОВКИ СТУДЕНТОВ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ

Проскурина Д.А., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: proskurnina.daryana@mail.ru

В статье представлены результаты опроса, направленные на изучение факторов, влияющих на мотивированность студентов в процессе обучения в вузе.

Ключевые слова: *мотивационные установки, учебный процесс, студенты, фармацевтическая отрасль.*

Мотивация – это внутренний процесс побуждения к действию, который управляет поведением человека. Для получения знаний, умений и навыков в образовательном процессе студенты должны быть соответствующим образом мотивированы. Причем для мотивации важны не только цели, которые ставят перед собой студенты, обучаясь в вузе, но и то, каким образом и при каких обстоятельствах они их достигают. В связи с этим для интерпретации мотивационных установок студентов имеют значение не только так называемые содержательные теории мотивации (теория иерархии потребностей Абрахама Маслоу и др.), но и процессуальные теории мотивации [1, 2]. Так, Виктор Врум, автор «теории ожидания», утверждал, что уровень мотивации человека зависит от его ожиданий. Выполнение определенной работы должно привести к получению вознаграждения, ценного для человека, и он должен быть уверен в том, что выбранный им тип поведения сможет привести к достижению цели. Стейси Адамс, автор «теории справедливости», считал, что человек постоянно сравнивает затрачиваемые им усилия и получаемые вознаграждения с окружающими, находящимися в аналогичной с ним «рабочей» ситуации. В комплексной модели мотивации Лаймана Портера-Эдварда Лоулера говорится о том, что к удовлетворению от труда и повышению его результативности в первую очередь приводит чувство качественно выполненной работы (внутреннее поощрение) и только во вторую – похвала и материальное вознаграждение (внешнее поощрение).

Цель исследования состояла в изучении мотивационных установок студентов при обучении в вузе. Опрос студентов был проведен по разработанной автором анкете, размещенной на сайте ВКонтакте, среди студентов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ). В анкетировании приняли участие 73 человека, из них 41 (56%) студент фармацевтического факультета (7 чел. – I курс, 5 чел. – II курс, 9 чел. – III курс, 9 чел. – IV курс, 11 чел. – V курс) и 32 студента (44%) – факультета промышленной технологии лекарств (9 чел. – I курс, 6 чел. – II курс, 8 чел. – III курс, 9 чел. – IV курс).

Исследование показало, что 56% (41 чел.) всех опрошенных выбрали вуз и профессию исходя из личной предрасположенности и предпочтений, 24% (17 чел.) – по причине престижности специальности, а 20% (15 чел.) – прежде всего под воздействием родителей. Две трети опрошенных сообщили, что основной целью их обучение является получение профессиональных знаний и умений, в то время как одна треть – на первое место поставила получение диплома о высшем образовании.

Основная часть (65%) студентов удовлетворена выбором профессии (23% – ответили, что «да», 42% – «скорее да, чем нет»). Ответили, что не удовлетворены выбором профессии, 10% респондентов, что «скорее нет, чем да» – 25%. Несоответствие выбранной специальности, как показал опрос, во многом связано с тем, что в школьные годы нынешние студенты еще не знали, чем они хотят заниматься.

По результатам анкетирования было выяснено, что большая часть студентов не стремится улучшить свою успеваемость ввиду того, что результаты их и так устраивают (44%), либо не вызывают интереса (15%). Улучшить свою успеваемость хочет меньшинство (41%): по причине не лучших оценок – 22%, в связи с желанием добиться большего – 19% (рис. 1).

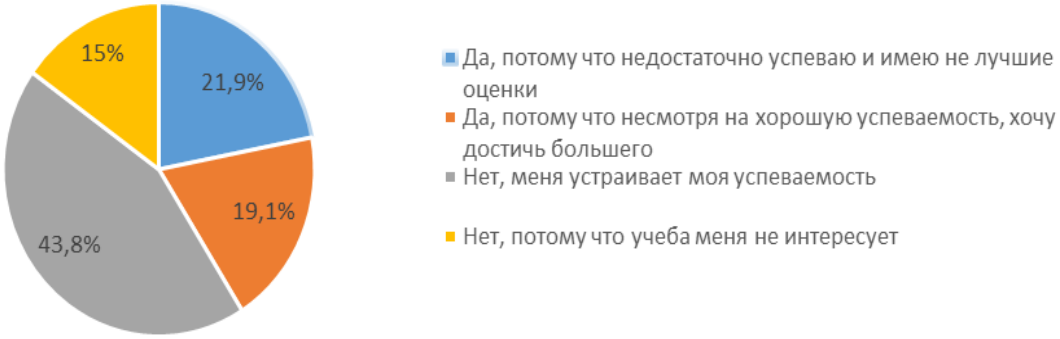


Рис. 1. Ответы студентов о стремлении улучшить свою успеваемость

Оказалось, что снижение мотивированности связано с рядом факторов: отсутствием четко поставленных задач при выполнении работы (21%); завышенными (37%) или заниженными (5%) требованиями; неэффективностью аудиторных занятий (23%); устаревшими методами обучения (19%); неудачно составленным расписанием (22%) и неспособностью преподавателя привить интерес к предмету, который он преподает (17,4%) (рис. 2).

Рис. 2. Факторы, оказывающие негативное влияние на уровень мотивации студентов

По мнению студентов, повысить уровень мотивированности можно в случае увеличения стипендии, при проведении интересно построенных занятий, доброжелательном отношении преподавателей к студентам. Стоит отметить, что почти половина студентов (49%) вынуждена работать, чтобы иметь средства к существованию. Поэтому неудивительно, что в ходе совмещения работы с учебой, сил на занятия остается совсем немного, и как следствие, заинтересованность в обучении падает.

Но сможет ли исключительно рост денежного вознаграждения заставить трудиться усерднее? Конечно, нет, потому что помимо денежного вознаграждения, существует много иных факторов, оказывающих влияние на отношение человека к работе и учебе. Очень важную роль в жизни студента на протяжении всего периода обучения играют преподаватели.

По результатам анкетирования было выяснено, что в наибольшей степени во взаимодействии с преподавателями для студентов важны: взаимопонимание, взаимоуважение и чувство юмора (68%), взаимодействие с преподавателем как с наставником (48%), получение ценных знаний (45%), умение преподавателя точно и грамотно доносить информацию (17%). Очень важно четко излагать требования к выполнению той или иной работы, чтобы студент осознавал, что ему нужно сделать, чтобы добиться желаемого результата.

Анкетирование также показало, что мотивированность студентов можно повысить, если преподаватель сумеет донести до учащихся необходимость знаний и умений, которые они получают по дисциплине, для освоения профессии и карьерного роста. Студентам всегда полезно узнать, как приобретенные компетенции могут быть применены на практике. Заинтересованность также повышается, если используются современные методики обучения (проведение деловых игр, конкурсов, представление проектов с последующей церемонией награждения лучших работ).

Таким образом, на основании результатов опроса, можно сделать вывод, что для студентов важно ощущать поддержку в лице преподавателя, иметь возможность проявить свои интеллектуальные способности и личностные качества, обсудить возникшие проблемы. Немаловажную роль в повышении мотивации студентов может сыграть также увеличение стипендии. Тогда студенты смогут целиком посвятить себя учебе и научной деятельности, участию в дополнительных образовательных проектах, конференциях, олимпиадах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврикова С.С. История развития теорий мотивации. Студенческий форум: электронный научный журнал 2018; 17(38). Режим доступа: https://nauchforum.ru/journal/stud/38/40199 [Дата обращения – 20.02.2020].

2. Кузнецова А.Ю. Основные теории мотиваций. Студенческий: электронный научный журнал 2019; 2(46). Режим доступа: https://sibac.info/journal/student/46/129422 [Дата обращения – 20.02.2020].

SUMMARY

MOTIVATIONAL SETTINGS OF STUDENTS IN THE EDUCATIONAL PROCESS

Proskurina D.A. 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The paper dealt with a survey devoted to investigation of the factors affecting students' motivation in the studying process at the university.

Keywords: *motivation, educational process, students, pharmaceutical industry.*

REFERENCES

1. Gavrikova S.S. The history of the development of theories of motivation. Student forum: electronic scientific journal 2018; 17 (38). Available at: https://nauchforum.ru/journal/stud/38/40199 [Accessed 20 February, 2020].

2. Kuznetsova A.Yu. The main theory of motivation. Student: electronic scientific journal 2019; 2 (46). Available at: https://sibac.info/journal/student/46/129422 [Accessed 20 February, 2020].

ОБЗОР РЫНКА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Проскурнина Д.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Дельвиг-Каменская Т.Ю.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** proskurnina.daryana@mail.ru

В статье отражена актуальность применения ингибиторов протонного насоса. Представлен актуальный перечень препаратов, применяемый в лечении кислотозависимых заболеваний. Приведен анализ рынка ингибиторов протонной помпы, а также выделены лидеры рынка.

Ключевые слова: *кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, маркетинговое исследование, рынок препаратов ИПП.*

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 заболеваний и неправильное лечение, либо его отсутствие. Зачастую это приводит к серьезным осложнениям. По данным федерального регистра на конец 2017 года общая численность пациентов с диагнозом болезни органов пищеварения в России составляло 4985801 человек, что в пересчете на долю населения – 3,38 % от всех жителей страны [1].

Неотъемлемой частью в лечении данных заболеваний являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) – лекарственные препараты, которые предназначены для лечения КЗЗ 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].

На сегодняшний день ИПП представлены 6 международных непатентованных наименований (МНН): Омепразол, Пантопразол, Лансопразол ,Рабепразол, Эзомепразол и Декслансопразол [3].

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р один из ингибиторов протонной помпы – омепразол (капсулы; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; таблетки, покрытые оболочкой) включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [4].

По данным DSM Group в 2019 году ИПП было продано 108394230 упаковок на сумму 11 982 842 378,99 рублей (рис. 1).

Рис. 1. Объем и динамика рынка ИПП в 2014-2019г., млн. руб.

Лидирующую позицию в упаковках на протяжении последних 6 лет занимает препарат Омепразол (Производство Медикаментов), объем произведенной за год продукции составляет 31909668 упак (рис. 2).

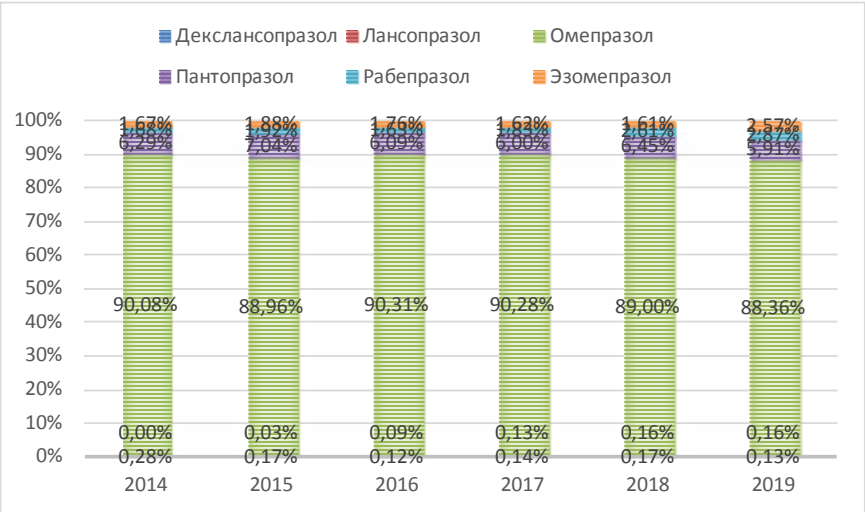


Рис. 2. Структура рынка ИПП, 2014-2019 гг, упаковки

По долевым продажам различных поколений ИПП, лидером является Омепразол, его доля продаж на 2014 г. составляла 90,10 %, в 2019г. доля была снижена до 88,4%, но лидирующая позиция сохранена (рис. 3). Декслансопразол поднял свою позицию с 0,00% 2014 г. до 0,16% в 2019 г. Доли Лансопразола и Пантопразола были снижены с 0,28% и 6,29% 2014г. до 0,13% и 5,91% 2019 г.

Что касается Рабепразола и Эзомепразола, их доля продаж на 2014 г. составляла 1,68% и 1,67 % в 2019 доля была повышена до 2,87% первого и 2,57% второго [5].

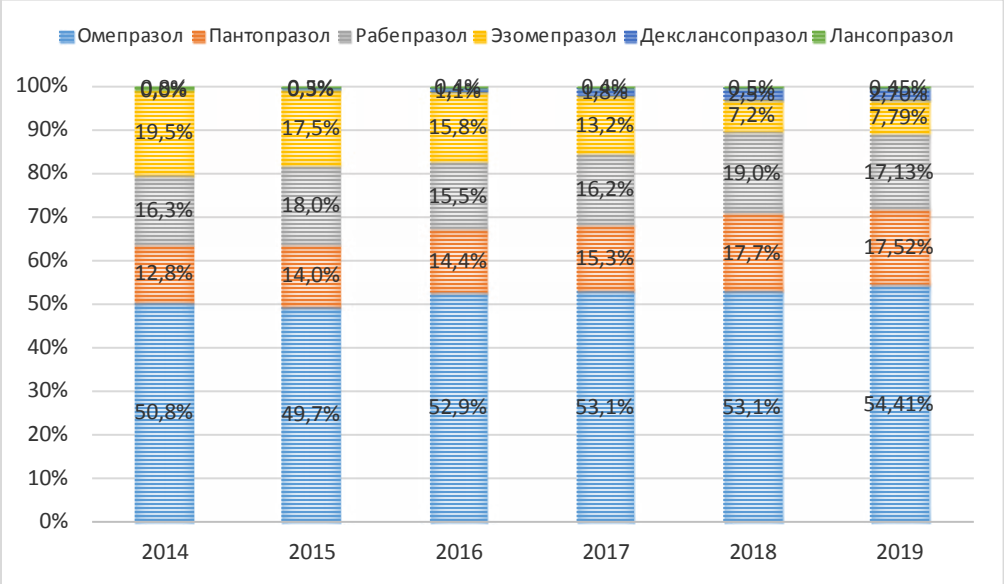


Рис. 3. Структура рынка ИПП, 2014-2019 гг, рубли

Таким образом, с уверенностью можно сказать, что ингибиторы протонного насоса незаменимы в лечении кислотозависимых заболеваний, за счёт снижения продукции соляной кислоты путем блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса – Н+/К+-АТ Фазы. На данный момент доминирующую позицию занимает Омепразол, в 2019г. доля продаж составляла 88,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистический сборник 2017 год/ Заболеваемость всего населения России в 2017 году / [Электронный ресурс] https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god [дата обращения 21.02.2020].

2. И.В. Маев, А.А. Самсонов, П.А. Белый, Е.Г. Лебедева. Астроэзофагеальная рефлюксная болезнь – лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ [Электронный ресурс] https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6453 [дата обращения 11.11.2019].

3. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)/Медицинская справочная [Электронный ресурс] https://med-09.ru/at196.htm [дата обращения 11.11.2019].

4. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // РЖГГК. – №3. – 2004. [дата обращения 11.11.2019].

5. Фармацевтический рынок России Аналитический отчет DSM Group.

SUMMARY

PROTON PUMP INHIBITOR MARKET OVERVIEW

Proskurnina D.A., master's student of 1 year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article reflects the relevance of proton pump inhibitors and their mechanism of action. The current list of drugs used in the treatment of acid-dependent diseases is presented.

***Keywords*:** *acid- dependent diseases , proton pump inhibitors, mechanism of action, marketing research, IPN drug market.*

REFERENCES

1. Statistical collection 2017/ Incidence of the entire population of Russia in 2017/ [Electronic resource] https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god [accessed 21.02.2020].

2. I. V. Mayev, A. A. Samsonov, P. A. Bely, E. G. Lebedeva. Astroesophageal reflux disease-leader of acid-dependent pathology of the upper gastrointestinal tract / [Electronic resource] https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6453 [accessed 11.11.2019].

3. Anatomic-therapeutic-chemical classification (ATX) / Medical reference [Electronic resource] https://med-09.ru/at196.htm [accessed 11.11.2019].

5. Pasechnikov V. D. Keys to choosing the optimal proton pump inhibitor for the treatment of acid-dependent diseases. – No. 3. – 2004. [accessed 11.11.2019]

6. Russian pharmaceutical market. DSM Group analytical report.

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕСУРСОВ СЕТИ ИНТЕРНЕТ КОНЕЧНЫМИ ПОТРЕБИТЕЛЯМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Родивилова А.Ю., аспирант 2-го года обучения
Руководитель: **Чупандина Е.Е.**, д. фарм. наук, проф.
Воронежский государственный университет,
394018, Воронеж, Университетская пл. 1, Российская Федерация

***E-mail*:** anrodivilova@yandex.ru

В статье представлены результаты дистанционного опроса, посвященного изучению и анализу использования ресурсов сети интернет конечными потребителями лекарственных препаратов (ЛП). В ходе анализа было установлено, что наиболее значимой причиной обращения к интернет- ресурсам является недостаток времени на посещение врача, также был составлен рейтинг самых популярных запросов потребителей ЛП в отношении здоровья, медицины и ЛП в сети интернет. Выявлены наиболее популярные и востребованные сетевые ресурсы для поиска информации о здоровье и ЛП. Установлено, что в целом конечные потребители ЛП открыты для медицинской информации, представленной в интернете и большая часть респондентов считают ее достоверной. Описаны перспективы развития данного канала коммуникации.

Ключевые слова: *продвижение лекарственных препаратов, цифровой маркетинг, прямая реклама для потребителей, интернет-продвижение лекарственных препаратов.*

В последние годы на фармацевтическом рынке наблюдается изменение модели поведения конечных потребителей при выборе ими лекарственных препаратов (ЛП) и совершении покупки. Согласно данным исследования «Healthindex», проведенного компанией Ipsos Healthcare, растет внимание покупателей к рекламе ЛП в интернете. Информацией о здоровье и препаратах интересуются 37% респондентов, при этом 5% совершали покупку, увидев рекламу ЛП [1]. Эти данные говорят о том, что фармацевтические компании и аптечные сети стали активно использовать инструменты digital-маркетинга для продвижения ЛП среди конечных потребителей в сети интернет [2]. Развивающийся интерес целевой аудитории к цифровому каналу коммуникации провоцирует соответствующие ответные действия со стороны фарминдустрии в виде разработки актуального контента и создания новых информационных порталов, способных удовлетворить интерес конечных потребителей ЛП в отношении широкого спектра вопросов о здоровье [3]. В связи с этим, целью нашего исследования является проведение анализа использования ресурсов сети интернет конечными потребителями ЛП.

Экспериментальная часть

Эмпирическая база – 436 анкет, полученных в ходе онлайн-анкетирования конечных потребителей ЛП в период с ноября 2019 по февраль 2020 г. Исследование проводилось с применением технологии Googl.

Формы в дистанционном режиме. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета программных продуктов Google.Apps с использованием методов ранжирования, группировки, а также, структурного, логического и графического анализа.

В исследовании приняли участие в основном женщины (92%) в возрасте от 18 до 70 лет. Большинство респондентов указали на наличие дома персонального компьютера (ПК), ноутбука или планшета (суммарно 98%) и возможность свободного доступа к ресурсам сети интернет (98%). Также, 61% респондентов отметили, что для поиска информации о здоровье и ЛП предпочитают использовать смартфон. Большая часть респондентов ответили, что регулярно (1 раз в неделю) осуществляют поиск медицинской информации в интернете (53%), также 32% опрошенных сообщили, что искали подобную информацию в интернете хотя бы 1 раз за последние 3 месяца. На Рисунке представлен рейтинг основных запросов конечных потребителей ЛП в сети интернет в отношении здоровья.

Рис. Рейтинг запросов конечных потребителей ЛП в отношении здоровья, медицины и ЛП в сети интернет

Большинство респондентов ищут информацию о ЛП в интернете по причине отсутствия времени на посещение врача (47%) либо потому что доктор (30%) или фармацевтический работник (26%) не предоставил полную информацию о назначенных лекарствах, также 27% участников опроса, считают что способны самостоятельно подобрать себе лечение на основании информации представленной в интернете, а 10% не доверяют врачебным рекомендациям и перепроверяют правильность назначения ЛП. Недостаток времени на посещение врача и высокий уровень уверенности в собственных силах в части принятия решения о необходимости использования того или иного ЛП, на наш взгляд, могут способствовать отступлению от концепции ответственного самолечения и привести к нерациональному использованию лекарственных средств и появлению нежелательных реакций или увеличит затраты на лечение.

Также нами было установлено, что самыми популярными ресурсами о здоровье и ЛП в интернете являются: справочники ЛП (43%), сайты о здоровом образе жизни и правильном питании (32%), онлайн-аптеки (29%) и сайты аптечных сетей (27%), а также форумы с отзывами о применении различных препаратов (22%). Аутсайдерами по популярности среди потребителей оказались сайты компаний-производителей ЛП (10%) и сайты медицинских и фармацевтических изданий (5%). При этом, 24% респондентов отметили, что обращали внимание на рекламу ЛП в интернете и 10% пользовались услугой бронирования или заказа лекарств через сайт или приложение для смартфона. Наиболее востребованными сервисами для заказа и бронирования ЛП, в соответствии с полученными данными, являются «Apteka.ru» (56%) и сайты/приложения аптечных сетей (35%), также следует отметить рост популярности использования маркетплейса «Ozon.ru» для вышеуказанных целей среди конечных потребителей ЛП (5%). Полученные данные говорят о том, что значительная часть потребителей ЛП открыта к медицинской информации, представленной на различных ресурсах сети интернет, обращает внимание на рекламу ЛП и готова к совершению дистанционной покупки лекарств, что в свою очередь, будет способствовать дальнейшему развитию данного канала коммуникации фармкомпаний с целевой аудиторией для продвижения ЛП в digital-формате.

Участники опроса указали, что в целом доверяют контенту о ЛП, представленному в интернете (71%) и наиболее достоверной считают информацию из инструкции по применению ЛП (40%), а также данные о ценах и наличии ЛП в аптеках (38%), представленные на сайтах и в специализированных приложениях. Данный факт вызывает некоторые опасения, в связи с тем, что конечные потребители ЛП не обладают специальными профессиональными знаниями и могут не верно интерпретировать полученную информацию, либо принять решение о применении ЛП в тех случаях, когда в этом нет необходимости, либо изменить врачебные назначения, прочитав отзывы на форумах и других ресурсах.

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты указывают на активное использование широкого перечня интернет-ресурсов конечными потребителями ЛП в процессе поиска информации о здоровье, медицине и ЛП.

2. Большинство респондентов (71%) доверяют информации о ЛП, представленной в сети интернет, но в силу того, что они не обладают специальными профессиональными знаниями увеличивается вероятность самостоятельного принятия решения о покупке ЛП, на основании информации полученной из интернет-источников, или изменения своего выбора на другой ЛП исходя из отзывов пациентов в на форумах и в социальных сетях, что не всегда является объективным и требует обращения за консультацией к специалисту.

3. Недостаток времени на посещение врача и высокий уровень уверенности потребителей ЛП в собственных силах в части принятия решения о необходимости применения того или иного лекарства, способствуют нарушению концепции ответственного самолечения и могут привести к нерациональному использованию лекарственных средств, а также к появлению нежелательных реакций или увеличению затрат на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ipsos Comcon «Меняющееся поведение потребителя на фармрынке в эпоху цифровой трансформации». [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.thinkwithgoogle.com/intl/ru-ru/industry/pharma/pharma-google/ (Дата обращения: 01.12.2019)

2. Кузёмкина А.В., Болдырева Е.В. «Использование собственных интернет-ресурсов аптечными организациями как ключевой элемент маркетинга». Polish Journal of Science. 2020. № 24-1 (24). С. 36-38.

3. Родивилова А.Ю., Дорохина В.В. «Digital-маркетинг: новые возможности в системе продвижения лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке». В сборнике: Фармация будущего – 2019 Материалы студенческой научной сессии и конкурса. Воронежский государственный университет. 2019. С. 41-44.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE USE RESOURCES OF THE INTERNET BY THE END CONSUMERS OF MEDICINES

Rodivilova A.Y., postgraduate student of the second year of study
Voronezh State University
1, University Sq., Voronezh, 394018, Russian Federation

The paper presents the results of a remote survey devoted to the study and analysis of the use of Internet resources by end consumers of medicines. The analysis found that the most significant reason for accessing Internet resources was the lack of time to visit a doctor, and a rating was also compiled of the most popular requests of consumers regarding health and medicines on the Internet. The most popular and demanded network resources for searching information about health and medicines were revealed. It was found that, in general, end-consumers of medicines are open to medical information presented on the Internet, and the majority of respondents consider it reliable. The development prospects of this communication channel are described.

Keywords: *drug promotion, digital marketing, direct-to-consumer advertising (DTCA), online drug promotion*.

REFERENCES

1. Ipsos Comcon «Menyayushcheesya povedenie potrebitelya na farmrynke v epohu cifrovoj transformacii». [Elektronic resource]. Available at: https://www.thinkwithgoogle.com/intl/ru-ru/industry/pharma/pharma-google/ (accessed 01.12.2019). (in Russian)

2. Kuzyomkina A.V., Boldyreva E.V. «Ispol'zovanie sobstvennyh internet-resursov aptechnymi organizaciyami kak klyuchevoj element marketinga». Polish Journal of Science. 2020. № 24-1 (24). S. 36-38. (in Russian)

3. Rodivilova A.YU., Dorohina V.V. «Digital-marketing: novye vozmozhnosti v sisteme prodvizheniya lekarstvennyh preparatov na rossijskom farmacevticheskom rynke». V sbornike: Farmaciya budushchego – 2019 Materialy studencheskoj nauchnoj sessii i konkursa. Voronezhskij gosudarstvennyj universitet. 2019. S. 41-44. (in Russian)

АНАЛИЗ УРОВНЯ РОЗНИЧНЫХ ЦЕН КОСМЕЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Сабитов А.С.[1], PhD докторант 2 курса, Акпаева К.М.[2]

[1] НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова»,
050000, г. Алматы, ул. Толе-би д. 94, Республика Казахстан

[2] НАО «Медицинский университет Астана»,
010000, г. Нур-Султан, ул.Бейбитшилик, 49а, Республика Казахстан

E-mail: acxam78@gmail.com

Проведен анализ уровня розничных цен лечебной косметики – космецевтики антивозрастной категории для кожи лица, с целью определения возможности приобретения населением.

Ключевые слова: *космецевтика, косметические продукты, лечебная косметика.*

Понятие «космецевтика» ввел в обиход Рэймонд Риид в 1961г. [1] для выделения определенных видов косметических продуктов, которые были так тесно связаны с научной точки зрения с лекарственными средствами, что было практически невозможно различить данные две категории. Он определил, что продукт должен соответствовать следующим понятиям для применения термина «космецевтика» к нему:

- Должен быть научно разработан для наружного применения к телу человека;
- Должен приносить полезный и желаемый результат;
- Должен иметь желаемые эстетические характеристики; и
- Должен соответствовать строгим химическим, физическим и медицинским стандартам.

В настоящее время многие источники [2, 3] различают три вида космецевтических продуктов, в зависимости от степени (уровня) проникновения и воздействия на кожу человека. Космецевтики первого уровня работают в эпидермисе – верхнем слое кожи. К этой категории космецевтиков относятся товары следующих брендов, реализующиеся в основном через аптеки: «Vichy», «Avene», «Lierac», «Uriage», «Nuxe», «Skincode» «Pharmcosmetic», «La Roche Posay», «Green line». Космецевтики второго уровня работают не только в слоях эпидермиса, но и в слоях дермы, более глубоком слое кожи. Представителями данного класса являются: "NSP", "RBC Life", "Irwin Naturals", "AmWay". В основе космецевтиков второго уровня лежат натуральные биологически активные компоненты, воздействующие на два верхних слоя кожи человека. Космецевтики третьего уровня эффективно воздействуют на все три слоя кожи – эпидермис, дерму и гиподерму, оказывая более глубокий и эффективный терапевтический эффект. Данный тип космецевтиков отличается высокой стоимостью, что связано с более высокими затратами на разработку и проведением обширных клинических исследований для подтверждений терапевтического эффекта. В состав космецевтиков третьего уровня может входить множество компонентов, включая EGF (эпидермальный фактор роста), Коэнзим Q 10 в нано капсулах, или же молекулярные соединения фуллерены. К космецевтике третьего уровня можно отнести отдельные продукты компаний "Cefine", "Celevenus", "Menard", "Kanebo", "Is Clinical".

Экспериментальная часть

Нами был проведен анализ ценовых категорий космецевтических продуктов возможных к приобретению в Республики Казахстан, для определения ценовой доступности каждого из уровней космецевтических продуктов для населения. Предметом анализа были взяты цены на космецевтические продукты (крема, сыворотки, эмульсии) антивозврастной категории для кожи лица, как распространённый вид продукта космецевтической индустрии.

В Таблице 1 представлены результаты анализа: средняя, минимальная и максимальная розничная цена космецевтических продуктов каждого уровня и количество продуктов, участвовавших в выборке.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА РОЗНИЦНЫХ ЦЕН ТРЕХ УРОВНЕЙ КОСМЕЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ

Уровень	Средняя цена, тенге	Мин. цена, тенге	Макс. цена, тенге	Кол-во
1	11 148,00	3 050,00	24 080,00	18
2	35 299,60	6 840,00	127 465,00	6
3	78 049,83	30 400,00	173 995,00	9

Выводы

Согласно проведенному анализу видно, что чем выше уровень проникновения и воздействия на кожу космицевтического продукта, тем выше его розничная стоимость. В то же время, стоит заметить, что на рынке имеются относительно недорогие космецевтические продукты 2го уровня. Стоимость космицевтических продуктов складывается из множества факторов, таких как затраты на производство, включающие стоимость разработки и тестирования, стоимость ингредиентов, материалов и рабочей силы, прибыльности производителя и затрат на маркетинговые и иные мероприятия, затрат на регистрацию и сертификацию, прибыльность оптовой фирмы дистрибьютора, а также наценки розничного звена.

Космецевтические продукты первого уровня возможно приобрести в розничных аптеках, продукты второго уровня чаще всего распространяются компаниями сетевого (многоуровнего) маркетинга, тогда как космецевтики третьего уровня возможно приобрести только на специализированных веб сайтах производителя или же косметических клиниках.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Reed, Raymond. The definition of “Cosmeceutical”. Journal of Cosmetic Science, 1962; 13,2: 103-106.

2. Космецевтика. Режим доступа: https://medaboutme.ru/zdorove/spravochnik/slovar-medicinskih-terminov/kosmetsevtika/ [Дата обращения – 29.02.2020].

3. Шадрина В. О. Специфика реализации космецевтики в РФ. Бизнес-образование в экономике знаний, 2016; 3: 70-73.

SUMMARY

ANALYSIS OF COSMESUTICALS’ RETAIL PRICE LEVELS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Sabitov A.S.[1], 2nd year PhD student, Akpaeva K.M.[2]

[1] Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov;

94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan

[2] Astana Medical University,

Bejbitshilik, St., 49a, Nur-Sultan, 010000, Republic of Kazakhstan

An analysis of the level of retail prices of medicinal cosmetics – cosmeceuticals of the anti-aging category for facial skin is carried out in order to determine the possibility of purchase by the population.

Keywords: *cosmeceuticals, cosmetic products, medicinal cosmetics.*

REFERENCES

1. E. Reed, Raymond. The definition of “Cosmeceutical”. Journal of Cosmetic Science, 1962; 13,2: 103-106.

2. Kosmecevtika. Availabe at: https://medaboutme.ru/zdorove/spravochnik/slovar-medicinskih-terminov/kosmetsevtika/ [Accessed – 29.02.2020]. (in Russian).

3. Shadrina V. O. Specifika realizacii kosmecevtiki v RF. Biznes-obrazovanie v jekonomike znanij, 2016; 3: 70-73. (in Russian).

СЕТЕВЫЕ ПАРТНЕРСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ В РОССИИ

Самуйлова Е.К., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Екшикеев Т.К.**, канд. экон. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Elizaveta.samujlova@pharminnotech.com

Рассмотрена и проанализирована тема сетевого партнерства в фармацевтической отрасли в России, приведены примеры такого взаимодействия.

Ключевые слова: *сетевое партнерство, фармацевтическая отрасль, сотрудничество.*

Сегодня фармацевтическая отрасль является одним из приоритетных высокотехнологичных направлений и объективно занимает особое место в экономической системе нашей страны. Бизнес модель (БМ) фармацевтических компаний играет существенную роль в успешности деятельности компании, так как с каждым годом эффективность использования традиционных инструментов конкурентной борьбы (например, степень разнообразия предлагаемых продуктов) становится все ниже. В процессе насыщения рынков дифференциация продуктов становится все сложнее реализуемой, при этом компании продолжают инвестировать значительные средства в исследования и разработки новых препаратов. В результате складываются гибкие формы взаимодействия, в которых сочетаются конкуренция и сотрудничество.

Одним из факторов распространения сетевого партнерства является экономическая глобализация [1]. Более того, именно в условиях нового уклада – сетевой экономики формируются конкурентные преимущества, основанные на развитии инновационной сферы. Переход инновационной деятельности от традиционного линейного на сетевой принцип организации создаст предпосылки повышения эффективности инновационной деятельности.

Сетевое партнерство в фармацевтической отрасли можно определить, как долгосрочное сотрудничество двух или более независимых предприятий в целях повышения эффективности деятельности: выхода на новый уровень качества производимой продукции, разработки и внедрения новшеств, возможности более быстрого освоения рынка, а также экономии времени и ресурсов на проведение НИОКР и сокращения транзакционных издержек. В рамках такого партнерства сотрудничающие предприятия не утрачивают свою независимость.

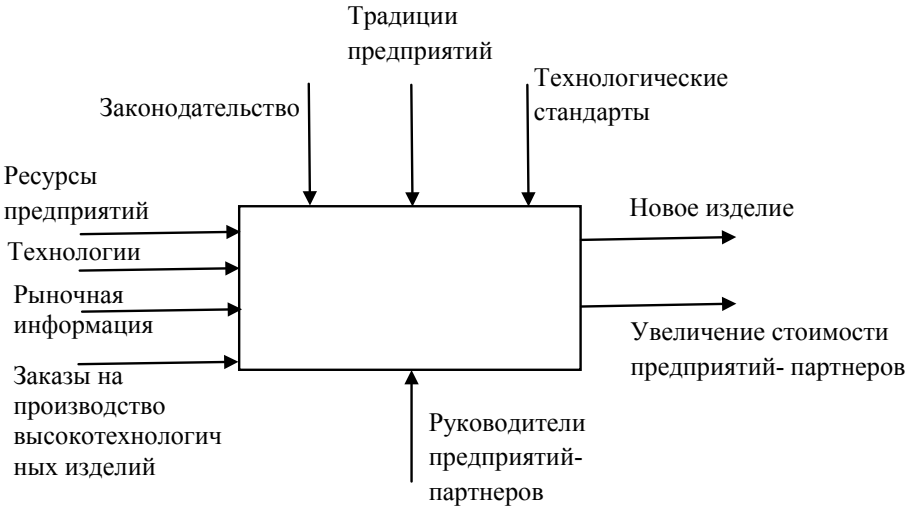


Рис. 1. Контекстная диаграмма организационно-экономической модели сетевого партнерства

На рис. 1 представлена организационно-экономическая модель сетевого партнерства в фармацевтической отрасли в общем виде, так как сотрудничество может быть реализовано в широком спектре форм, каждая из которых имеет свои особенности. Анализ российского рынка показал, что в фармацевтической отрасли можно выделить 3 основные сетевые формы сотрудничества: стратегические партнерства, аутсорсинг, кластеры. Классификация может быть представлена и по отдельным родственным группам в зависимости от признаков

их образования. Например, по видам деятельности – экономическая кооперация, промышленное сотрудничество, научно-техническая кооперация и т.д. В качестве примера может служить контрактное производство лекарственного препарата одной фармацевтической компанией для другой фармацевтической компании, осуществившей исследования и разработку лекарственного препарата. По стадиям – предпроизводственная, производственная и коммерческая кооперация. По типу интеграции – горизонтальная, вертикальная и смешанная. Например, стратегический альянс можно определить, как одну из форм горизонтальной интеграции, отличительным признаком которой является сотрудничество конкурентов, действующих на одной и той же ступени цепочки создания стоимости. Примерами стратегических партнерств можно привести партнерства с такими иностранными компаниями, как Pfizer, Roche, Merk & Co., Abbvie, Johnson & Johnson и др. (таблица).

Таблица

ПРИМЕРЫ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ПАРТНЕРТВ РОССИЙСКИХ И ИНОСТРАННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

Зарубежная компания	Российская площадка	Специализация
«Файзер»	НПО «Петровакс Фарм», Московская область	Инновационная пневмококковая вакцина
«Рош»	Фармстандарт, Уфа	Мабтера (ритуксимаб)
«Санофи»	Нанолек, Кировская область	Пятикомпонентная комбинированная вакцина аАКДС–ГепВ+Hib «Пентавакцина»

В период с 2001 по 2015 год в Российской Федерации было введено в эксплуатацию 36 фармацевтических предприятий по производству готовых лекарственных форм [2]. Эмпирическим путем было выявлено, что среди данных предприятий 18 фармацевтических компаний предлагают услуги контрактного производства, осуществляя тем самым сетевое партнерство в области промышленного сотрудничества. Такими компаниями являются, например, ЗАО «Канонфарма Продакшн», ЗАО «Зио-здоровье», ООО «Хемофарм», ЗАО «Фармфирма «Сотекс», АО «Рафарма» и др. Остальные компании открыты для сотрудничества в области исследований и разработок, а также сбыта продукции. Примером таких предприятий может быть Петровакс, который активно сотрудничает с ведущими российскими и международными научно-исследовательскими институтами для создания новых продуктов, трансфера технологий полного цикла производства. Совместно с ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА России проведена разработка и внедрена технология производства высокоочищенных антигенов вируса гриппа без использования ртутьсодержащих консервантов. Благодаря реализованному проекту, с 2016 года все компоненты вакцины Гриппол® плюс выпускаются в России [3].

Для оценки эффективности деятельности сетевых партнерств представляется возможным рассмотреть данные АО «Фармстандарт», осуществляющей сетевое партнерство в форме контрактного производства. По данным годовых отчетов компании, в период с 2014 по 2016 год было локализовано более 75 препаратов, при этом их количество с каждым годом увеличивалось почти в 2 раза.

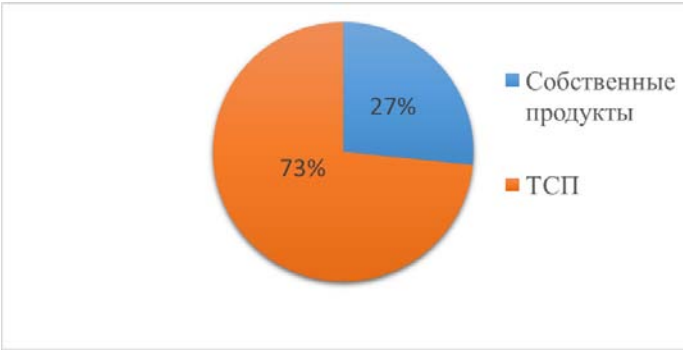


Рис. 2. Процентное соотношение собственных продуктов и ТСП

Процентное соотношение собственных продуктов в портфеле компании и товаров сторонних производителей (ТСП) в 2016 году говорит о существенном преобладании последних. Выручка Фармстандарта в 2016 году составила 61 786 млн. руб., при этом выручка от производства и реализации ТСП – 36 222 млн.руб. [4]. Компания по итогам 2016 года входила в ТОП-20 фирм-производителей ЛП по

объёму аптечных продаж розничного коммерческого рынка России [5], что подтверждает возможности сетевого партнерства о завоевании выгодных позиций на рынке и быстром освоении новых технологий. Таким образом, создание сетевых партнерств дает возможность российским компаниям быстрее продвигаться в области исследований и разработок, производства и продвижения продукции и выводить российскую фармацевтическую отрасль на новый уровень развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шерешева М.Ю. Формы сетевого взаимодействия компаний. М.: Издательский дом Государственного университета Высшей школы экономики; 2010: 340.

2. Проект стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года. Niejournal. Режим доступа: https://niejournal.ru/strategy-farm/#_ftnref7 [Дата обращения – 03.02.2020].

3. Вакцина Гриппол плюс будет производиться с использованием российских антигенов вируса гриппа. Фарминдекс.РФ. Режим доступа: https://www.pharmindex.ru/new17964.html [Дата обращения – 03.02.2020].

4. Годовой отчет компании Фармстандарт. Режим доступа: https://pharmstd.ru/page_28.html [Дата обращения – 03.02.2020].

5. Фармацевтический рынок России 2016. DSM Group. Режим доступа: https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2016_rus.pdf [Дата обращения – 05.02.2020].

SUMMARY

NETWORK PARTNERSHIPS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN RUSSIA

Samuylova E.K., 2nd year master's student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The topic of network partnership in the pharmaceutical industry in Russia is considered and analyzed, and examples of such interaction are given.

Keywords*: network partnership, pharmaceutical industry, cooperation.*

REFERENCES

1. Sheresheva M. Y. Forms of network interaction of companies. Moscow: Publishing House of the State University of the Higher School of Economics; 2010: 340. (in Russian).

2. Draft strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2030. Niejournal. Available at: https://niejournal.ru/strategy-farm/ # _ftnref7 [Accessed 03.02.2020].

3. The Grippol plus vaccine will be produced using Russian influenza virus antigens. Pharmindex.Russian Federation. Available at: https://www.pharmindex.ru/new17964.html [Accessed 03.02.2020].

4. Pharmstandart Annual Report. Available at: https://pharmstd.ru/page_28.html [Accessed 03.02.2020].

5. Pharmaceutical market of Russia 2016. DSM Group. Available at: https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2016_rus.pdf [Accessed 05.02.2020].

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ – УРАВНЕНИЕ СО МНОГИМИ НЕИЗВЕСТНЫМИ

Селифонова Т.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Дельвиг-Каменская Т.Ю**., канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская федерация

E-mail: selifonowa-tatyana@mail.ru

Литературный обзор по проблеме синдрома хронической усталости и методам его лечения является частью исследования, нацеленного на маркетинговый анализ российского рынка препаратов для лечения заболевания и оценку перспектив его развития.

Ключевые слова: *синдром хронической усталости, инфекционная теория, иммунитет, стрессы, нервная система, психостимуляторы.*

Каждый из нас в повседневной жизни сталкивался с чувством усталости. Стрессы, переутомления, динамика ритма большого города и многие другие факторы могут быть результатом появления данного состояния. Но что делать, если усталость не отступает даже после длительного отдыха, а наоборот, усиливается? Есть вероятность, что переутомление превращается в патологическое состояние, которое может служить причиной, или даже следствием, более серьезных заболеваний. Усталость, возникающая на фоне привычных для человека умственных или физических нагрузок, сохраняющаяся после отдыха, обозначается термином «астения» или же называется синдромом хронической усталости (СХУ). Данное состояние можно смело причислить к числу самостоятельных нозологических единиц и привести следующее наиболее распространенное определение: синдром хронической усталости – это заболевание, характеризующееся чрезмерной, инвалидизирующей усталостью, длящейся как минимум 6 месяцев, и сопровождающееся многочисленными суставными, инфекционными и нейропсихическими симптомами [1]. Наиболее частыми симптомами СХУ является нарушение памяти, концентрации внимания, бессонница, болезненность или скованность мышц и суставов, головная боль, зрительные нарушения, психологические проблемы и др. Первое официальное упоминание о данном заболевании относится к 1988 году в США.

СХУ рассматривался Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для внесения в МКБ-11 в 2018 году, но так и не был внесен в реестр официально определенных болезней за отсутствием достаточного количества информации. ВОЗ прокомментировала ситуацию следующим образом: «На данный момент мы считаем, что должно быть собрано больше информации и проведено больше исследований для четкого понимания того, как люди получают синдром хронической усталости, каков точный механизм заболевания и что можно сделать, чтобы его предотвратить»[6].

И действительно, данное заболевание набирает обороты, число пациентов, страдающих от данного синдрома, растет, а четкого представления о его возникновении, а следовательно, и о точных методах лечения и предотвращения данного состояния на сегодняшний день нет.

Ряд исследователей находят объяснения заболевания в различных областях: вирусной и психической природе СХУ, а также в нарушениях структуры и функциях мозга, нейроэндокринном ответе, иммунной дисфункции. Поэтому многие ученые говорят о том, что СХУ – это гетерогенный синдром, в основе которого лежат различные патофизиологические аномалии[1]. В связи с этим выделен ряд теорий, которые имеют свое объяснение и предлагают определенные методы лечения. К числу гипотез, которые предположительно могут объяснить появление болезни можно отнести: дефицит магния, кальция, витаминов группы В и Д, вегетативная дисфункция, нарушения со стороны иммунной системы, психические расстройства, различного рода аллергические реакции организма и др. Рассмотрим самые распространенные из них:

1. Инфекционная (вирусная) теория

Много исследований направлены на поиск патогенных факторов или организмов, которые могли бы быть причиной СХУ. Значительное количество работ посвящены роли герпес вирусов (вируса Эйнштейна-Барр и вируса герпеса 6 типа), вируса гепатита С, ретровирусов, энтеровирусов в возникновении синдрома хронической усталости. Были зарегистрированы случаи распространения данного заболевания в форме эпидемии в Неваде (США) на острове Тахо [4].

В пользу данной теории свидетельствует тот факт, что дебют синдрома часто возникает после перенесённой вирусной инфекции. При серологическом исследовании крови пациентов с СХУ выявляется повышенный титр антител к данного рода возбудителям инфекции. Но данная теория подвергается определенной критике, так как терапия, направленная на подавление вирусной инфекции, не улучшает течение заболевания [1]. В лечении в основном используют нестероидные противовоспалительные средства, которые позволяют снизить болевые ощущения и снять первичные симптомы, а так же противовирусные препараты, которые останавливают размножение вирусов в организме пациента.

2. Эндокринная теория

Нарушение работы надпочечников приводит к нейромедиаторной гипотензии, синдрому апостуральной ортостатической тахикардии, паническим атакам, а также может наблюдаться горячая и холодная

потливость[7]. Данные симптомы имеют определенную схожесть с симптомами СХУ, что указывает на возможную взаимосвязь.

В 1991 году группа исследователей представила данные об активации гипоталамо-гипофзарно-надпочечниковой (ГГН) системы у пациентов с СХУ, после чего многие другие ученые подтвердили дисфункцию ГГН при СХУ. Было высказано предположение, что восполнение гипотетической глюкокортикоидной недостаточности приведет к улучшению симптомов синдрома. С целью подтверждения гипотезы были проведены контролируемые рандомизированные исследования, где одной группе пациентов назначались дозы гидрокортизона, а другой – плацебо. У всех участников (70 человек) до исследования было диагностировано СХУ. После окончания эксперимента авторы наблюдали снижение уровней усталости у 34% пациентов при активном лечении в сравнении с 13% в группе плацебо. У пациентов, ответивших на лечение, выражено повысилась трудоспособность [4].

При СХУ, как и при повседневной усталости, характерны проблемы со щитовидной железой. Щитовидная железа контролирует скорость метаболических процессов в организме, а при дисфункции щитовидной железы человек набирает лишний вес, становится сложно переносить холод, появляется усталость и болевые ощущения, а также чувство растерянности.

Одной из проблем, которая возникает при установлении взаимосвязи нарушения работы щитовидной железы и СХУ, является дисфункция гипоталамуса. Организм не способен трансформировать Т4 в Т3 (два основных гормона щитовидной железы) полностью или в достаточном объеме, и ему требуется более высокий уровень Т3 [7].

В качестве лечения в рамках эндокринной теории применяется тиреоидная терапия. Для устранения дисфункции надпочечников назначается витамин С, витамин В5, хром. Для улучшения работы щитовидной железы – йодосодержащие препараты.

3. Психо-эмоциональная теория

Самыми распространенными предполагаемыми причинами возникновения СХУ являются неблагоприятные экологические условия проживания, частые и длительные стрессы, однообразная напряженная работа, избыточное нерациональное питание, отсутствие жизненных перспектив и широкого круга интересов в жизни [5].

В данном случае для лечения используют разные классы ЛС: психотропные, психостимуляторы, общеукрепляющие и витаминные препараты, пищевые добавки, антидепрессанты и т.д. В клинической практике широко применяют психотропные (преимущественно антидепрессанты) средства, позволяющие успешно купировать некоторые симптомы ассоциированных с астенией синдромов. Традиционно в лечении астенического синдрома продолжают использоваться препараты, улучшающие мозговой метаболизм (ноотропы). Помимо психостимуляторов в терапии астенических состояний используются препараты нейрометаболического действия, в психофармакологическом спектре которых выявляется отчетливый психостимулирующий эффект [9].

Что касается медикаментозного лечения в общем, то при всех видах астении, независимо от этиологии, существенное место в лечении занимает неспецифическая медикаментозная терапия. Она включает препараты, оказывающее антистрессовый и адаптогенный эффекты, улучшающие энергетические процессы, оказывающее антиоксидантное действие [9].

Помимо фармакологического лечения рекомендуется в рамках каждой теории проводить немедикаментозное лечение. К нему относится соблюдение режима сна, отдыха, занятия спортом, работа над эмоциональным состоянием (получение положительных эмоций), частые прогулки на свежем воздухе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева, О.В. Синдром хронической усталости (от симптома к диагнозу)/ О.В. Воробьева// Трудный пациент. Т.8, №10. – М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2010.

2. Елинов, Н.П. Синдром хронической усталости макроорганизма, или астения, – его признанная реальность; симптоматика, диагноз и лечение (обзор)/ Н.П. Елинов// Проблемы медицинской микологии. Т.14, №2. – СПб, 2012.

3. Калинина, Н.М. Синдром хронической усталости: подходы к диагностике и терапии/ Н.М. Калинина// Инфекция и иммунитет. Т.1, №3. – СПб, 2011. – с. 267-270.

4. Пигарова, Е.А. Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии/ Е.А. Пигарова, А.В. Плещева, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская// Ожирение и метаболизм, №3. – М., 2010

5. Пизова, Н.В. Клиника, диагностика и лечение синдрома хронической усталости/ Н.В. Пизова// Медицинский совет, №2.-Ярославль, 2015

6. ВОЗ пока не признает синдром хронической усталости болезнью / РИА новости. – Доступно на : https://ria.ru/20180606/1522192062.html [Дата обращения – 24.02.2020].

7. Синдром хронической усталости. Гормоны. – Доступно на : https://habr.com/ru/company/smartprogress/blog/323724/ [Дата обращения- 24.02.2020].

8. Шавловская, О.А. Терапия астенических расстройств/ О.А. Шавловская// Медицинский совет, №2. – М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013.

SUMMARY

CHRONIC FATIGUE SYNDROME – EQUATION WITH MANY UNKNOWN

Selifonova T.A., 1th year master program student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federatio

The article discusses chronic fatigue syndrome as a disease of the 21st century, its symptoms, causes and theories of occurrence, as well as methods of treating this disease.

Keywords: *chronic fatigue syndrome, infectious theory, immunity, stress, nervous system, psychostimulants*.

REFERENCES

1. Vorob'eva, O.V. Sindrom hronicheskoj ustalosti (ot simptoma k diagnozu)/ O.V. Vorob'eva// Trudnyj pacient. T.8, №10.-M.: Pervyj MGMU im. I.M. Sechenova, 2010. (in Russian).

2. Elinov, N.P. Sindrom hronicheskoj ustalosti makroorganizma, ili astenija, – ego priznannaja real'nost'; simptomatika, diagnoz i lechenie (obzor)/ N.P. Elinov// Problemy medicinskoj mikologii. T.14, №2. – SPb, 2012. (in Russian).

3. Kalinina, N.M. Sindrom hronicheskoj ustalosti: podhody k diagnostike i terapii/ N.M. Kalinina// Infekcija i immunitet. T.1, №3. – SPb, 2011. – s.267-270. (in Russian).

4. Pigarova, E.A. Sindrom hronicheskoj ustalosti: sovremennye predstavlenija ob jetiologii/ E.A. Pigarova, A.V. Pleshheva, L.K. Dzeranova, L.Ja. Rozhinskaja// Ozhirenie i metabolizm, №3. – M., 2010. (in Russian).

5. Pizova, N.V. Klinika, diagnostika i lechenie sindroma hronicheskoj ustalosti/ N.V. Pizova// Medicinskij sovet, №2.-Jaroslavl', 2015. (in Russian).

6. VOZ poka ne priznaet sindrom hronicheskoj ustalosti bolezn'ju / RIA novosti. – «Available at: https://ria.ru/20180606/1522192062.html Accessed -24.02.2020]. (in Russian).

7. Sindrom hronicheskoj ustalosti. Gormony. – Available at: https://habr.com/ru/company/smartprogress/blog/323724/ [Accessed- 24.02.2020]. (in Russian).

8. Shavlovskaja, O.A. Terapija astenicheskih rasstrojstv/ O.A. Shavlovskaja// Medicinskij sovet, №2. – M.: Pervyj MGMU im. I.M. Sechenova, 2013. (in Russian).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ О СИСТЕМЕ ЭЛЕКТРОННОГО РЕЦЕПТА МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И ФАРМСПЕЦИАЛИСТОВ

Табаев И.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Юнаш В.Д.,** канд. мед. наук, доц.
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
185910, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, Российская Федерация

E-mail: Ilya.Tabaev@outlook.com

В работе сравнивали осведомленность и отношение к E-Rx среди медицинских работников и фармацевтических специалистов. Проведено анкетирование специалистов с последующей статистической обработкой результатов. Определены уровень осведомленности и отношения ФС и МР по исследуемому

вопросу, а также преимущества и недостатки введения системы электронного рецепта. Для подготовки МР и ФС к работе с E-Rx и упрощения переходного периода необходимо проводить обучение и разъяснительную работу по вопросу электронных рецептов.

***Ключевые слова**: электронный рецепт, цифровая экономика, единая государственная информационная система в сфере здравоохранения.*

По решению Правительства Российской Федерации (РФ) до конца 2023 года на всей территории РФ должна запуститься система электронного рецепта (E-Rx), посредствам которой будет существовать единый информационный контур между медицинскими работниками (МР) и фармспециалистами (ФС), повысив качество оказанной помощи [1,3]. Данная технология с 2015 года успешно работает на территории Москвы [2] и уже успела себя зарекомендовать, сократив время написания рецепта, снизив количество ошибок и недопониманий между поликлиникой и аптекой.

Цель: Сравнить осведомленность и отношение к E-Rx среди медицинских работников и фармацевтических специалистов.

Экспериментальная часть

В анкетировании приняло участие 116 человек (82 фармацевтических специалистов и 34 медицинских работников), которые были разделены на группы по стажу работы. Среди фармспециалистов со стажем работы до 5 лет – 31 человек (ФС0–5), со стажем 5–15 лет (ФС5–15) – 31 и со стажем более 15 лет (ФС>15) – 20 человек. Среди медицинских работников стаж работы до 5 лет (МР0–5) был у 6 человек, стаж 5–15 лет (МР5–15) – у 9 и стаж >15 лет (МР>15) – у 19 человек. Была разработана профильная анкета для МР и ФС. Анкетирование проводилось очно и путем онлайн-опроса. Результаты подвергнуты статистической обработке.

На вопрос «Доводилось ли вам слышать о системе электронного рецепта» утвердительно ответили 81% ФС и 50% МР со стажем 0–5 лет, 71% ФС и 78% МР со стажем 5–15 лет и 95% ФС и 95% МР со стажем >15 лет, остальные респонденты оказались не осведомлены по данному вопросу. Среди источников информации о системе электронного рецепта в группе ФС0-5 отметили коллег, средства массовой информации (СМИ), образовательную программу учебного заведения, в группе ФС5-15 указали СМИ и коллег, в группе ФС>15 лет – нормативные документы и СМИ. В группе МР со стажем работы до 5 лет в качестве источников о системе E-Rx отмечены коллеги и программа учебного заведения, в группе МР5–15 респонденты узнали от коллег и через социальные сети, среди МР со стажем >15 лет – из нормативных документов и СМИ. Положительно относятся к введению E-Rx 65% респондентов из группы ФС0–5, 50% из группы МР0–5, 55% в группе ФС5–15, 56% в группе МР5–15, 70% фармспециалистов и 68% медработников со стажем работы >15 лет. Отрицательное отношение выявлено у 3% специалистов аптечных организаций со стажем работы до 5 лет, у 10% фармацевтических и 22% медицинских специалистов со стажем 5–15 лет, 10% и 16% в группах ФС>15 и МР>15, соответственно. Остальные респонденты не имеют четкой позиции в этом вопросе. На вопрос «Для кого будет полезно введение электронного рецепта» основными выгодополучателями ФС назвали пациентов, медицинских и фармацевтических работников, медицинские и аптечные организации, а МР – государство, медицинские и аптечные организации, пациентов. Среди преимуществ электронного рецепта ФС отмечают снижение количества неправильно оформленных рецептурных бланков, ускорение обслуживания посетителей аптечной организации, снижение уровня мошенничества с рецептурными бланками и улучшение учета лекарственных препаратов. МР считают, что введение E-Rx приведет к уменьшению количества неправильно заполненных рецептурных бланков, предупреждению мошенничества с ними и улучшение качества жизни маломобильных пациентов (рис. 1).

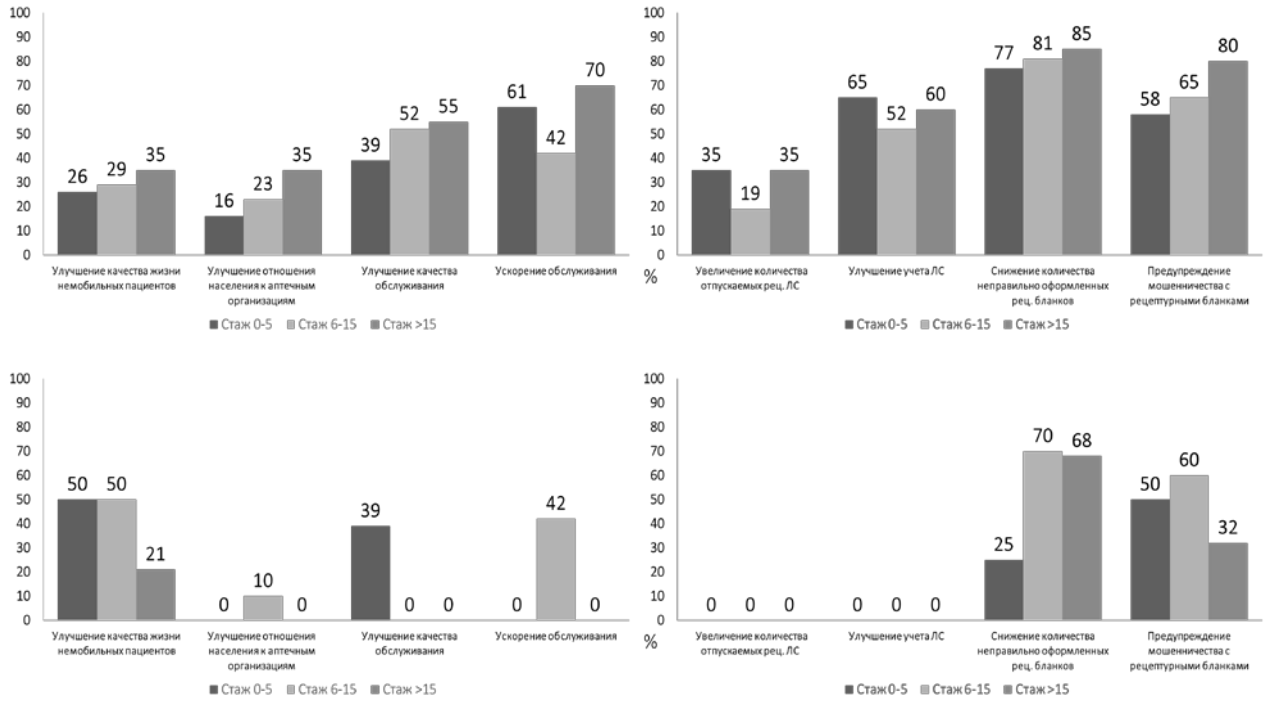


Рис. 1. Результаты ответов на вопрос «Какие имеются преимущества введения электронного рецепта». Верхний ряд – ответы ФС, нижний ряд – ответы МР

Наиболее серьезными препятствиями при введении электронных рецептов ФС считают высокую вероятность ошибок в программном обеспечении, моральную неподготовленность населения к электронному документообороту и нереализуемость в малых населенных пунктов и селах. МР выразили недоверие к качеству и работоспособности вводимой системы, а также беспокоятся о моральной неподготовленности населения и нереализуемости в малых населенных пунктах (рис. 2).

Абсолютное большинство опрошенных ФС и МР считает необходимым провести обучение по работе с ЕГИСЗ.

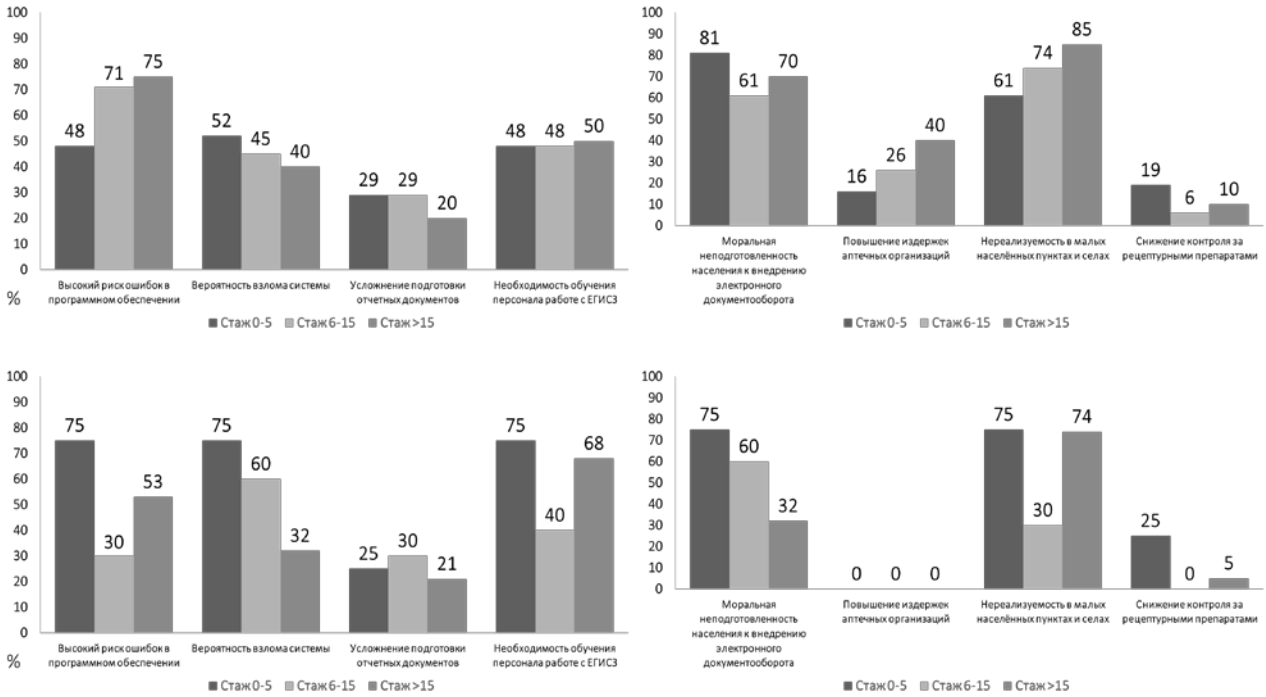


Рис. 2. Результаты ответов на вопрос «Какие имеются негативные последствия введения электронного рецепта». Верхний ряд – ответы ФС, нижний ряд – ответы МР

Вывод

ФС и МР характеризуются достаточно высоким уровнем осведомленности по исследуемому вопросу по всех группах, за исключением МР со стажем работы менее 5 лет. Более положительный настрой на введение E-Rx отмечен у медицинских и фармацевтических работников с большим стажем работы и у фармспециалистов со стажем работы до 5 лет. Анализ указанных специалистами источников информирования по вопросу введения системы электронного рецепта свидетельствует на связь источников со стажем работы. Главные страхи у МР и ФС при введении E-Rx связаны с недоверием к программной части единой государственной системы здравоохранения (ЕГИСЗ), а также неготовностью населения к таким нововведениям, среди «+» выделяют увеличение качества выписывания рецептурных бланков и улучшение качества жизни маломобильных пациентов. Чтобы подготовить МР и ФС к работе с E-Rx и упростить переходный период необходимо проводить обучение, вводя в программу образовательных организаций модули как на додипломном, так и на постдипломном этапе обучения, а также разъяснительную работу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16)

2. Постановление Правительства Москвы от 20.01.2015 №16-ПП «Об автоматизированной информационной системе города Москвы «Единая медицинская информационно-аналитическая система города Москвы».

3. Постановление Правительства РФ от 05.05.2018 №555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения»

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF AWARENESS ABOUT THE SYSTEM OF ELECTRONIC RECIPE OF MEDICAL WORKERS AND PHARMACOLOGICAL SPECIALISTS

Tabaev I.A., 4th year student
Petrozavodsk State University;
33, Lenin St., Petrozavodsk, 185910, Russian Federation

The work compared the awareness and attitude towards E-Rx among medical professionals and pharmaceutical specialists. A survey of specialists was carried out with subsequent statistical processing of the results. The level of awareness and the relationship of FS and MR on the issue under study, as well as the advantages and disadvantages of introducing an electronic prescription system are determined. To prepare MR and FS for working with E-Rx and simplify the transition period, it is necessary to conduct training and explanatory work on the issue of electronic recipes.

Keywords: *electronic prescription, digital economy, a unified state information system in the field of healthcare*.

REFERENCES

1. «Passport of the national project «Healthcare»» (approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects, minutes of 24.12.2018 N 16) (in Russian)

2. Decree of the Moscow Government dated January 20, 20.01.2015 №16 «On the Automated Information System of the City of Moscow» Unified Medical Information-Analytical System of the City of Moscow» (in Russian)

3. Decree of the Government of the Russian Federation of 05.05.2018 No. 555 «On a unified state information system in the field of healthcare» (in Russian)

АНАЛИЗ РЫНКА КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ РАПСА ОБЫКНОВЕННОГО (*BRASSICA NAPUS*)

Тилеуберди Н.Н., магистрант 1 курса, Торгауытова Н., студ. 4 курса
Руководитель: **Тургумбаева А.А.**, доктор PhD, доцент
НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», 050012, г. Алматы, ул. Толе би 92, Республика Казахстан

***E-mail*:** nazym_98@mail.ru

Проведен сравнительный анализ рынка по косметическим средствам из растительного сырья рапса обыкновенного (*Brassica napus*). Изучались косметические продукции на основе экстракта и масла рапса с различным спектром действия на кожу.

Ключевые слова: *рапс обыкновенный, токоферол, насыщенные жиры, пигментные пятна, солнцезащитный крем.*

На сегодняшний день состояние фармацевтического рынка Казахстана по производству лечебно-косметологических средств находится в критическом положении. В связи с этим повышение уровня косметологического направления РК является важной задачей государства. Данная идея направлена на разработку косметики на натуральной основе, в особенности из отечественных лекарственных растений.

Рапс (*Brassica napus*) – вид травянистых однолетних растений, принадлежащий к семейству Крестоцветных (*Brassicaceae*) [1]. Корни данного растения достигают в длину 2-3 метров, что обеспечивает его устойчивость к суровой погоде. Стебли бывают прямой и округлой формы в высоту 2 м. Листья длинные, ланцетовидные и имеют расширенное основание. Цветки кистевидные желтого цвета с четырьмя лепестками. При завершении цветения появляются стручки, в которых имеются твердые, черные семена с весом 5-7 граммов [2].

Из семян рапса получают высококачественное масло с полезными свойствами. Рапсовое масло является одним из лучших масел содержащих омега-3 и омега-6 жирных кислот, способствующие поддержанию здоровья сердца. Малое количество насыщенных жиров в составе рапсового масла помогают снизить уровень холестерина в крови. Также оно богато витаминами Е и К, которые эффективно борются с проблемами кожи и признаками старения, чаще применяется против угревой сыпи, морщин и различных пигментных пятен. В связи с этим выращивание и спрос к данной масличной культуре с каждым годом увеличивается [3].

Благодаря достижениям в области биохимии рапс действует как увлажняющий и регенерирующий поверхность кожи агент. На сегодняшний день из рапса получают инновационную смесь липидов, содействующих стойкому смягчению рогового слоя эпидермиса. Рапс содержит в больших количествах фитостеролы, каротиноиды, токоферол и жирные кислоты. В ходе анализа провели обзор по косметическим средствам, в составе которых имеется экстракт рапса (таблица 1).

Таблица 1

КОСМЕТИЧЕСКИЕ ПРОДУКЦИИ С ЭКСТРАКТОМ РАПСА

Наименование	Назначение	Описание	Страна производитель
DCL Skin Brightening Complexion Treatment	Лосьон для осветления кожи	Натуральные экстракты в составе лосьона подавляют выработку меланина, предотвращая развитие новых темных пятен.	США
Goodal Mild Protect Sun Essence Spf Pa 50+++	Солнцезащитная эссенция	Обеспечивает интенсивный солнцезащитный блок от лучей типа UVA и UVB и восстанавливает поврежденную кожу.	Южная Корея
Guerisson Delight Cream	Увлажняющий крем для лица	Обладает эффектом глубокого увлажнения даря коже упругость	Южная Корея
G9 Skin Pink Blur Hydrogel Eye Patch	Антивозрастные патчи для глаз	Обладает омолаживающим действием, защищает от воздействия загрязнения окружающей среды, обеспечивая более гладкий и утонченный контур глаз.	Южная Корея

Наименование	Назначение	Описание	Страна производитель
Davines Volu shampoo	Шампунь для придания объема	Нежно очищает и уплотняет волосы, не перегружая их.	Италия
Holika Holika – prime youth black snail repair toner	Восстанавливающий тонер для лица	Это мощный антиоксидант, защищает клетки от разрушения и преждевременного старения.	Южная Корея
Rootree Mobitherapy age-defy Eye Cream	Крем для кожи вокруг глаз	Питает и увлажняет кожу вокруг глаз, предотвращая возрастные изменения.	Южная Корея
BERRISOM Timetox Revitalizing Gel Toner	Восстанавливающий антивозрастной тоник	Тоник интенсивно увлажняет и питает кожу, способствует разглаживанию морщин и осветлению пигментации, а также защищает от вредного воздействия окружающей среды и свободных радикалов.	Южная Корея

Значительное место на косметологическом рынке занимает Корея, занимающаяся производством лечебно-косметологических средств из растительных субстанций [4]. В ходе проведения анализа выявили, что экстракт рапса используется в частности в производстве солнцезащитных, увлажняющих и антивозрастных косметических средств. В семенах рапса в больших количествах содержатся токоферолы. Витамин Е обеспечивает интенсивную защиту от УФ (Ультрафиолетовых) лучей и помогает бороться со свободными радикалами. В связи с этим, нами были изучены солнцезащитные средства, в состав которых входит рапс обыкновенный (таблица 2).

Таблица 2

СОЛНЦЕЗАЩИТНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ РАПСА ОБЫКНОВЕННОГО (*BRASSICA NAPUS*)

№	Наименование	Описание	В состав входит	Страна производитель
1	Солнцезащитный крем – SCINIC Enjoy Perfect Daily Sun Cream SPF 50+ pa+++	Обладает высоким фактором защиты от ультрафиолетовых лучей А и В типа.	Рапсовое масло	Южная Корея
2	Питательный солнцезащитный крем – BUENO MEDITECH	Эффективно защищает кожу от ультрафиолетовых лучей и одновременно обеспечивает питательными веществами, увлажняя и регенерируя.	Фитостеролы рапса	Южная Корея
3	Солнцезащитный крем – BIOSOLIS	Средство содержит только натуральные минеральные солнцезащитные фильтры, отражающие ультрафиолетовые излучения А и В спектра и гарантируют высокую и надежную защиту.	Рапсовое масло	Бельгия
4	Солнцезащитная эссенция – Goodal Mild Protect Sun Essence SPF 50/Pa+++	Обеспечивает интенсивный солнцезащитный блок от лучей типа UVA и UVB и восстанавливает поврежденную кожу.	Экстракт рапса	Южная Корея
5	Натуральный солнцезащитный крем для младенцев и детей – WELEDA SPF 30	Водоустойчивый крем обеспечивает мгновенную защиту чувствительной коже ребенка.	Рапсовое масло	Швейцария
6	Солнцезащитный крем – ENPRANI Silky Fit	Защищает кожу от интенсивных ультрафиолетовых лучей, подавляет образование блеска и сохраняет чистоту кожи	Экстракт рапса	Южная Корея
7	Солнцезащитный гель – SOLARIUM Sun Good SPF50	Обладает максимальной степенью защиты от УФ лучей	Экстракт рапса	Италия

№	Наименование	Описание	В состав входит	Страна производитель
8	Солнцезащитный крем с муцином улитки – Ekel UV Snail Sun Block SPF50/ PA+++	Суперзащитное экранное от UVA и UVB лучей средство, выводит свободные радикалы и предохраняет кожу от обезвоживания, вызванного пребыванием на солнце.	Коллаген фильтрата рапсового масла	Южная Корея
9	Солнцезащитный крем – ROSENSERIEN Sunscreen With Carotene	Обеспечивает защиту, питает и увлажняет кожу.	Рапсовое масло	Швеция
10	Солнцезащитный лосьон для детей – RUDOLPH CARE Kids Sun Lotion Spf 30	Нежный и водостойкий солнцезащитный лосьон, который мягко и эффективно защищает от вредных солнечных лучей UVA и UVB	Рапсовое масло	Дания

Солнцезащитные средства на основе рапса обеспечивают эффективную защиту кожи от вредных УФ лучей, а также обладают регенерирующим, увлажняющим и омолаживающими свойствами. Данные средства необходимо наносить на кожу регулярно, поскольку полученные от солнечных лучей повреждения и солнечные ожоги являются одним из самых серьезных факторов риска развития рака кожи.

Выводы

По полученным результатам анализа можно сделать вывод, что семена рапса используются в производстве большинства косметических продукций, обладающих солнцезащитным, увлажняющим и антиоксидантными свойствами. Однако среди отечественных производителей отсутствуют косметические средства, изготовленные на основе данного лекарственного растительного сырья. В связи с этим нами были изучены зарубежные косметические линии продукций с экстрактом рапса и солнцезащитные средства на основе фитосубстанций рапса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auger B, Marnet N, Gautier V, Maia-Grondard A, Leprince F, Renard M, Guyot, S, Nesi N, Routaboul JM (2010). A Detailed survey of seed coat flavonoids in developing seeds of Brassica napus L. J. Agric. Food Chem., 58: 6246-6256.

2. Luijten, S.H. and de Jong, T.J. (2010) A baseline study of the distribution and morphology of Brassica napus L. and Brassica rapa L. in the Netherlands COGEM Report 2010-03.

3. Eskin, N. A. M. 2013. Canola research: Historical and recent aspects. Pages 1-20 in U. ThiyamHollander, N. A. M. Eskin, B. Matthaus, eds. Canola and Rapeseed: Production, Processing, Food Quality and Nutrition. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, USA.

4. Э.Б. Куатбай , А.Б. Арыкбаева, Г.О.Устенова. Сравнительный анализ рынка лечебно-косметологических средств против акне на основе растительных экстрактов // Vestnik KazNMU №1-2019. – С.454-456.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE MARKET OF COSMETIC PRODUCTS BASED ON RAPESEED (BRASSICA NAPUS)

Tileuberdi N.N. 1st year undergraduate

Joint-stock company "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarova", 050012, Almaty, st. Tole bi 92, Republic of Kazakhstan

The article presents a comparative analysis of the market for cosmetics from plant rapeseed (*Brassica napus*). We studied cosmetic products based on extract and rapeseed oil with a different spectrum of action to the skin.

Keywords: *Rapeseed, tocopherol, saturated fats, age spots, sunscreen.*

REFERENCES

1. Auger B, Marnet N, Gautier V, Maia-Grondard A, Leprince F, Renard M, Guyot, S, Nesi N, Routaboul JM (2010). A Detailed survey of seed coat flavonoids in developing seeds of Brassica napus L. J. Agric. Food Chem., 58: 6246-6256.

2. Luijten, S.H. and de Jong, T.J. (2010) A baseline study of the distribution and morphology of Brassica napus L. and Brassica rapa L. in the Netherlands COGEM Report 2010-03.

3. Eskin, N. A. M. 2013. Canola research: Historical and recent aspects. Pages 1-20 in U. ThiyamHolländer, N. A. M. Eskin, B. Matthäus, eds. Canola and Rapeseed: Production, Processing, Food Quality and Nutrition. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, USA.

4. E.B. Quatbay, A.B. Arykbaev, G.O. Ustenova. Comparative analysis of the market of therapeutic and cosmetic products against acne based on plant extracts // Vestnik KazNMU No. 1-2019. – S. 454-456.

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОРВИ

Тернинко Т.М., студ. 4 курса, Алексеева В.А., студ. 5 курса

Руководитель: **Немятых О.Д.,** докт. фарм. наук, проф., **Сиукаева Д.Д.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** terninko.taisiya@pharminnotech.com

В работе представлены результаты ретроспективного исследования потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Показано, что наиболее уязвимая группа при ОРВИ представлена детьми в возрасте от 1 года до 7 лет, охватывая 60,00%. Оценка потребления лекарственных препаратов позволяет утверждать, что по частоте назначений преобладают препараты категории J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» и R01 «Назальные препараты» (62,50% и 56,94%, соответственно). При этом весомый вклад в структуру потребления вносит группа L03 «Иммуностимуляторы», охватывая 38,19%.

Ключевые слова: *педиатрия, ОРВИ, противовирусные препараты, потребление.*

В настоящее время ОРВИ занимают одну из лидирующих позиций по частоте возникновения и тяжести в структуре патологий инфекционного генеза как в мировой, так и российской клинической практике [2, 3]. Всего в международной практике выявлено более 300 видов различных возбудителей ОРВИ. При этом патогенные для человека респираторные вирусы объединены в 6 семейств: РНК-содержащие (Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Coronaviridae) и ДНК-содержащие (Adenoviridae, Parvoviridae). По данным НИИ гриппа Минздрава России, на сегодняшний день отмечается преобладание циркуляции вирусов парагриппа, аденовирусов и РС-вирусов. Проблема профилактики и лечения вирусных инфекций обостряется высокой распространенностью последних в педиатрии. Респираторные инфекции с тяжелым течением у детей могут привести к нарушению нервно-психологического и физического развития, а также ослаблению общих механизмов функциональной защиты развивающегося организма.

В настоящее время терапия бактериальных инфекций на госпитальном этапе составляет 30-50% в структуре затрат медицинских организаций, что подчеркивает необходимость оценки не только клинических (своевременность начала лечения, этиологическая и патогенетическая обоснованность, поликомпонентность, оптимальность доз, характер взаимодействия препаратов, высокая активность в отношении основного возбудителя), но и экономических аспектов фармакологической коррекции патологии [1, 4, 5].

Целью работы было проанализировать структуру потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с ОРВИ.

Экспериментальная часть

Для проведения анализа использованы данные 144 медицинских карт стационарных больных детских медицинских организаций Санкт-Петербурга с диагнозом «Острая респираторная вирусная инфекция».

Распределение пациентов по гендерному признаку выявило превалирование мужского пола в структуре заболеваемости. Так, при анализе медицинских карт стационарных больных среди заболевших мальчики составили 57,64%, девочки – 42,36% (83 и 61 ребенок, соответственно). Возраст пациентов в выборке колебался от 1 мес до 18 лет. В соответствии с возрастными периодами детства пациенты были распреде-

лены на пять групп. Установлено, что на стационарном лечении находились преимущественно дети II и III возрастных периодов (дети с года до 7 лет), что в значительной степени обусловлено тяжестью течения заболевания у данной категории пациентов. Наряду с основным диагнозом «Острая респираторная вирусная инфекция» у 129 пациентов (89,60%) зарегистрированы сопутствующие заболевания, в т.ч.: отит, ринофарингит, фарингит, бронхит, инфекционный мононуклеоз и др.

Проведенный анализ показал, что при лечении исследуемой патологии использовалось 55 наименований лекарственных препаратов. Общее количество совместно назначенных препаратов варьировало от 2 до 17 наименований на одного больного и в среднем составило 5,65±2,75. Характеристика структуры потребления представлена в таблице 1.

Таблица 1

СТРУКТУРА ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

№	АТХ группа	Количество наименований, ед.	Частота назначений, %	Удельный вес, %
1	A01 «Стоматологические препараты»	14	9,72	2,82
2	B05 «Плазмозамещающие и перфузионные растворы»	38	26,39	7,65
3	D08 «Антисептики и дезинфицирующие препараты»	1	0,69	0,20
4	J05 «Противовирусные препараты для системного применения»	37	25,69	7,44
5	J01 «Антибактериальные препараты для системного использования»	92	62,50	18,51
6	L03 «Иммуностимуляторы»	55	38,19	11,07
7	M01 «Противовоспалительные и противоревматические препараты»	37	25,69	7,44
8	N02 «Анальгетики»	40	27,78	8,05
9	R01 «Назальные препараты»	82	56,94	16,50
10	R02 «Препараты для лечения заболеваний горла»	9	6,25	1,81
11	R03 «Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей»	17	11,81	3,42
12	R05 «Противокашлевые препараты и средства для лечения простудных заболеваний»	37	25,69	7,44
13	R06 «Антигистаминные препараты для системного действия»	38	26,39	7,65

Выявлено, что в назначениях по частоте превалировали препараты групп J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» (18,51%), R01 «Назальные препараты» (16,50%) и L03 «Иммуностимуляторы» (11,07%). Стоит отметить, что в разрезе антибактериальных препаратов превалируют позиции на основе цефтриаксона (45,00%). В структуре назальных средств выделяются препараты с группировочным наименованием фурацилин+адреналин (38,00%), а также с МНН оксиметазолин (17,00%) и протаргол (2,00%). При этом наибольший удельный вес среди назначенных препаратов занимают группы J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» и L03 «Иммуностимуляторы» (62,50 и 38,19%, соответственно).

Этиопатогенетически обоснованным в условиях нарастающей вирусной инфекции у детей представляется применение лекарственных препаратов категорий J05 и L03. Углубленный анализ группы J05 «Противовирусные препараты для системного применения» и L03 «Иммуностимуляторы» показал, что назначаются, преимущественно, препараты на основе человеческого интерферона (34,00%), что вполне согласуется со стандартами лечения. Необходимо отметить, что в структуре врачебных назначений преобладает лекарственный препарат под торговым наименованием виферон, удельный вес потребления которого достигает 32,60% (таблица 2).

Таблица 2

СТРУКТУРА ПОТРЕБЛЕНИЯ ГРУПП J05 «ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ» И L03 «ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ»

№	Механизм действия ЛП	МНН	ТН	Количество назначений ЛП	Удельный вес, %	Возможность применения
1	Человеческий ИНФ	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный	Виферон Кипферон	49	34,00	Ограничения для применения в педиатрии отсутствуют
2	Угнетает синтез поздних белков вируса	Умифеновир	Арбидол	33	22,90	с 3-х лет
3	Индукторы синтеза ИНФ	Меглюмина акридонацетат	Циклоферон	6	4,20	с 4 лет
4	Ингибиторы нейромидазы	Осельтамивир	Тамифлю	4	2,80	с 1 года

Оценка структуры потребления по видам лекарственных форм показала, что в педиатрической практике для фармакотерапии ОРВИ среди группы J05 «Противовирусные препараты для системного применения» лидируют препараты в форме суппозиториев, доля которых составляет 52,00%. Препараты в виде твердых лекарственных форм для перорального применения (преимущественно таблетки и капсулы) применяются в 44,00% случаев, а доля жидких лекарственных форм (растворы) составляет 4,00% в структуре потребления.

Выводы

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основание заключить, что в рамках фармакотерапии ОРВИ у детей по частоте врачебных назначений среди антибактериальных препаратов превалируют позиции на основе цефтриаксона. В структуре назальных средств выделяются препараты с группировочным наименованием фурацилин+адреналин, а также с МНН оксиметазолин и протаргол. Иммуностимуляторы в назначениях представлены преимущественно интерферонами. При этом наибольший удельный вес среди назначенных препаратов занимают группы J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» и L03 «Иммуностимуляторы».

Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований в части оптимизации фармакотерапии ОРВИ у детей на уровне субъекта Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сиукаева Д.Д., Наркевич И.А., Тимченко В.Н. и др. Исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, 2018; 11(3): 8-12. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012.

2. Кареткина Г.Н. Грипп, ОРВИ: проблемы профилактики и лечение. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2015; 4: 25-26.

3. Немятых О.Д., Сиукаева Д.Д., Кузьмина Н.А. Фармакоэпидемиологические основы терапии инфекционных патологий дыхательной системы в педиатрической практике. Сборник «Инновации в здоровье нации», 2016; 447-451.

4. Сиукаева Д.Д., Немятых О.Д. Внебольничная пневмония в педиатрии: тактика фармакологической коррекции и центральные аспекты фармакоэкономики. Медицинский вестник Башкортостана, 2016; 66 (6): 114-118.

5. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Басакина И.И. и др. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2016; 16 (3): 194-201.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF DRUG CONSUMPTION IN CONDITIONS OF STATIONARY TREATMENT CHILDREN WITH ARVI

Terninko NM, 4th year student, Alekseeva VA, 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A retrospective study showed that the most vulnerable group for acute respiratory viral infections was represented by children aged one to three years (31.30%). Assessment of drug consumption suggests that the frequency of prescriptions is dominated by drugs of category M01 «Anti-inflammatory and antirheumatic drugs» J01 «Antibacterial drugs for systemic use» and L03 «Immunostimulants» (62.50% and 38.19%, respectively). At the same time, a significant contribution is made by the group R01 Nasal preparations (56.94%). Analysis of the consumption structure by type of dosage form showed that the leading position in ARVI therapy is occupied by solid dosage forms for oral administration (mainly tablets and capsules), the share of which was 44,00%.

***Keywords*:** *antiviral drugs, pediatrics, ARVI, medical organization, hospital, consumption.*

REFERENCES

1. Siukaeva D.D., Narkevich I.A., Timchenko V.N. i dr. Issledovanie struk-tury potrebleniya lekarstvennyh preparatov v usloviyah stacionarnogo lecheniya detej s vnebol'nichnoj pnevmoniej. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya, 2018; 11(3): 8-12. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012 (in Russian).

2. Karetkina G.N. Gripp, ORVI: problemy profilaktiki i lechenie. In-fekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie, 2015; 4: 25-26. (in Russian)

3. Nemyatyh O.D., Siukaeva D.D., Kuz'mina N.A. Farmakoepidemiologicheskie osnovy terapii infekcionnyh patologij dyhatel'noj sistemy v pediat-richeskoj praktike. Sbornik «Innovacii v zdorov'e nacii», 2016; 447-451. (in Russian).

4. Siukaeva D.D., Nemyatyh O.D. Vnebol'nichnaya pnevmoniya v pediatrii: taktika farmakologicheskoj korrekcii i central'nye aspekty farmakoekono-miki. Medicinskij vestnik Bashkortostana, 2016; 66 (6): 114-118. (in Russian).

5. Narkevich I.A., Nemyatyh O.D., Basakina I.I. i dr. Farmacevticheskaya razrabotka lekarstvennyh preparatov dlya pediatricheskoj praktiki: funda-mental'nye osnovy i specificheskie osobennosti. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv, 2016; 16 (3): 194-201. (in Russian).

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭЛЕУТЕРОКОККА КОЛЮЧЕГО

Токаев В.В., студ. 5 курса спец. Фармация
Руководитель: **Макиева М.С.** канд. фарм. наук
Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова,
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail: vadim.tokaev.2017@mail.ru

Данная работа посвящена изучению современного ассортимента лекарственных препаратов элеутерококка колючего представленных на российском фармацевтическом рынке. Сделано заключение о целесообразности проведения дальнейших исследований по разработке новой лекарственной формы на основе элеутерококка колючего.

Ключевые слова: *адаптогены, лекарственный препарат элеутерококк колючий.*

Лекарственные травы применялись издавна, и лечение травами имеет глубокие корни, уходящие в историю человечества [1]. Одной из проблем современной медицины является увеличение числа заболеваний связанных с нарушением процессов адаптации организма к неблагоприятным условиям окружающей среды [5]. В фармакотерапии таких заболеваний широко используются препараты адаптогенного действия [2]. Пре-

параты адаптогенов оказывают стимулирующее действие на центральную нервную систему, тонизирующее и общеукрепляющее действие на организм, повышают общую неспецифическую сопротивляемость организма, способствует улучшению аппетита, физической и умственной работоспособности.

К числу таких растений относится элеутерококк колючий (Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.), сем. Araliaceae), изучение свойств которого началось еще в середине прошлого века. Было доказано адаптогенное действие жидкого экстракта элеутерококка, который повышал статическую и динамическую работоспособность, оказывал профилактическое действие при острой лучевой болезни и лечебное действие в период ее разгара, проявлял положительное влияние на повышенный уровень сахара крови [2]. Все эти свойства объясняют широкое применение препаратов элеутерококка в медицинской практике.

Целью данной работы является изучение современного ассортимента лекарственных средств элеутерококка колючего.

Экспериментальная часть

В ходе исследования был проведен контент-анализ на основе данных государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) и регистра лекарственных средств (РЛС) по состоянию на 1 марта 2020 года. Согласно результатам исследования, в России зарегистрировано 14 торговых наименований препаратов элеутерококк колючего выпускаемых в различных лекарственных формах [3].

Также проводился анализ структуры ассортимента препаратов по лекарственным формам.

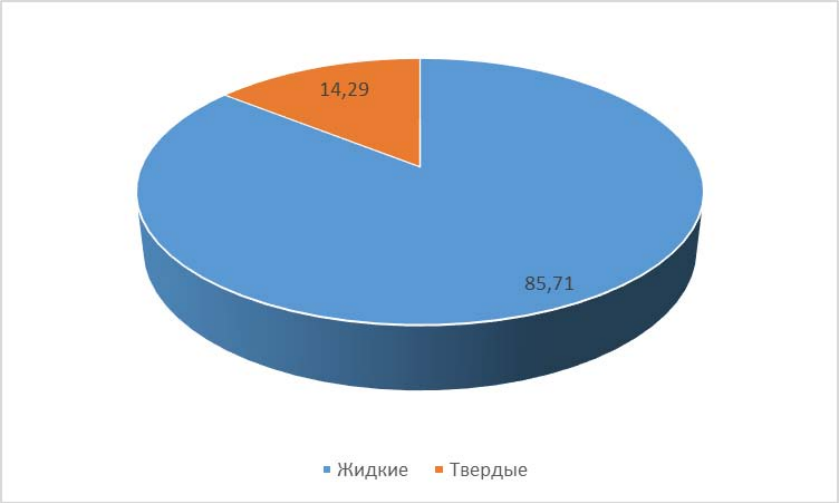


Рис. 1. Ассортимент лекарственных средств элеутерококка колючего

Из данных представленных на рисунке 1, следует, что большинство лекарственных форм представлены в виде жидкого экстракта для внутреннего применения (85,71%), остальные лекарственные формы представлены в виде драже – 7,14% и в виде таблеток покрытых кишечнорастворимой оболочкой – 7,14%. По производственному признаку все лекарственные формы представлены препаратами отечественного производства [4]. Существующие лекарственные формы (ЛФ) имеют ряд недостатков.

К недостаткам жидких лекарственных можно отнести неустойчивость при хранении, проявление неприятного запаха и вкуса, непортативность и нетранспортабельность. Что касается твердых лекарственных форм, для них характерно более медленное проявление фармакологического эффекта, кроме того, они способны вызывать механическое или химическое раздражение органов пищеварительного тракта, их необходимо запивать определенным количеством воды.

На наш взгляд перспективно будет создание лекарственных препаратов элеутерококка в виде лекарственных форм, обладающих более быстрым наступлением лечебного эффекта по сравнению с таблетками и удобных для использования.

Выводы

Таким образом, в настоящее время на российском рынке лекарственные препараты элеутерококка колючего представлены только одной лекарственной формой, что делает актуальным проведение дальнейшего исследования по разработке новых лекарственных форм на основе элеутерококка колючего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рукавишникова С.А. Применение экстракта корня элеутерококка колючего у больных пожилого возраста с гиперлипидемией // Науч. ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2015. – No 4. – С. 69-71.
2. Датиева Ф.С., Хетагурова Л.Г., Тагаева И.Р., и др. Комплексные фитоадаптогены горных и предгорных районов Северной Осетии – Алания и их возможная роль в профилактике нарушений здоровья населения // Устойчивое развитие горных территорий. – 2014. – No 2. – С. 41–45.
3. Государственный реестр лекарственных средств РФ: [сайт]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx
4. Куркин В.А., Петрухина И.К., Акушская А.С. Исследование номенклатуры адаптогенных лекартсвенных препаратов предствавленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации// Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8–4. – С. 898-902;
5. Gluschenko, L. Medicinal plants adapted to the conditions of Steppe Ukraine: conservation and enrichment of biodiversity/ L. Gluschenko, V. Kiryan, R. Boguslavskyi // Агроекологічний журнал. – 2015. – №. 4. – С. 130-136.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE CURRENT RANGE OF MEDICINES FOR ELEUTHEROCOCCUS PRICKLY

Tokaev V.V., student. 5 course spec. Pharmacy
North Ossetian state University named after K. L. Khetagurov,
44-46 Vatutina street, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

This work is devoted to the study of the modern range of medicinal products of Eleutherococcus prickly presented in the Russian pharmaceutical market. It is concluded that it is advisable to conduct further research on the development of a new dosage form based on Eleutherococcus prickly.

Keywords: *adaptogens, medicinal product Eleutherococcus senticosus.*

REFERENCES

1. Rukavishnikova S. A. Application of root extract of Eleutherococcus prickly in elderly patients with hyperlipidemia / / Nauch. Vedomosti Belgu. Ser. Medicine. Pharmacy. – 2015. – No 4. – Pp. 69-71.
2. Datieva F. S., khetagurova L. G., tagaeva I. R., and others. Complex phytoadaptogens of mountain and foothill regions of North Ossetia-Alania and their possible role in the prevention of population health disorders / / Sustainable development of mountain territories. – 2014. – No 2. – Pp. 41-45.
3. State register of medicines of the Russian Federation: [website]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx
4. Kurkin V. A., Petrukhina I. K., Akushskaya A. S. Research of the nomenclature of adaptogenic medicinal products presented in the pharmaceutical market of the Russian Federation/ / Fundamental research. – 2014. – No. 8-4. – Pp. 898-902;
5. Glushenko, L. Medicinal plants adapted to the conditions of Steppe Ukraine: conservation and enrichment of biodiversity/ L. Glushenko, V. Kiryan, R. Boguslavskyi / / Agroecological journal. – 2015. – no. 4. – Pp. 130-136.

ИЗУЧЕНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ И ОСОБЕННОСТЕЙ РЕАЛИЗАЦИИ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Трофимова И.В., студ. 5 курса
Руководитель**: Болдырева Е.В**., канд. фарм. наук, доцент
ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет,
394018 Воронеж, ул. Университетская площадь, д. 1, Российская Федерация

***E-mail*:** elena_28@rambler.ru

В данной статье рассмотрена и проанализирована классификация детского питания в Общероссийском классификаторе продукции по видам экономической деятельности и номенклатура детского питания в аптечных организациях.

Ключевые слова: *товары аптечного ассортимента, детское питание, молочные смеси.*

Питание играет огромную роль в жизни каждого человека. Для ребенка питание является основным фактором, определяющим жизнедеятельность организма, его нормальное развитие и состояние здоровья. Также питание формирует развитие интеллекта, центральной нервной системы и иммунитета. Самая важная особенность детского питания – сбалансировать регуляторные механизмы, контролирующие приход и расход энергии. Для работы головного мозга требуется достаточное количество ненасыщенных жирных кислот [1, 2, 3].

Целью настоящего исследования явилось изучение номенклатуры и особенностей реализации детского питания в аптечных организациях.

Экспериментальная часть

В соответствии с Федеральным законом №61 – ФЗ «Об обращении лекарственных средств» детское питание входит в группу продуктов лечебного, детского, диетического питания. Для решения первой исследовательской задачи вначале нами была рассмотрена и проанализирована классификация детского питания в Общероссийском классификаторе продукции по видам экономической деятельности (ОКПД 2). Было выявлено, что в данной классификации представлен один класс, который имеет название «Продукты пищевые» – код «10». Далее был рассмотрен один подкласс, который называется «Продукты пищевые прочие» с кодом «10.8». Далее была выявлена одна группа, которая носит название «Продукция детского питания и диетическая» с кодом «10.86» с двумя подгруппами: «Продукция детского питания и диетическая» с кодом «10.86.1» и «Услуги по производству продуктов детского питания и диетических продуктов отдельные, выполняемые субподрядчиком» с кодом «10.86.9». Также было рассмотрено два вида исследуемой группы: «Продукция детского питания и диетическая» с кодом «10.86.10» и «Услуги по производству продуктов детского питания и диетических продуктов отдельные, выполняемые субподрядчиком» с кодом «10.86.99». Далее в соответствии с классификатором ОКПД 2 было определено 9 подвидов исследуемых товаров, 25 категорий и 73 подкатегории товаров детского питания.

В соответствии с результатами анализа классификатора продукции было проведено изучение ассортимента по выявленным категориям в 76 аптечных организациях города Воронежа. В аптечных организациях представлен широкий ассортимент товаров детского питания 10 фирм-производителей, 80% из которых составляют зарубежные производители. При изучении номенклатуры исследуемой группы было выявлено, что товары детского питания с самого рождения до 6 месяцев составляют 31,4% от общего ассортимента товаров, 6 до 12 месяцев – 27,4%, детское питание с 12 до 18 месяцев составляет 23,6% и детское питание с 18 месяцев – 17,6%.

Далее было определено, что 75% фирм-производителей в структуре ассортимента имеют только молочные смеси и каши, однако у 25% фирм-производителей более широкий ассортимент в виде соков, пюре, морсов и т.д.

Проведенный анализ товаров детского питания в структуре аптечного ассортимента показал, что наибольший удельный вес приходится на пюре – 20%, соки – 17%, каши – 12%, вода – 11%, смеси – 5%, творог – 5%, морсы – 5%, молоко – 5% и другие виды – 20%. Следует отметить, что у 20% производителей детских смесей в структуре ассортимента отсутствует гипоаллергенная продукция и только 40% фирм-производителей изготавливают питание для недоношенных детей.

Далее нами было проведено исследование номенклатуры детского питания в зависимости от стоимости. Было выявлено, что детское питание от 500 рублей и выше составляет 35,3% ассортимента, от 150 до 500 рублей – 49,8%, а детское питание до 150 рублей можно приобрести только у одного производителя детского питания «Инфаприм».

На основе проведенного исследования нами была составлена комплексная таблица структуры ассортимента фирм-производителей детского питания в зависимости от следующих критериев: возраста, видов товара, ценового диапазона, особенностей товара (таблица).

Вывод

Была рассмотрена и проанализирована классификация детского питания в Общероссийском классификаторе продукции по видам экономической деятельности и номенклатура детского питания в аптечных организациях г. Воронежа.

Таблица

КОМПЛЕКСНАЯ ТАБЛИЦА СТРУКТУРЫ АССОРТИМЕНТА ФИРМ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ

Фирма-производитель	С 0 мес.	С 6 до 12 мес.	С 12 до 18 мес.	С 18 мес. и больше	Молоч. смеси и каши	Молочные смеси; каши; соки; пюре	До 150 руб.	От 150 до 500 руб.	От 500 руб. и больше	Имеется гипоал-лергенное питание	Имеется питание для недоношен ных детей
Nestle (Швейцария)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Similak (Дания)	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Frisco (Голландия)	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Nutrilon (Голландия)	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
Humana (Германия)	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-
Нутриция (Россия)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
Инфаприм (Россия)	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-
Semper (Швеция)	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-
Hipp (Германия)	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-
Karbita (Португалия)	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-

ЛИТЕРАТУРА

1. Грибакин С.Г. Формирование иммунной защиты новорожденного и роль иммунонутриентов в детском питании. Вопрос практической педиатрии, 2014; 9 (4): 66-72.
2. Мельникова Л.А. Детское питание – залог здоровья нации. Наука и инновации, 2011; 1 (95): 25-26.
3. Шилина Н.М. Экспертный взгляд на роль жиров в детском питании. Педиатрическая фармакология, 2014; 11 (1): 38-42.

SUMMARY

STUDY OF NOMENCLATURE AND PECULIARITIES OF THE IMPLEMENTATION OF CHILDREN'S NUTRITION IN PHARMACY ORGANIZATIONS

Trofimova I.V., 5th year student
FSBEI HE Voronezh State University;
1, Universitetskaya Square st., Voronezh, 394018, Russian Federation

This article considers and analyzes the classification of baby food in the All-Russian classifier of products by economic activity and the nomenclature of baby food in pharmacy organizations.

Keywords: *pharmacy assortment goods, baby food, milk formula*.

REFERENCES

1. Gribakin S.G. Formirovanie immunnoj zashhity novorozhdennogo i rol' immunonutrientov v detskom pitanii. Vopros prakticheskoj pediatrii, 2014; 9 (4): 66-72. (in Russian)
2. Mel'nikova L.A. Detskoe pitanie – zalog zdorov'ja nacii. Nauka i innovacii, 2011; 1 (95): 25-26. (in Russian)
3. Shilina N.M. Jekspertnyj vzgljad na rol' zhirov v detskom pitanii. Pediatricheskaja farmakologija, 2014; 11 (1): 38-42. (in Russian)

ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ФОРМЕ СУППОЗИТОРИЕВ/ПЕССАРИЕВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Тугелбай Г.Е., магистрант 2 курса
Руководители**: Ибрагимова Л.Н.**, канд.фарм. наук, доцент,
Балгимбаева А.С., канд.биол. наук
НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова»,
050012, Алматы, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан

E-mail: tugelbaigauhar717@gmail.com

Проведено исследование фармацевтического рынка зарегистрированных на территории Республики Казахстан противогрибковых лекарственных средств в форме суппозиториев/пессариев для лечения вагинального кандидоза.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, противогрибковые препараты, вагинальный кандидоз.*

В настоящее время во многих странах мира все чаще встречаются гинекологические заболевания, вызванные патогенными и условно-патогенными грибами [1]. Одной из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью является вульвовагинальный кандидоз (ВК) [2]. Наиболее часто генитальный кандидоз встречается у женщин репродуктивного возраста, реже встречается у девушек и женщин в периоде пери- и постменопаузы [3].

Наиболее удобной при лечении геникологических заболеваний лекарственной формой являются суппозитории/ пессарии. Исследование фармацевтического рынка позволит оценить перечень противогрибковых лекарственных препаратов зарегистрированных на территории Республики Казахстан и их ценовые категории для расширения перечня ЛС и импортозамещения отечественными оригинальными лекарственными препаратами.

Экспериментальная часть

В исследование проведено по следующим категориям: торговое название, действующие вещество, дозировка, фирма производитель, страна производитель, ценовая категория, длительность лечебного курса. Источником информации является Государственный реестр ЛС по состоянию на 19.03.2019 г. [4], энциклопедия лекарств: Справочник Видаль «Лекарственные препараты в Казахстане» [5] и базы данных по мониторингу цен на лекарственные средства Центр медико-фармацевтической информации (MPI) [6].

Результаты анализа приведены в таблице 1. Отечественные препараты на рынке отсутствуют. Ассортимент ЛП для лечения ВК формируют в основном монокомпонентные препараты, их доля составляет 46%, а комбинированные препараты составляют 54%. Цена препаратов варьирует от 363 тг до 7839 тг. Одна упаковка в основном расчитана на курс лечения ВК.

Таблица 1

СТОИМОСТЬ КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ ВУЛЬВОВАГННАЛЬНОГО КАНДИДОЗА НА ПРИМЕРЕ МОНОКОМПОНЕНТНЫХ И КОМБИНИРОВАННЫХ СУППОЗИТОРИЕВ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ТГ

МНН или группировочное наименование	№	Торговое название, производитель	АТХ-классификация	Форма выпуска	Средняя цена, тг	Длительность лечебного курса
Монокомпонентные суппозиторий местного применения						
Клотримазол	1.	Клотримазол (Республика Молдова, Фармаприм)	G01AF02.	суппозитории вагинальные 100 мг №6	363	12 дней
Натамицин	2.	Пимафуцин®(Италия, Теммлер Италиа С.р.Л.)	G01AA02	суппозитории вагинальные, 100 мг № 3	3289	3-6 дней
	3.	Примафунгин (Республика Молдова, Фармаприм)	G01AA02	суппозитории вагинальные 100 мг №3	1314	3-6 дней
Нистатин	4.	Нистатин (Республика Молдова, Фармаприм)	G01AA01	суппозитории вагинальные 500000 ЕД №10	477	10-14 дней
Клиндамицин	5.	Клиндабиокс (Республика Молдова, Фармаприм)	G01AA10	суппозитории вагинальные 100 мг №3	3139	3-7 дней
Хлорамфеникол	6.	Синтомицин	G01AA05	суппозитории вагинальные 250 мг №10	465	8-10 дней
Сертаконазол	7.	Залаин® (Испания, Феррер Интернасионал А.О.)	G01AF	суппозитории вагинальные 300 мг №1	2127	7 дней
Миконазол	8.	Миконазол (Республика Молдова, Фармаприм)	G01AF04	суппозитории вагинальные 100 мг №7	877	6-7 дней
Интерферон альфа	9.	Виферон® (Россия, ФЕРОН)	L03AB01	суппозитории ректальные 150000 МЕ №10	1813	5 дней
	10.	Виферон® (Россия, ФЕРОН)	L03AB01	суппозитории ректальные 500000 МЕ №10	2551	5 дней
	11.	Виферон®(Россия, ФЕРОН)	L03AB01	суппозитории ректальные 1000000 МЕ №10	3745	5 дней
	12.	Виферон® (Россия, ФЕРОН)	L03AB01	суппозитории ректальные 3000000 МЕ №10	6489	5 дней

МНН или группировочное наименование	№	Торговое название, производитель	АТХ-классификация	Форма выпуска	Средняя цена, тг	Длительность лечебного курса
Комбинированные суппозиторий местного применения						
Интерферон альфа 2b + Таурин + Бензокаин	13.	Генферон (Россия, Биокад)	L03AB05	суппозитории 500000 МЕ №10	2710	10 дней
	14.	Генферон (Россия, Биокад)	L03AB05	суппозитории 1 млн МЕ №10	4160	10 дней
	15.	Генферон Лайт (Россия, Биокад)	L03AB05	суппозитории вагинальные 250000 МЕ	1839	10 дней
	16.	Генферон Лайт (Россия, Биокад)	L03AB05	суппозитории вагинальные 125000 МЕ №10	2080	10 дней
Метронидазол + Миконазол	17.	Нео-Пенотран® Форте	G01AF20	суппозитории вагинальные №7	3436	14 дней
	18.	Лименда (Турция, Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.)	G01AF20	Суппозитории вагинальные №7	2821	7 дней
	19.	Метромикон (Республика Молдова, Фармаприм)	G01AF20	суппозитории вагинальные №10	1247	10 дней
	20.	Метромикон Форте (Республика Молдова, Фармаприм)	G01AF20	суппозитории вагинальные №7	2972	10 дней
	21.	Метромикон Нео (Республика Молдова, Фармаприм)	G01AF20	суппозитории вагинальные №14	2219	10 дней
Метронидазол + Миконазол + Лидокаин	22.	Нео-Пенотран® Форте Л	G01AF20	суппозитории вагинальные №7	4179	14 дней
	23.	ЛИМЕНДА-Л (Турция, Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.)	G01AF20	суппозитории вагинальные №7	3334	7 дней
Тиоконазол + Тинидазол	24.	Гайномакс (Турция, Экселтис Илач Сан. Ве Тик. А.Ш.)	G01AF20	суппозитории вагинальные №7	3853	7 дней
Клиндамицин + Клотримазол	25.	Вагид-CL (Индия, Блис ГВС Фарма Лтд)	G01A X	суппозитории вагинальные №3	1992	3 дней
Нистатин + Нифурател	26.	Макмирор Комплекс (Италия, Доппель Фармацеутици С.Р.Л.)	G01AA51	суппозитории вагинальные №8	7839	8 дней

Выводы

Таким образом, анализ фармацевтического рынка показал широкий ассортимент ЛП в форме суппозиториев для лечения ВК. Суппозиториев, произведенных в РК для данной нозологии не представлено. Отечественным производителям следует обратить внимание на возникшую ситуацию для решения стратегической задачи импортозамещения оригинальными высокоэффективными ЛС, с полным циклом производства от создания субстанции до готового продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Esim B.E, Kars B., Karsidag A.Y., Karadeniz B.I., Kaymaz O. et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. // Arch. Gynecol. Obstet, 2010; 282 (5): 515–9.

2. Paulitsch A., Weger W., Ginter–Hanselmayer G. et al. A 5–year (2000–2004) epidemiological survey of Candida and non–Candida yeast species causing vul-vovaginal candidiasis in Graz, Austria. Mycoses, 2006; 49 (6); 471-475.

3. Ilkit, M. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective [Text] / M. Ilkit, A. B. Guzel // Critical Reviews in Microbiology, 2011; 37, Issue 3: 250–261. DOI: 10.3109/1040841x.2011.576332.

4. Государственный реестр ЛС и МИ, Национальный центр экспертизы ЛС и МИ. Режим доступа: https://www.ndda.kz/category/search_prep [Дата обращения – 19.03.2019 г].

5. Энциклопедия лекарств: Справочник Видаль «Лекарственные препараты в Казахстане». Режим доступа: vidal@vidal.kz [Дата обращения – 19.03.2019 г].

6. Базы данных по мониторингу цен на лекарственные средства Центр медико-фармацевтической информации (Центр МРІ). Режим доступа: http://mpi.kz/reestrs [Дата обращения – 19.03.2019 г].

SUMMARY

MARKET RESEARCH OF MEDICINES IN THE FORM OF SUPPOSITORIES / PESSARIES USED FOR THE TREATMENT OF VAGINAL CANDIDIASIS

Tugelbay G.E., 2nd year undergraduate
Asfendiyarov Kazakh national medical university,
94, Tole bi St., 050012, Almaty, Republic of Kazakhstan

A study of the pharmaceutical market of antifungal medicines registered on the territory of the Republic of Kazakhstan in the form of suppositories/pessaries for the treatment of vaginal candidiasis was conducted.

Keywords: *pharmaceutical market, antifungal drugs, vaginal candidiasis.*

REFERENCES

1. Esim B.E, Kars B., Karsidag A.Y., Karadeniz B.I., Kaymaz O. et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. // Arch. Gynecol. Obstet, 2010; 282 (5): 515–9.

2. Paulitsch A., Weger W., Ginter–Hanselmayer G. et al. A 5–year (2000–2004) epidemiological survey of Candida and non–Candida yeast species causing vul-vovaginal candidiasis in Graz, Austria. Mycoses, 2006; 49 (6); 471-475.

3. Ilkit, M. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective [Text] / M. Ilkit, A. B. Guzel // Critical Reviews in Microbiology, 2011; 37, Issue 3: 250–261. DOI: 10.3109/1040841x.2011.576332.

4. Gosudarstvennyy reestr LS i MI, Natsional'nyy tsentr ekspertizy LS i MI. Available at: https://www.ndda.kz/category/search_prep [Accessed 19 March, 2019]. (in Russian).

5. Entsiklopediya lekarstv: Spravochnik Vidal' «Lekarstvennye preparaty v Kazakhstane». Available at: vidal@vidal.kz [Accessed 19 March, 2019]. (in Russian).

6. Bazy dannykh po monitoringu tsen na lekarstvennye sredstva Tsentr mediko-farmatsevticheskoy informatsii (Tsentr MPI). Available at: http://mpi.kz/reestrs [Accessed 19 March, 2019]. (in Russian).

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ БОЛИ В ГОРЛЕ

Тумилевич А.В., студ. 5 курса, Янушевская А.В., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Годовальников Г.В.,** доцент, к. ф. н.
Белорусский государственный медицинский университет,
220116, Минск, пр-т Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

E-mail: tumilevichann@gmail.com

С учетом имеющихся клинических рекомендаций и данных анализа рынка лекарственных средств Республики Беларусь разработан алгоритм фармацевтического консультирования пациентов при боли в горле в розничной аптеке.

Ключевые слова: *фармацевтическое консультирование, провизор, фармацевт, алгоритм фармацевтического консультирования, боль в горле.*

В последнее десятилетие наблюдается переход от традиционной реализации лекарственных средств (ЛС) в сторону оказания фармацевтической помощи. При возникновении уже известного заболевания пациент, как правило, прибегает к самолечению и первым делом посещает аптеку, минуя врача. В такой ситуации провизор (фармацевт) становится единственным специалистом системы здравоохранения для пациента. Именно поэтому провизор обязан оказать грамотное фармацевтическое консультирование и рекомендовать ЛС с учетом особенностей состояния здоровья пациента. Однако следует помнить, что в сферу компетенции провизора не входит постановка точного диагноза. При оценке жалоб пациента необходимо знать, что выявление «угрожающих» симптомов является сигналом для направления пациента к врачу.

Экспериментальная часть

Понятие «боль в горле» объединяет целый ряд патологических состояний, проявляющихся болью в задней части ротовой полости, глотки и гортани. Причины, вызывающие боль в горле, разделяют на две основные группы: инфекционные и неинфекционные. Инфекционное поражение слизистой оболочки горла обусловлено воздействием патогенных микроорганизмов, которые в свою очередь вызывают инфекционно-воспалительные заболевания. К таким заболеваниям относятся: ларингит, фарингит, тонзиллит, стоматит, кандидоз. Среди неинфекционных причин, вызывающих боль в горле, выделяют факторы, нарушающие целостность слизистой оболочки горла (вдыхание горячего пара, частиц пыли, табачного дыма), механическое повреждение (проглатывание острых предметов) и перенапряжение мышц горла (длительное говорение, пение) [1].

На первом этапе фармацевтического консультирования пациента с болью в горле необходимо определить «угрожающие» симптомы [2]:

− Трудность проглотить слюну, увеличение небных миндалин, белый налет;
− Увеличение, болезненность лимфоузлов при пальпации;
− Изменение цвета мочи, наличие кожной сыпи;
− Сильная головная боль, боль в ушах, животе.

При отсутствии вышеперечисленных симптомов провизор проводит фармацевтическое консультирование пациента в пределах перечня безрецептурных ЛС. На основании данных Государственного реестра Республики Беларусь по состоянию на 05.02.2020 были составлены таблицы подбора ЛС в зависимости от предполагаемого диагноза и возраста пациента [3]. На рисунке № 1 приведена таблица подбора лекарственных средств при подозрении на фарингит.

ЛС				
	ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ЛС (аэрозоли, спреи)	**ТВЕРДЫЕ ЛС (таблетки для рассасывания, пастилки, леденцы)**	**ЖИДКИЕ ЛС (настойки, растворы)**	**ЛРС**
С 3 лет	Гексорал, Ингалипт	-	Мирасептин	-
С 4 лет	Мигдалор, Оро-спрей, Тантум ВЕРДЕ, Терафлю ЛАР	Декатилен, Деквадол, Септолете ментол	-	-
С 5 лет	Каметон	-	-	-
С 6 лет	Ангал лимон, Септолете тотал, Септофорт тотал	Лизак, Септолете лимон, Септолете плюс мед и лайм, Септолете тотал, Септолете тотал лимон и бузина, Септолете тотал лимон и мед, Ангал лимон	Хепилор	-
С 8 лет	Йокс, Стопангин	-	-	-
С 12 лет	Анти-ангин формула, Септолете плюс, Септофорт плюс	Ангисептин, Анти-ангин формула	Эвкалипта настойка, Тантум ВЕРДЕ	Эвкалипта прутовидного листья
С 14 лет	-	Фарингосепт	-	-
С 18 лет	Хлорофиллипт	Септефрил, Септефрил-Дарница	Диаротокан-плюс, Прополиса настойка, Мукосанин	Дуба кора, Лапчатки корневища

Рис. 1. Таблица подбора лекарственных средств при фарингите

Алгоритм фармацевтического консультирования при боли в горле был разработан с учетом клинических рекомендаций для врачей общей практики [4]. Схема алгоритма приведена на рисунках 2 и 3.

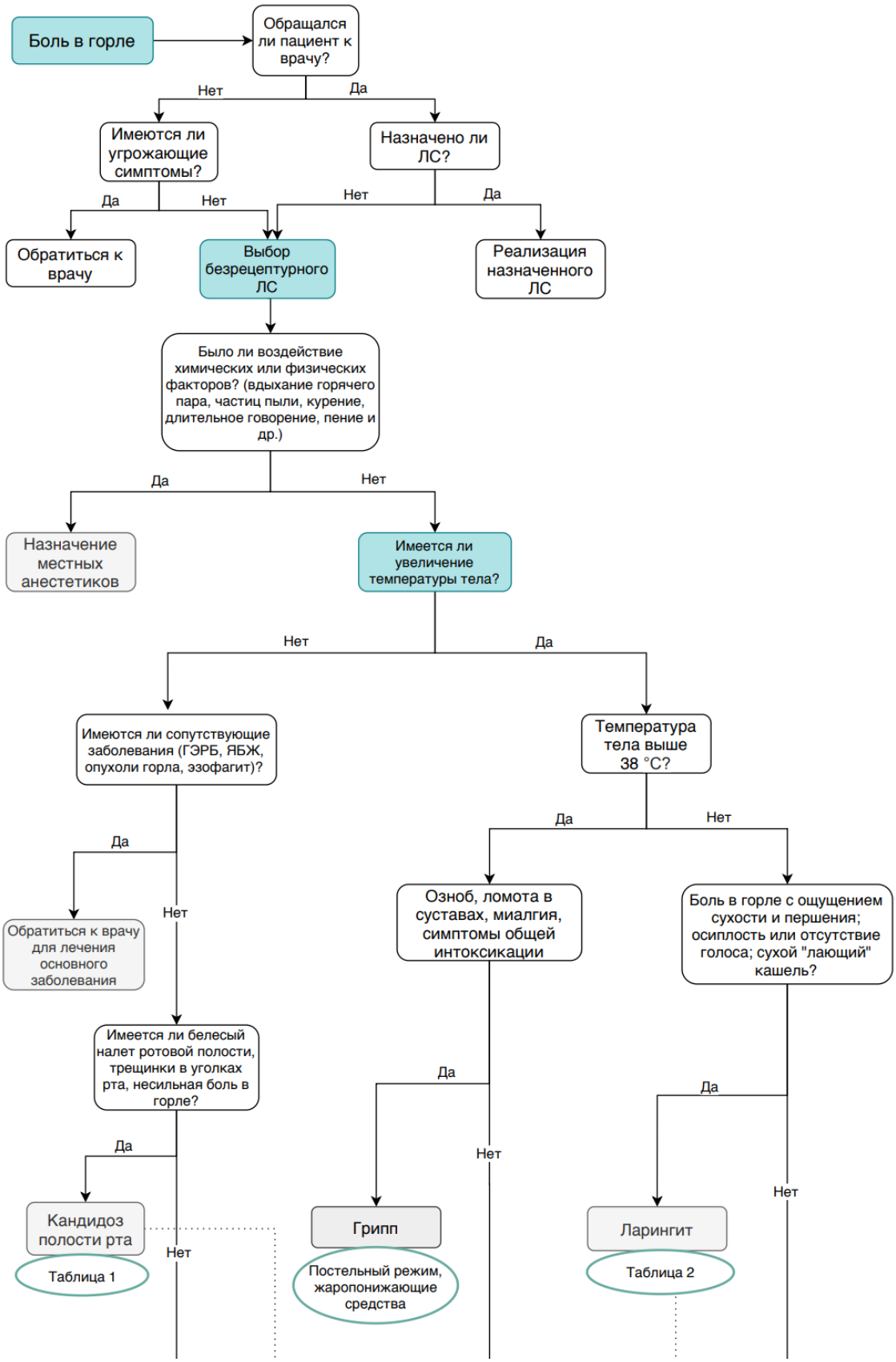


Рис. 2. Алгоритм фармацевтического консультирования при боли в горле

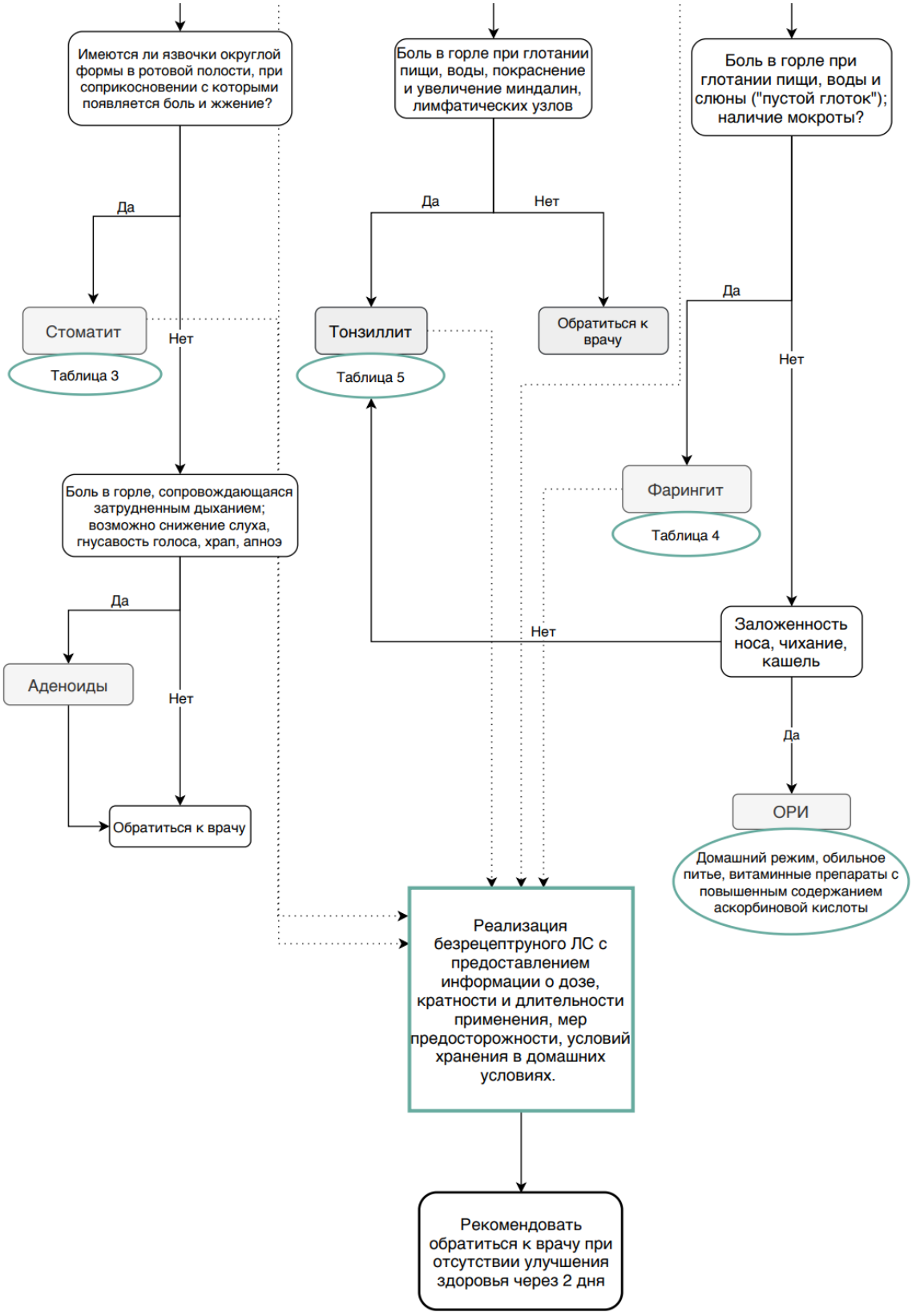


Рис. 3. Продолжение алгоритма фармацевтического консультирования при боли в горле

Выводы

Разработан алгоритм фармацевтического консультирования пациентов при боли в горле в аптеке, а также составлены таблицы подбора ЛС в зависимости от предполагаемого диагноза и возраста пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчун, В.Т., Магомедов, М.М., Лучихин, Л.А. Оториноларингология: учебник. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 656 с.

2. Кугач, В.В., Тарасова, Е.Н., Куницкий, В.С. Фармацевтическое консультирование посетителей аптек при рините и боли в горле. Вестник фармации, 2014; 3 (65): 15 – 30.

3. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». [Электронный доступ]. Режим доступа: http://www.rceth.by – Дата доступа: 05.02.2020.

4. Боль в горле. Клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации». Доступно на: http://gpfm.ru/assets/image%20for%20events/bolvgorle.PDF [Дата обращения – 15.02.2020].

SUMMARY

DEVELOPMENT OF AN ALGORITHM FOR PHARMACEUTICAL CONSULTATION OF PATIENTS FOR SORE THROAT

Tumilevich A.V., 5th year student, Yanushevskaya A.V., 2nd graduate student
Belarussian State Medical University;
83, Dzerzhinski Ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

Based on the available clinical recommendations and data from the analysis of the pharmaceutical market of the Republic of Belarus, an algorithm for pharmaceutical counseling of patients with sore throat in a retail pharmacy has been developed.

Keywords: *pharmaceutical counseling, pharmacist, pharmaceutical counseling algorithm, sore throat.*

REFERENCE

1. Pal’chun, V.T., Magomedov, M.M., Luchikhin, L.A. Otorinolaringologiya: uchebnik. – 2-ye izd., ispr. i dop. – Moskva: GEOTAR-Media, 2011: 656 p. (in Russian).

2. Kugach, V.V., Tarasova, Ye.N., Kunitskiy, V.S. Farmatsevticheskoye konsul’tirovaniye posetiteley aptek pri rinite i boli v gorle. Vestnik farmatsii, 2014; 3 (65): 15 – 30. (in Russian).

3. Reyestry UP «Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhranenii». [Elektronnyy dostup]. Rezhim dostupa: http://www.rceth.by – Data dostupa: 05.02.2020. (in Russian).

4. Bol’ v gorle. Klinicheskiye rekomendatsii dlya vrachey obshchey praktiki (semeynykh vrachey). Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachey obshchey praktiki (semeynykh vrachey) Rossiyskoy Federatsii». Dostupno na: http://gpfm.ru/assets/image%20for%20events/bolvgorle.PDF [Data obrashcheniya – 15.02.2020]. (in Russian).

ОЦЕНКА УРОВНЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОДАЖ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Федорина Е.В., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Ekaterina.Fedorina@spcpu.ru

В статье рассмотрена проблема оценки уровня концентрации рыночных продаж. Представлены достоинства и недостатки индекса концентрации и индекса Херфиндаля-Хиршмана и результаты их расчета для оценки концентрации продаж в одном из сегментов российского фармацевтического рынка. Показано, что для получения объективной оценки уровня концентрации продаж необходим комплексный анализ рынка, основанный на расчете совокупности различных показателей концентрации, который требуется для разработки и принятия обоснованных решений в сфере ценообразования на лекарственные препараты.

Ключевые слова: *российский фармацевтический рынок, ценообразование на лекарственные препараты, рыночная конкуренция, уровень концентрации продаж, индекс концентрации, индекс Херфиндаля-Хиршмана.*

Для разработки и принятия грамотных и обоснованных управленческих решений в сфере ценообразования на лекарственные препараты необходимо иметь информацию об уровне концентрации продаж на рынке, отражающем определенную степень свободы, которой можно обладать в процессе формирования цены [1]. В соответствии с Приказом Федеральной антимонопольной службы от 28 апреля 2010 г. № 220 «Об утверждении Порядка проведения анализа состояния конкуренции на товарном рынке» для определения уровня концентрации товарного рынка рекомендуется использовать индекс концентрации и индекс Херфиндаля-Хиршмана [2].

Индекс концентрации (concentration ratio – *CR*) рассчитывается суммированием выраженных в процентах рыночных долей определенного числа крупнейших игроков, действующих на рынке. Чем выше значения данного показателя, тем сильнее рыночная власть крупнейших фирм, степень концентрации на рынке и слабее конкуренция. К достоинствам индекса концентрации можно отнести простоту расчета, наглядность и ясный экономический смысл, обусловленный понятным математическим построением. В то же время данный индекс не отражает распределения рыночных долей среди группы крупнейших игроков, а также не учитывает доли и их распределение между игроками, не попавшими в анализируемую выборку. В связи с этим индекс концентрации может принимать одно и то же значение для принципиально разных рынков с различной структурой продаж.

В отличие от индекса концентрации индекс Херфиндаля-Хиршмана (*HHI*) характеризует не суммарную рыночную долю, занимаемую несколькими крупнейшими игроками, а распределение рыночной власти между всеми субъектами данного рынка. Данный индекс рассчитывается как сумма квадратов выраженных в процентах рыночных долей всех субъектов рынка в его общем объеме. Основным преимуществом данного индекса является его способность достаточно чутко реагировать на перераспределение долей между участниками, действующими на рынке. Однако при большом количестве участников рынка расчет индекса Херфиндаля–Хиршмана существенно усложняется и требуется не всегда доступная информация о рыночных долях всех участников рынка [3].

В результате анализа показателей, характеризующих уровень концентрации продаж и структуру товарного рынка, устанавливается его принадлежность к высококонцентрированному, среднеконцентрированному или низкоконцентрированному рынку (таблица 1).

Таблица 1

ОЦЕНКА УРОВНЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОДАЖ НА РЫНКЕ НА ОСНОВАНИИ ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСА КОНЦЕНТРАЦИИ И ИНДЕКСА ХЕРФИНДАЛЯ-ХИРШМАНА

Уровень концентрации продаж на рынке	**Значения показателей**	
	Индекс концентрации для трех ведущих участников рынка (CR_3)	**индекс Херфиндаля-Хиршмана (*HHI*)**
Высокий	$70\% \le CR_3 \le 100\%$	$2000 \le HHI \le 10000$
Средний	$45\% \le CR_3 < 70\%$	$1000 \le HHI < 2000$
Низкий	$CR_3 < 45\%$	$HHI < 1000$

Рассмотренные показатели были использованы для оценки уровня концентрации продаж в сегменте российского фармацевтического рынка, включающем препараты, влияющие на кроветворение и кровь. Результаты расчета индекса концентрации и индекса Херфиндаля-Хиршмана за период с 2015 г. по 2019 г. для различных групп лекарственных препаратов, представленных в данном сегменте рынка, приведены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА ИНДЕКСА КОНЦЕНТРАЦИИ И ИНДЕКСА ХЕРФИНДАЛЯ-ХИРШМАНА В СЕГМЕНТЕ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА, ВКЛЮЧАЮЩЕМ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ И КРОВЬ

Сегмент российского фармацевтического рынка, включающий препараты, влияющие на кроветворение и кровь	Обозначение индекса концентрации	Значения индексов по годам				
		2015	2016	2017	2018	2019
Антикоагулянты	CR_3	65,16	64,06	61,65	60,88	58,15
	HHI	1804,19	1763,144	1682,371	1673,682	1561,334
Гемостатики	CR_3	46,43	42,03	40,67	42,60	40,04
	HHI	976,49	829,91	803,37	795,93	724,42
Стимуляторы гемопоэза	CR_3	52,52	57,73	66,73	61,55	56,96
	HHI	1580,15	2098,38	3168,18	2617,09	2193,14
Плазмазамещающие и перфузионные растворы	CR_3	81,82	77,61	77,26	80,78	82,65
	HHI	3811,90	3331,06	3322,06	4022,20	3901,84
Прочие гематологические препараты	CR_3	98,73	98,72	98,69	98,42	98,24
	HHI	9747,30	9737,45	9714,93	9655,72	9645,66
Весь сегмент рынка	CR_3	59,02	54,01	55,33	57,32	57,59
	HHI	2036,55	1680,16	1607,85	1966,40	1916,58

Рассчитано по данным розничного и госпитального аудита продаж DSM Group

В результате проведенных расчетов было установлено, что в целом в сегменте российского фармацевтического рынка, включающем препараты, влияющие на кроветворение и кровь, наблюдается средний уровень концентрации продаж, поскольку за весь рассматриваемый временной период индекс концентрации находился в диапазоне от 54,01 до 59,02, а индекс Херфиндаля-Хиршмана лишь в 2015 г. ненамного превысил 2000. При этом среди разных групп препаратов уровень концентрации продаж сильно различается. Так, уровень концентрации продаж на рынке гемостатиков является низким, поскольку рыночная доля ни одного из препаратов не превышает 20%. Оба рассчитанных показателя свидетельствуют о том, что рынок антикоагулянтов характеризуется средним уровнем концентрации. В то же время рынок прочих гематологических препаратов относится к высококонцентрированным, поскольку оба рассчитанных показателя концентрации приближаются к максимальным значениям, что объясняется преобладанием в структуре продаж Актовегина, доля которого составляет около 98% на протяжении всего периода исследования. Также к высококонцентрированным следует отнести рынки плазмазамещающих и перфузионных растворов и стимуляторов гемопоэза, для которых индекс Херфиндаля-Хиршмана оказался более 2000. Однако в соответствии с результатом расчета индекса концентрации, который находится в диапазоне от 52,52 в 2015 г. до 66,73 в 2017 г., рынок стимуляторов гемопоэза характеризуется средним уровнем концентрации. Этот пример подтверждает тот факт, что разные показатели концентрации не всегда приводят к получению однозначных результатов.

Рассмотренные показатели концентрации не лишены недостатков, отражают рыночную ситуацию с разной степенью реалистичности и зачастую способствуют получению противоречивых результатов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что помимо индекса концентрации и индекса Херфиндаля–Хиршмана для оценки уровня концентрации продаж на фармацевтическом рынке необходимо использовать и другие статистические показатели концентрации, среди которых можно выделить индекс Линда, индекс Розенблюта, коэффициент вариации, коэффициент Джини, показатель энтропии. Содержательный анализ результатов расчета показателей концентрации и интерпретация полученных данных являются необходимыми условиями для получения объективной оценки конкурентной ситуации и принятия в итоге обоснованных решений в сфере ценообразования на фармацевтическом рынке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов А.С., Иванова М.С., Федорина Е.В. Факторы ценообразования на фармацевтическом рынке. Сборник материалов 7-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». 2019; 321–325.

2. Приказ Федеральной антимонопольной службы от 28.04.2010 г. № 220 «Об утверждении Порядка проведения анализа состояния конкуренции на товарном рынке». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103446 [Дата обращения – 28.02.2020].

3. Романова Л.Е. Проблемы анализа рыночных структур. Известия Тульского государственного университета. Экономические и юридические науки. 2010; 1-2: 15-26.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF SALES CONCENTRATION IN THE PHARMACEUTICAL MARKET

Fedorina Y.V., 1st year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

The article deals with the problem of assessing the level of concentration of market sales. The advantages and disadvantages of the concentration index and the herfindal-Hirschman index and the results of their calculation for assessing the concentration of sales in one of the segments of the Russian pharmaceutical market are presented. It is shown that in order to obtain an objective assessment of the level of sales concentration, a comprehensive market analysis is necessary, based on the calculation of a set of different concentration indicators, which is required for developing informed decisions in the field of drug pricing.

Keywords: *Russian pharmaceutical market, drug pricing, market competition, level of sales concentration, concentration ratio, Herfindal-Hirschman index.*

REFERENCES

1. Orlov A.S., Ivanova M.S., Fedorina Y.V. Pricing factors in the pharmaceutical market. Collection of materials of the VII all-Russian scientific-practical conference with international participation «National healthcare innovations». 2019; 321–325.

2. Order of the Federal Antimonopoly service of 28.04.2010 No. 220 «On approval of the procedure for analyzing the state of competition in the commodity market». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103446 [Accessed 28 February, 2020].

3. Romanova L. E. Problems of analysis of market structures. Proceedings of the Tula state University. Economic and legal Sciences. 2010; 1-2: 15-26.

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО НА ЛОКАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ-ОСЕТИЯ АЛАНИЯ

Харкиладзе Н.Ф., студ. 5 курса, Поладашвили Р.О., студ. 2 курса
Руководитель: **Морозов В.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова,
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail: maychelo@mail.ru

На основе контент анализа источников информации изучен ассортимент целевого сегмента регионального фармацевтического рынка г. Владикавказ – лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: *сахарный диабет, инсулин, маркетинговые исследования, анализ ассортимента, г. Владикавказ.*

Специалисты Всемирной организации здравоохранения оценивают ситуацию с заболеваемостью и распространенностью сахарного диабета (СД) как эпидемию неинфекционного характера, по отдельным

оценкам, каждые десять лет количество больных удваивается. По данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2019 г. 3,12 % населения Российской Федерации, страдают данным недугом, при этом распространенность СД 1 типа – 256,2 тыс. (5,59 %), СД 2 типа – 4,24 млн. (92,49 %), на другие типы СД приходится 89,9 тыс. (1,96 %) человек [1].

В Республике Северная Осетия-Алания (РСО-Алания) наблюдается рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета, по отдельным показателям динамика превышает среднероссийскую. Количественный рост, и вызванные этим изменения в структуре потребления препаратов обуславливают необходимость проведения комплексных исследований по оптимизации лекарственного обеспечения больных СД РСО – Алания. В рамках общего проекта, направленного на поиск путей оптимизации сложившейся проблемы, были проведены исследования, целью которых является изучение ассортимента противодиабетических лекарственных препаратов (ЛП), представленного на региональном фармацевтическом рынке РСО-Алания [2, 3].

Экспериментальная часть

По результатам контент анализа источников о зарегистрированных препаратах изучаемой группы, в настоящее время на рынке присутствует 251 противодиабетический ЛП. Пероральные ЛП составляют 74,9 % (187) от общего количества, на долю препаратов инсулина приходится 25 % (64). Пероральные гипогликемические средства представлены следующими фармакотерапевтическими группами и составляют: бигуаниды – 77 ЛП (30,5%), препараты сульфонилмочевины – 63 ЛП (24,7 %), ингибиторы ДПП-4 – 19 ЛП (7,7%), агонисты рецепторов глюкагоноподобного полипептида -1 – 10 ЛП (3,8 %), ингибиторы НГЛТ-2 – 9 ЛП (3,5 %), тиазолидиндионы – 5 ЛП (1,9 %), меглитиниды – 3 ЛП (1,4 %), ингибиторы альфаглюкозидаз 1 ЛП (1 %)

Далее была проанализирована структура пероральных гипогликемических средств по формам выпуска. Все пероральные противодиабетические ЛП представляют собой твердые лекарственные формы (ЛФ). Среди них лидирующее место занимают таблетки, покрытые оболочкой (31,6 %), далее следуют ЛФ таблетки (29,3 %), а также: таблетки с пролонгированным высвобождением (25,6 %), таблетки с модифицированным высвобождением (4,8 %), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (5,2 %), таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (2 %) и таблетки пролонгированного действия (1,5 %). Анализируя рынок изучаемых ЛП по производственному признаку, выяснили, что большая часть пероральных гипогликемических средств производится на территории РФ – 93 ЛП (57,5 %). За Россией следует Германия – 18 ЛП (10,6 %); Франция – 10 ЛП (5,9 %); Великобритания и Нидерланды, поставляющие по 6 ЛП, составляющих по 3,9 % каждый; Дания – 5ЛП (2,9 %); по 4 ЛП поставляются из США, Швеции, Индии и Швейцарии (10,2 %), а также по 3 ЛП (5,5 %) из Словении и Республики Хорватия.

На следующем этапе исследований был изучен ассортимент инсулинов. Всего на российском фармацевтическом рынке зарегистрировано 18 МНН, включающих 64 торговых наименования. На региональном фармацевтическом рынке присутствуют 58 видов инсулинов, из которых 56 инсулинов (87,5 %) входит в перечень жизненно важных и необходимых. Большинство приходится на инсулины ультракороткого действия – 22 лекарственных препарата – (34,5 %). На втором месте по количеству, находятся инсулины со средней продолжительностью действия- 14 ЛП (21,6 %). Далее следуют 13 ЛП (19,7 %) – инсулины короткой и средней продолжительности действия и 13 ЛП (19,5 %) длительного действия. Также на рынке представлен 1 ЛП (2,5 %) – инсулин длительного действия агонист рецепторов глюкагоноподобного полипептида, и 1 ЛП (2,5 %) – инсулин со средней или длительной и короткой продолжительностью действия. Из 64 видов инсулинов, отечественными являются 23 ЛП (36,4 %). Далее следуют: Дания – 16 ЛП (24,6 %), Швейцария -8 ЛП (11,9 %), Германия -7 ЛП (11,2 %), Украина – 6 ЛП (8,6 %), Индия – 3 ЛП (5,6 %), Франция -1 ЛП (1,5%).

Коэффициент глубины ассортимента на региональном рынке г. Владикавказа, который составил 0,906. Анализ, проводимый в аптеках республики, показал, что наибольшая скорость реализации приходится на следующие препараты инсулина (табл. 1).

Такие данные могут быть связаны с тем, что потребление ультракороткого инсулина человеку статистически выше, что обусловлено частотой приема данных видов инсулинов. Инсулины длительного действия назначаются для регуляции уровня глюкозы в крови в промежутках между приемами пищи. В то время как инсулины ультракороткого действия, применяются исходя из расчета хлебных единиц перед каждым приемом пищи.

Таблица 1

СКОРОСТЬ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА В АПТЕКАХ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ

№ п.п.	Наименование ЛП	Скорость реализации, шт/месяц
1	Инсулин лизпро (Хумалог®) 100 МЕ/мл, 3 мл – картриджи (5)	29
2	Инсулин аспарт (НовоРапид®ФлексПен ®) – 100 МЕ/мл, 3 мл – картриджи в шприц ручках (5)	23
3	Инсулин глулизин (Апидра®) – 100 МЕ/мл, 3 мл – шприц-ручки «СолоСтар» (5)	28
4	Инсулин гларгин (ТуджеоСолоСтар®) – 300 ЕД/мл, 1,5 мл- картриджи в шприц-ручках «СолоСтар®» (3)	18
5	Инсулин гларгин (Лантус ® СолоСтар®) 100 ЕД/мл,3 мл – картриджи в шприц-ручках «СолоСтар®» (5)	16

Выводы

На основе проведенных исследований официальных источников информации изучен ассортимент целевого сегмента регионального фармацевтического рынка г. Владикавказ – ЛП для лечения СД, рассчитаны показатели обновления ассортимента и скорости реализации. Полученные результаты будут использованы при проведении дальнейших этапов комплексных исследований по оптимизации лекарственного обеспечения больных СД РСО-Алания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив, 2019; 10: 4-13.

2. Кузнецов Н.Д., Крикова А.В., Рафальский В.В. Исследование структуры рынка противодиабетических лекарственных препаратов. Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2013; 12 (2): 32-37.

3. Мирошниченко Ю.В., Васягина Ю.А., Щерба М.П.. Анализ ассортимента противодиабетических средств, представленного на фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга. Фармация и фармакология, 2015; 4 (11): 57-62.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF DIABETES PRESENTED ON THE LOCAL PHARMACEUTICAL MARKET OF THE REPUBLIC OF NORTH OSSETIA-ALANIA

Kharkiladze N.F., 5th year student, Poladashvili R.O. 2th year student
North Ossetian state University named after Kosta Levanovich Khetagurov;
44-46, Vatutina str, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Based on the content analysis of information sources, we studied the range of target segment of the regional pharmaceutical market of Vladikavkaz-medicines for the treatment of diabetes.

Keywords: *diabetes mellitus, insulin, marketing research, assortment analysis, Vladikavkaz.*

REFERENCES

1. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desyatiletie? Terapevticheskii arkhiv, 2019; 10: 4-13. (in Russian).

2. Kuznetsov N.D., Krikova A.V., Rafal'skii V.V. Issledovanie struktury rynka protivodiabeticheskikh lekarstvennykh preparatov. Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii, 2013; 12 (2): 32-37. (in Russian).

3. Miroshnichenko Yu.V., Vasyagina Yu.A., Shcherba M.P. Analiz assortimenta protivodiabeticheskikh sredstv, predstavlennogo na farmatsevticheskom rynke Sankt-Peterburga. Farmatsiya i farmakologiya, 2015; 4 (11): 57-62. (in Russian).

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЬГОТНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН МЕДИЦИНСКИМИ ИЗДЕЛИЯМИ

Цыганова А.А., орд. 1 года обучения, Лозовая К.А., орд. 2 года обучения
Руководитель: **Гарифуллина Г.Х.**, кандидат фарм. наук, доцент
Казанский государственный медицинский университет, Институт фармации,
420126, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Амирхана, д. 16

***E-mail*:** tsyganova-95@inbox.ru

Проведен анализ обеспечения льготных категорий граждан медицинскими изделиями на примере Республики Татарстан, выявлены основные проблемы.

Ключевые слова: *льготное обеспечение, медицинские изделия.*

В данное время перечень медицинских изделий (МИ), отпускаемых льготным категориям граждан, несоизмеримо мал по сравнению с перечнем лекарственных средств. Для расширения перечня МИ необходимо создать алгоритм отбора МИ для включения в перечень товаров, отпускаемых льготным категориям граждан. Кроме того, требуется пересмотр механизмов обеспечения льготных категорий граждан МИ.

Поэтому разработка методов совершенствования льготного обеспечения МИ больных является актуальной проблемой для фармацевтической практики.

Целью нашего исследования был анализ и выявление проблем обеспечения МИ льготной категории граждан на примере Республики Татарстан (РТ). Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи: дана характеристика современного состояния обеспечения МИ и проведен анализ данных по региональному и федеральному льготному отпуску МИ.

При проведении исследований был использован комплекс различных методов анализа, в том числе ретроспективного, структурного и сравнительного.

Право на льготы отдельным категориям граждан, т.е. получение социальной помощи от государства, определяет Федеральный Закон РФ №178-ФЗ от 17.07.1999 года «О государственной социальной помощи» (ред. с 01.04.2019). Соответственно этому закону льготные категории граждан разделяют на два вида: федеральные и региональные [1].

Закуп МИ федеральной льготы происходит следующим образом. Источник финансирования – бюджет РТ из поступаемых субвенций федерального бюджета и иные межбюджетные трансферты, предоставляемых из федерального бюджета, бюджету РТ на реализацию переданных полномочий в области лекарственного обеспечения. Заявки на медикаменты и МИ для федеральных льготников составляют медицинские организации раз в полгода и передают в Министерство здравоохранения (МЗ) РТ. На основании заявок МЗ РТ осуществляет закуп с указанием технических характеристик к необходимым МИ, на конкурсной основе в соответствии с № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» от 05.04.2013 года. Цены закупа определяются МЗ РТ. По государственным контрактам с МЗ РТ на ГУП «Таттехмедфарм» возложены обязанности по организации оказания услуги по приемке, хранению и отпуску через аптечные организации МИ.

В отличие от федерального уровня, заявка на обеспечение льготных категорий граждан регионального уровня формируется один раз в год. Источником финансирования является бюджет РТ. От медицинских организаций республики собираются заявки на медикаменты и МИ согласно утвержденного перечня и составляется основная сводная заявка по республике, на основании которой осуществляется их закуп.

Закуп осуществляет ГУП «Таттехмедфарм» с указанием технических характеристик к необходимым МИ, на конкурсной основе в соответствии с Федеральным законом №223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» от 18.07.2011 [3]. По результатам проведенных аукционов с поставщиками заключаются государственные контракты на поставку медикаментов и МИ.

Экспериментальная часть

Нами был проведен ретроспективный анализ данных за период с 2016-2019 гг. по обеспечению МИ льготных категорий граждан по региональным и федеральным программам. В таблицах 1 и 2 приведены данные по количеству МИ, отпущенных льготным категориям граждан по региональной и федеральной программе.

Таблица 1.

КОЛИЧЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ОТПУЩЕННЫХ ЛЬГОТНЫМ КАТЕГОРИЯМ ГРАЖДАН ПО РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ

Наименование МИ	2016	2017	2018	2019
	Кол-во (уп)	Кол-во (уп)	Кол-во (уп)	Кол-во (уп)
Вата	55	77	140	65
Бинты	295	283	385	208
Инсулиновые шприцы	15 776	6 672	4308,9	28414,4
Иглы для инсулиновых шприцов и шприц-ручек	6 983	6 716	9842	13745,82
Тест-полоски к глюкометрам для определения глюкозы в крови	12 184	10 177	17 710	32451
Мочеприемник;	110	158	8 380	3587
Калоприемники	891	952	31367	42002
Пластина для кало/мочеприемника	210	162	2410	3780
Аптечка новорожденного	17 894	16 304	17 084	16214
Катетер Фолея	19	19	-	160

Анализируя данные табл. 1 можем сказать, что в рамках региональной льготы наблюдается увеличение обеспечения инсулиновыми шприцами и иглами к шприц-ручкам, тест-полосками к глюкометрам для больных сахарным диабетом, моче- и калоприемниками для онкологических больных, а обеспечение аптечками для новорожденных происходит согласно уровню рождаемости. В 2019 году рождаемость в РТ составила 43,18 тысяч, что меньше на 7,7% по сравнению с 2018 годом (46,78 тысяч).

В 2018 году число впервые выявленных новообразований составляло 4162, а общее количество онкологических больных было на 67% больше, чем в 2017 году(16044 чел.) – 26951 человек. По статистическим данным на 01.01.2019 в РТ выявлено 16305 онкологических больных, а на учете в онкологическом диспансере стоит 110000 человек, что говорит о том, что количество онкологических больных повышается из года в год. По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» количество больных сахарным диабетом 1 типа также увеличивается: на начало 2019 года составляло 204,2 человек на 100 тысяч населения, по сравнению с 2018 годом (202 человека на 100 тысяч населения).

Таблица 2.

КОЛИЧЕСТВО МИ, ОТПУЩЕННЫХ ЛЬГОТНЫМ КАТЕГОРИЯМ ГРАЖДАН ПО ФЕДЕРАЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ

Наименование МИ	2016	2017	2018	2019
	Кол-во (уп)	Кол-во (уп)	Кол-во (уп)	Кол-во(уп)
Инсулиновые иглы	10 248	9989	10 704	14242,14
Тест-полоски к глюкометрам для определения глюкозы в крови	13683	14450	15 484	20508
Устройства для инфузий, совместимые с помпами	-	-	-	548
Резервуары для помп	-	-	-	538
Картридж-системы	-	-	-	1328
Инфузионный набор	-	-	-	837

По федеральной льготе по сравнению с 2018 г. обеспечение тест-полосками к глюкометрам увеличилось на 32%, а обеспечение иглами для шприц-ручек с инсулином увеличился на 33%. В связи с выходом

Распоряжения Правительства РФ № 3053-р от 31 декабря 2018 г. больные сахарным диабетом 1 типа начали обеспечиваться с 2019 года картридж-системами, инфузионными устройствами с помпами и резервуарами для помп, что повышает качество жизни таких пациентов [2].

Выводы

Проведенный ретроспективный анализ данных по количеству отпущенных МИ льготным категориям граждан по федеральной и региональной программе и анализ статистики заболеваемости выявил, что по сравнению с предыдущими годами уровень заболеваемости по сахарному диабету, онкологии увеличивается, а система, построенная на формировании заявки за полгода до наступления отпускаемого периода, не успевает обеспечивать 100% количество заболевших именно МИ и, таким образом, снижает качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный Закон РФ №178-ФЗ от 17.07.1999 года «О государственной социальной помощи» (ред. с 01.04.2019). КонсультантПлюс. Доступно на : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ [Дата обращения – 26.01.2020]

2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи». КонсультантПлюс. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_315495/ [Дата обращения – 26.01.2020]

3. Распоряжение Кабинета Министров РТ от 15 июня 2017 г. N 1301-р «Перечень лекарственных препаратов, специализированных продуктов лечебного питания, медицинских изделий, реализуемых гражданам, имеющим право на безвозмездное обеспечение лекарственными препаратами». Система ГАРАНТ. Доступно на: https://base.garant.ru/22555876/ [Дата обращения – 26.01.2020]

SUMMARY

PROVISION OF PREFERENTIAL CATEGORIES OF CITIZENS WITH MEDICAL PRODUCTS

Tsyganova A.A. ord. 1 year of study
Lozovaya K. A. ord. 2 years of study
Kazan state medical University, Institute of pharmacy,
16, Amirkhana str., Kazan, 420126, Republic of Tatarstan, Russian Federation

An analysis of the provision of privileged categories of citizens with medical devices on the example of the Republic of Tatarstan, the main problems are identified.

Keywords: *preferential provision, medical devices*

REFERENCES

1. Federal law of the Russian Federation № 178-FZ of 17.07.1999 «About the state social help» (edition. from 01.04.2019). ConsultantPlus. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ [Contact Date – 26.01.2020]. (in Russian).

2. Order of the Government of the Russian Federation № 3053-r of 31 December 2018« List of medical products implanted in the human body when providing medical care within the framework of the programme of State guarantees of free medical care to citizens». ConsultantPlus. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_315495/ [Contact Date – 26.01.2020]. (in Russian).

3. Order of the Cabinet of Ministers of the Republic of Tatarstan № 1301-r of 15 June 2017 «List of medicines, specialized medical food products, medical products sold to citizens entitled to free provision of medicines». GUARANTOR system. Available at: https://base.garant.ru/22555876/ [Contact Date – 26.01.2020]. (in Russian).

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА БЛАГОТВОРИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ОКАЗЫВАЕМОЙ ЛИДИРУЮЩИМИ АПТЕЧНЫМИ СЕТЯМИ РОССИИ

Швецова В.Д., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Карева Н.Н.,** докт. фарм. наук, проф.каф. УЭФ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** valeryshvetsova2909@yandex.ru

В настоящее время большинство социально ответственных компаний в наиболее выразительной и полной форме стремятся изложить на своих официальных сайтах информацию, связанную с деятельностью в сфере социальной ответственности. В этой связи, исследование практик социальной ответственности лидирующих аптечных сетей России в сети Интернет представляет особый интерес.

Ключевые слова: *социальная ответственность бизнеса (СОБ), федеральные аптечные сети, региональные аптечные сети, локальные аптечные сети, благотворительность.*

В настоящее время все больше компаний приходят к пониманию необходимости развития в своей деятельности концепции СОБ [1, 2]. Уплата налогов и исполнение законодательных требований – это лишь минимум, который бизнес должен соблюдать [3]. Сегодня Российские компании стараются работать по международным стандартам в области СОБ: поддерживают социальные и благотворительные проекты, делая значимый вклад в развитие страны, улучшают качество и условия жизни граждан [1]. Различные источники, в том числе социологические опросы, показывают, что значительная часть российского бизнеса в большей или меньшей степени занимается благотворительностью (участие в инвестировании в развитие региона своего местопребывания, помощь детям, поддержка образования, помощь спорту, поддержка культуры, поддержка науки и др.). Изучению теории и практики благотворительности в России в настоящее время уделяется недостаточно внимания [4].

В соответствии с вышеизложенным целью исследования являлось изучение одного из аспектов внешней направленности СОБ, а именно благотворительности лидирующих аптечных сетей России.

Экспериментальная часть

В качестве базы исследования нами выбраны ТОР 100 аптечных сетей России (ТОР 100 по размеру товарооборота), из которых 19 являются федеральными, 31 – региональными и 50 – локальными аптечными сетями (рис. 1) [5].

Рис. 1. Структура ТОР 100 аптечных сетей России

К федеральным аптечным сетям относятся аптеки, представленные в 10 регионах и более; к региональным – сети с количеством точек 10 и более, представленные в 3-9 регионах; локальные сети – с количеством точек 10 и более, представленные в 1-2 регионах [5].

Сайты сети Интернет давно стали источником информации о товарах и услугах в области фармации. В ходе анализа сайтов ТОР 100 аптечных сетей России установлено, что не все аптечные сети имеют свой официальный сайт. Кроме этого, некоторые аптечные сети имеют свой официальный сайт, однако он не функционирует. Так, из федеральных аптечных сетей у аптечной сети «Имплозия» (Самара) отсутствует официальный сайт, сайт аптечной сети «Мега Фарм» (Москва) закрыт на техническое обслуживание. Из региональных аптечных сетей не доступны сайты аптечных сетей «Алия-Фарм» (Самара) и «Флория» (Москва), сайт аптечной сети «Аптечные традиции» (Курск) находится на техническом обслуживании. Из локальных аптечных сетей официальный сайт отсутствует у шести аптечных сетей («Тамбовфармация» (Тамбов), «Аптека» (Ростов-на-Дону), «Лара» (Улан-Удэ), «Аптеки 36 и 6 & Живея» (Иркутск), «Мосаптека» (Москва), «Донская аптека+» (Ростов-на-Дону), два сайта не доступны («Аптеки ИФК» (Москва), «Ханты-Мансийская аптека» (Ханты-Мансийск), аптечная сеть «Медбиолайн» (Москва) работает под брендом «Асна», аптечная сеть «Спрэй» (Рязань) входит в группу «Ригла».

С целью получения более достоверной информации о таком аспекте внешней направленности СОБ, как благотворительность, изучение проводилось с помощью информации, представленной не только на официальных сайтах лидирующих аптечных сетей России, но и на сайтах благотворительных фондов аптечных сетей России, а также на некоторых других сайтах поисковых запросов Яндекс и Google.

Следует отметить, что информация о благотворительности аптечных сетей представлена на официальных сайтах аптечных сетей в разных разделах: «Благотворительность», «О компании», «Новости», «Миссия и ценности» и др.

Контент-анализ материалов, размещенных на сайтах аптечных сетей и сайтах благотворительных фондов аптечных сетей России, позволил установить, что благотворительностью занимаются всего 29 из ТОР 100 аптечных сетей, из них 9 федеральных аптечных сетей (47%), 9 региональных (29%) и 11 локальных (22%) (рис. 2).

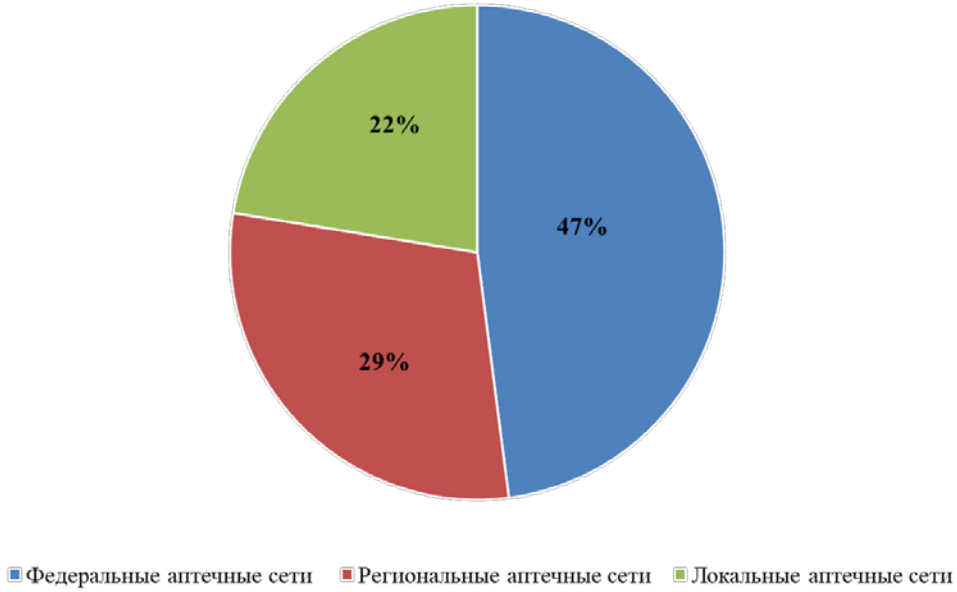


Рис. 2. Результаты анализа благотворительности аптечных сетей в сети Интернет

В ходе исследования установлено большое разнообразие направлений благотворительной деятельности аптечных сетей: взаимодействие с благотворительными фондами, наличие собственных благотворительных фондов, помощь детям, помощь инвалидам и ветеранам, помощь спортивным организациям, взаимодействие с ВУЗами (развитие образования: проведение семинаров для студентов, организация практики с дальнейшим трудоустройством и др.), помощь животным, содействие сохранению культурно-исторического наследия, участие в экологических программах и др.

Выводы

1. Контент-анализ сайтов 100 лидирующих аптечных сетей России позволил установить, что 29% указанных аптечных сетей занимаются благотворительностью;

2. Среди лидирующих аптечных сетей отмечается полиструктурный характер оказываемой благотворительной помощи;

3. Выявлены некоторые пробелы: отдельные аптечные сети не публикуют информацию о благотворительной деятельности на своих официальных сайтах; некоторые аптечные сети размещают данную информацию в разных разделах, а иногда в разделах, не соответствующих названию запрашиваемого вида деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сорокина, Е.А. Тренды корпоративной социальной ответственности бизнеса в России. Вестник ЧелГУ, 2019; №9 (431): 182–188.

2. Карева, Н.Н., Швецова В.Д. Теоретические основы и предпосылки развития социальной ответственности бизнеса. Аспирантский вестник Поволжья, 2018; № 5-6: 32-37.

3. Пехтерева, Е.А. Социально ответственное предпринимательство в России. ЭСПР, 2016; №1: 125-149.

4. Виттенберг, Е. Я. Морально-этическая ответственность российского бизнеса. СНиСП, 2014; №3 (07): 79-103.

5. Фармацевтический рынок России. Итоги 2017. М.: AlphaRM. 2018: 20-34.

SUMMARY

RESULTS OF AN ANALYSIS OF THE CHARITY ACTIVITIES PROVIDED BY THE LEADING PHARMACY CHAINS OF RUSSIA

Shvetsova V.D., 3st years graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Currently, the majority of socially responsible companies in the most expressive and complete form seek to present on their official websites information related to activities in the field of social responsibility. In this regard, the study of social responsibility practices of leading Russian pharmacy chains on the Internet is of particular interest.

Keywords: *social responsibility of business (SOB), federal pharmacy chains, regional pharmacy chains, local pharmacy chains, charity.*

REFERENCES

1. Sorokina, E.A. Trendy korporativnoj social'noj otvetstvennosti biznesa v Rossii. Vestnik ChelGU. 2019; №9 (431): 182–188. (in Russian).

2. Kareva, N.N., Shvetsova V.D. Teoreticheskie osnovy i predposylki razvitija social'noj otvetstvennosti biznesa. Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. 2018; № 5-6: 32-37. (in Russian).

3. Pehtereva, E.A. Social'no otvetstvennoe predprinimatel'stvo v Rossii. JeSPR. 2016; №1: 125-149. (in Russian).

4. Vittenberg, E. Ja. Moral'no-jeticheskaja otvetstvennost' rossijskogo biznesa. SNiSP. 2014; №3 (07): 79-103. (in Russian).

5. Farmacevticheskij rynok Rossii. Itogi 2017. M.: AlphaRM. 2018: 20-34. (in Russian).

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ г. САМАРЫ

Широбоков Я.Е., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Гладунова Е.П.,** докт. фарм. наук, доцент
Научный консультант: **Бородулина Е.А.,** докт. мед. наук, профессор
Самарский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, г. Самара, 443099, ул. Чапаевская, 89

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

Проведен фармакоэкономический анализ терапии внебольничной пневмонии. Представлены региональный «портрет» больного и данные о существующей практике лечения внебольничной пневмонии в пульмонологических отделениях г. Самары, которые позволяют определить пути снижения показателя экономических потерь.

***Ключевые слова*:** *внебольничная пневмония, фармакоэкономика, цефтриаксон, антибиотики.*

В настоящее время пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. Согласно данным ВОЗ, пневмония входит в список 10 самых распространенных причин смерти во всем мире [1].

Одной из основных причин «неудач» в лечении пневмонии является нерациональное применение антимикробных препаратов приводящее к снижению эффективности антибактериальной терапии и, как следствие, увеличению экономических затрат на лечение указанной категории больных [1].

Экспериментальная часть

Был проведен ретроспективный анализ 131 медицинских карт пациентов, с внебольничной пневмонии (ВП), находящимся на стационарном лечении в медицинских организаций (МО) Самарской области за период 2015–2017 гг.

Диагноз ВП был подтверждён по результатам клинико-лабораторных исследований (сбор анамнеза, рентгенологическое исследование, анализ крови).

Результаты анализа показали, что возраст пациентов находился в границах от 18 до 93 лет. Средний возраст составлял 42,77 ± 1,52 [39,78; 45,77] лет.

Количество женщин, страдающих ВП, было значительно больше, чем количество мужчин. Удельный вес женщин в выборке составлял 57,58%, а мужчин 42,42% ($\chi^2 = 6,73$ p = 0,0095).

Более половины пациентов с ВП, находящиеся на стационарном лечении, составляют группы – рабочие и служащие (66,67%). Это прежде всего связано с тем, что у данной группы выше риск контакирования с возможными носителями вируса ОРВИ и гриппа, а также меньше времени, чтобы провести полноценное амбулаторное лечение. Доля учащихся среди пациентов с ВП составила 12,88%, пенсионеров – 12,87%, а не работающих – только 7,58%.

При этом были выявлены существенные различия между пациентами мужчинами и женщинами в группе «Рабочие и служащие» ($\chi^2 = 4,48$ p = 0,0343). В других социальных группах различий выявлено не было (таблица 1).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ «СОЦИАЛЬНЫЙ СТАТУС»

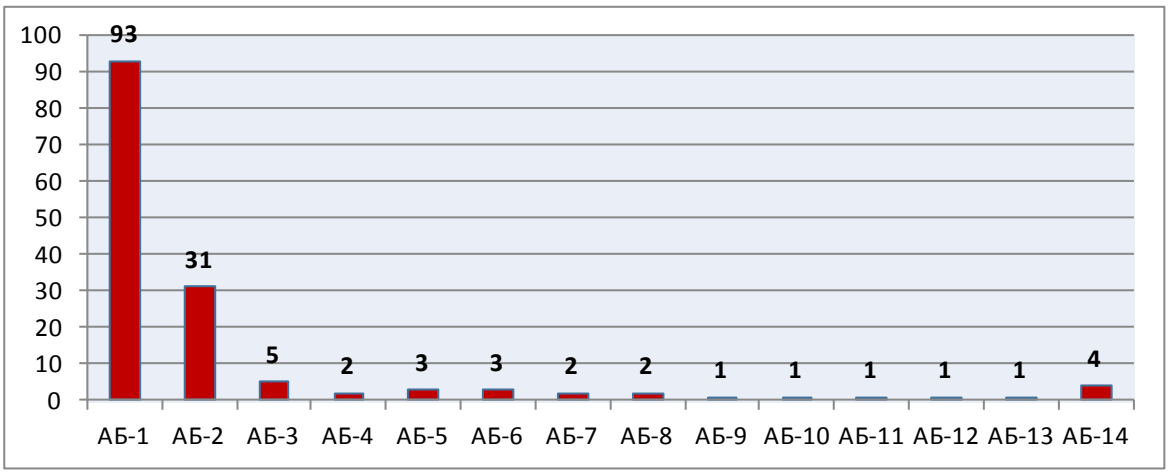
Показатель	Мужчины (n=55)	Женщины (n=76)	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
1 – рабочие (служащие)	43 76,8%	45 59,2%	**4,48** **p=0,0343**	3,73 p=0,0536
2 – учащиеся	5 10,7%	11 14,5%	0,41 p=0,5239	0,14 p=0,7081
3 – пенсионеры	4 7,1%	13 17,1%	2,85 p=0,0913	2,03 p=0,1539
4 – не работающие	3 5,4%	7 9,2%	0,68 p=0,4083	0,24 p=0,6212

Средняя продолжительность госпитализации пациентов с ВП составляла 14,54±0,293 [13,958; 15,118] дней. Различий в продолжительности госпитализации между пациентами мужчинами и женщинами выявлено не было (U = 1959,5 p=0,4392).

За анализируемый период при лечении ВП было зарегистрировано несколько случаев неэффективной терапии, связанной, главным образом, с выбором нерациональных схем антибиотикотерапии. Случаи неэффективной терапии встречались при лечении антибактериальными лекарственными препаратами (ЛП) – цефтриаксоном, ципрофлоксацином, амикацином.

Пациенты при лечении получали монотерапию и различные схемы антибиотиков (последовательную терапию). Как показали результаты исследования, последовательная терапия не оправдывает себя, так как при ее применении увеличиваются сроки лечения, что ведет к удорожанию антибиотикотерапии [1].

Анализ историй болезней показал, что в пульмонологических отделениях МО г. Самара, чаще всего прибегали к последовательной терапии. В качестве стартовой терапии чаще всего назначался цефтриаксон (71%), ципрофлоксацин (24%), кларитромцин (4,6%) и другие антибактериальные ЛП. Все препараты вводились преимущественно внутривенно. Чаще всего лечение начинали с цефтриаксона. Средняя продолжительность применения цефтриаксона составила 8,7±0,55 [5,59; 9,13] дней (рис. 1).



Примечание: 1 – Цефтриаксон; 2 – Ципрофлоксацин; 3 – Кларитромицин; 4 – Азитромицин; 5 – Цефоперазон+Сульбактам; 6 – Метронидазол; 7 – Амикацин; 8 – Ванкомицин; 9 – Дорипенем; 10 – Цефазолин; 11 – Ко-тримаксол; 12 – Офлоксацин; 13 – Меропенем; 14 – Левофлоксацин

Рис. 1. Антибактериальные препараты для стартовой терапии

Далее назначался новый антибиотик, чаще всего азитромицин и кларитромцин (6,87%). Однако, назначение указанных антибактериальных ЛП по отдельности, является существенной тактической ошибкой. В настоящее время представлены результаты многих когортных перспективных и ретроспективных исследований демонстрирующих преимущества комбинации β-лактам+макролид [2].

Вторым часто назначаемым антибактериальным ЛП для стартовой терапии является ципрофлоксацин – 24,4%. Однако, по данным научных исследований ципрофлоксацин с офлоксацином имеют невысокую активность в отношении грамположительных бактерий, прежде всего пневмококков и стрептококков, что снижает их эффективность при лечении ВП [1]. Поэтому назначение ципрофлоксцина качество моно- или комбинированной терапии является нецелесообразным. Также наблюдается много ошибочных назначений ЛП, которые либо не активны против основных респираторных патогенов – аминогликозиды (9,2%) и ко-тримаксозол (6,1%), либо имеют низкую активность – цефазолин (0,76%).

Для лечения ВП пациенты достаточно часто получали противопротозойный препарат – метронидазол в комбинации с другими антимикробными ЛП (3,05%). Включение в схему лечения ВП метронидазола нельзя считать обоснованным, т. к. производные нитроимидазола показаны лишь для лечения аспирационной пневмонии [1].

Выводы

1. При анализе антибактериальной терапии ВП выявлены существенные ошибки: нерациональная тактика выбора антибактериальных ЛА для стартовой терапии; использование последовательной терапии.

2. Стартовая антибактериальная терапия осуществляется с использованием одного антибиотика, преимущественно цефтриаксона. Ступенчатая и комбинированная антибактериальная терапия практически не используется.

3. Анализ схем лечения ВН в условиях стационара должен быть положен в основу формирования оптимального ассортимента ЛП, прогнозированию потребности МО на основе научно обоснованных фармакоэкономических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарева А.А., Кононова С.В., Мозговая Н.А., Конышкина Т.М., Жданович И.В., Жукова О.В., Егорова Т.В. Рациональное использование антибиотиков при лечении внебольничной пневмонии. Медицинский Альманах. 2011; 14 (1): 230–232.

2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.И., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В., Зайцев А.А., Дехнич А.В. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2018.

SUMMARY

FEATURES OF USING ANTIBIOTICS FOR THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PULMONOLOGICAL DEPARTMENTS OF SAMARA MEDICAL ORGANIZATIONS

Shirobokov Y.E., 1st year post-graduate student
Samara State Medical University;
89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

Pharmacoeconomical analysis of treatment of community-acquired pneumonia was carried out. The article presents a regional "portrait" of the patient and data on the existing practice of community-acquired pneumonia treatment in the pulmonological departments of Samara, which allow us to determine ways to reduce the indicator of economic losses.

Keywords**:** *community-acquired pneumonia, pharmacoeconomics, Ceftriaxone, antibiotics.*

REFERENCES

1. Ponomareva A.A., Kononova S.V., Mozgovaja N.A., Konyshkina T.M., Zhdanovich I.V., Zhukova O.V., Egorova T.V. Racional'noe ispol'zovanie antibiotikov pri lechenii vnebol'nichnoj pnevmonii. Medicinskij Al'manah. 2011; 14 (1): 230–232.

2. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tjurin I.I., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V., Zajcev A.A., Dehnich A.V. Klinicheskie rekomendacii. Vnebol'nichnaja pnevmonija. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. Mezhregional'naja associacija po klinicheskoj mikrobiologii i antimikrobnoj himioterapii. 2018.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Яшина Н.В., студ. 5 курса
Руководители: **Антропова Г.А.**, канд. фарм. наук, доцент;
Окоменко Т.И., докт. мед. наук, доцент
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого,
173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41, Российская Федерация

E-mail: ime-farm@yandex.ru

Рассмотрен уровень развития системы фармаконадзора в аптечных организациях Новгородской области и степень вовлеченности сотрудников в обеспечение лекарственной безопасности.

Ключевые слова: *фармацевтическое консультирование, нежелательная реакция (НР), фармаконадзор, требования, лекарственные препараты.*

В настоящее время многие покупатели аптек не обращаются к врачу, а приобретают лекарственные препараты (ЛП) в порядке самолечения. При проведении фармацевтического консультирования и информирования сотрудники аптек сталкиваются с возможностью возникновения нежелательных реакций (НР) и нежелательных явлений при подборе ЛП для безопасного, эффективного и рационального применения.

По данным Росздравнадзора, в настоящее время возрастает количество и улучшается качество сообщений о случаях НР, которые сопоставимы со средними европейскими данными, но, тем не менее, наблюдается значительная вариабельность показателей по регионам [1]. Как известно, изучение профиля безопасности ЛП – это постоянно развивающийся процесс [2]. Снижение риска и частоты возникновения НР, осложнений фармакотерапии можно получить при помощи усиления мер безопасности при применении ЛП за счет активного участия всех субъектов обращения лекарственных средств (ЛС) в системе фармаконадзора (ФН). Пациенты должны получать квалифицированную консультацию о НР от фармацевтических работников при отпуске ЛС.

Целью работы было проанализировать уровень знаний фармацевтических специалистов региональных аптечных сетей о системе фармаконадзора, определить причины недостаточной активности сотрудников аптек в оформлении спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на ЛС.

Экспериментальная часть

В рамках работы проведено простое одномоментное проспективное описательное исследование. Анонимное анкетирование путем формализованного письменного опроса, по специально разработанной анкете, прошли 169 сотрудников (91% – женщины) шести аптечных сетей Великого Новгорода, среди которых 76% составили провизоры, 24% – фармацевты. Стаж работы 1 год имели 7% респондентов, до 5 лет – 25%, от 5 до 10 лет – 32%, от 11 до 30 лет – 27% и более 30 лет – 9%. В результате анализа определено, что основная часть анкетируемых (64%) имеет стаж работы до 10 лет. Большинство специалистов (75%) по должности являются работниками «первого стола», занимающихся непосредственно отпуском ЛП.

Далее проводился анализ ответов респондентов, указывающих на достаточную заинтересованность специалистов в обсуждении и необходимости рассматриваемой темы, и позволяющих оценить степень вовлеченности сотрудников в обеспечение лекарственной безопасности.

При проведении фармацевтического консультирования и информирования покупателей ЛП важным является учет групп риска пациентов, ценового сегмента ЛП, синдрома отмены, факторов лекарственной несовместимости, необходимости врачебной консультации. При выяснении, всегда ли проводится информирование покупателей, например, при покупке антибиотиков и других антибактериальных ЛС, респонденты (48%) сообщили, что постоянно консультируют посетителей аптеки о правилах приема ЛП и побочных НР, 33% – консультируют периодически и 19% вовсе не проводят информирования покупателей, видимо, полагаясь на консультацию врача по вопросам применения ЛП. Тем не менее, о том, что при применении ЛП могут возникать НР и побочные эффекты 45 % специалистов всегда предупреждают покупателей, периодически – 53%, и только 2% – никогда.

На вопрос «Сообщают ли посетители аптеки о НР и других неблагоприятных явлениях при приеме ЛП?» утвердительный ответ дали всего 37% фармацевтических работников, что свидетельствует о том, что покупатели не только не всегда обращаются к врачу, но и редко сообщают о НР и побочных эффектах приема ЛП специалистам. Вопрос «Куда Вы считаете необходимо подавать информацию о НР в случае ее получения от посетителей аптеки?» вызвал определенные затруднения у респондентов (рис. 1).

Рис. 1. Варианты сообщений фармацевтических специалистов по передаче сведений после получения информации о НР от посетителей аптек

Сложными для респондентов оказались и вопросы о знании нормативной документации системы ФН. В наличии таких документов в их организации уверены 58% опрошенных, 14% затрудняются с ответом, остальные (28%) считают, что такая документация отсутствует. Тем не менее, из числа анкетируемых, принимавших участие в исследовании, 21,9% оценивают уровень системы ФН в аптеке, в которой они работают, на 5 баллов по десятибалльной шкале, 20,1% в – на 7 баллов, 17,8% – на 8 баллов, 7,7% – на 9 баллов, 15,4% – на 10 баллов. Стоит отметить, что на сегодняшний день более 80% аптек имеют стандартные операционные процедуры по осуществлению ФН, но остальные элементы системы развиты недостаточно (рис. 2).

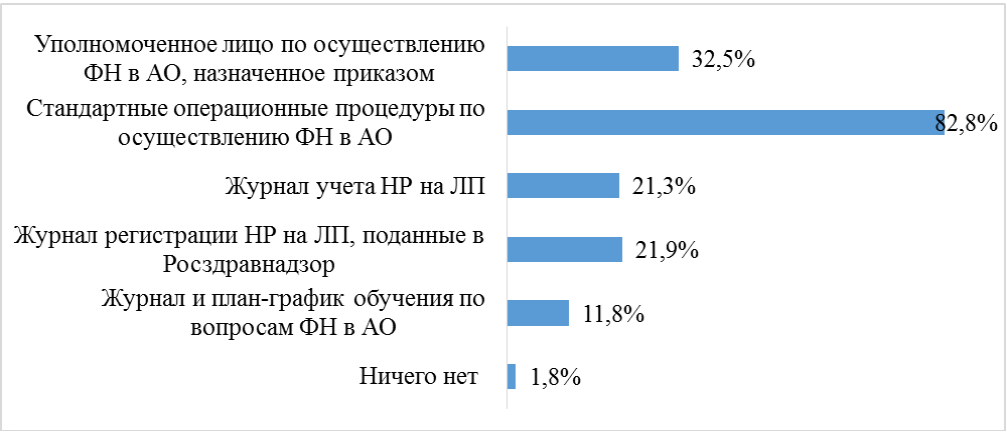


Рис. 2. Элементы функционирования системы фармаконадзора (ФН) присутствующие в аптечной организации (АО)

Следующий вопрос был направлен на изучение личного мнения фармацевтических специалистов о причинах недостаточной эффективности системы ФН в их аптечной организации. Так, обучение по организации ФН проводится в большинстве аптек один раз в год или проводится только на внешних курсах образовательных учреждений (рис. 3).

Рис. 3. Причины, препятствующие более эффективной работе системы фармаконадзора в аптечном учреждении по мнению респондентов (n=169)

Важнейшим звеном в выявлении НР и проведении работы по безопасности ЛП остаются врачи, а также фармацевтические компании, следовательно, необходимо повысить роль работников аптек, иногда как единственных специалистов, контактирующих с потребителями ЛП. На определение таких мер и направлен Проект соответствующих поправок в приказ «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (№ 1071 от 15.02.2017), опубликованный на портале нормативных актов. В проекте предлагается: «информацию об обнаруженных НР должны подавать в автоматизированную информационную систему (АИС) также организации оптовой и розничной торговли ЛП».

Выводы

Таким образом, необходимо усилить потенциал фармацевтических организаций как участника системы ФН; изучить мировой опыт по активному привлечению сотрудников аптечных учреждений к репортированию сообщений о НР; улучшить подготовку уполномоченных по качеству; своевременно проводить обучающие мероприятия для сотрудников аптек; определить критерии эффективности и формат реализации на практике системы ФН в аптечной организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования – итоги двух лет и перспективы. Ремедиум, 2019; 3: 8-14. DOI: https://doi.org/10.21518 / 1561–5936–2019–03-8-14.

2. Фармаконадзор / под общей ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. – М.: Издательство ОКИ: Буки Веди; 2019: 248 с.

SUMMARY

PHARMACEUTICAL ADVICE AND ADVERSE REACTIONS TO MEDICINES

Yashina N.V., 5th year student
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University;
41, B. St. Petersburgskaya St., Veliky Novgorod, 173003,
Russian Federation

The level of development of the pharmacovigilance system in pharmacy organizations of the Novgorod region and the degree of involvement of employees in ensuring drug safety are considered.

Keywords: *pharmaceutical counseling, adverse (drug) reactions (AR/ADR), pharmacovigilance, requirements, drugs.*

REFERENCES

1. Glagolev S.V., Gorelov K.V., Chizhova D.A. Rossijskij farmakonadzor v uslovijah novogo regulirovanija – itogi dvuh let i perspektivy. Remedium, 2019; 3: 8-14. DOI: https://doi.org/10.21518 / 1561–5936–2019–03-8-14. (in Russian).

2. Farmakonadzor / pod obshhej red. Kolbina A.S., Zyrjanova S.K., Belousova D.Ju. – M.: Izdatel'stvo OKI: Buki Vedi, 2019: 248. (in Russian).

PATENT ANALYSIS' ROLE IN PHARMACEUTICAL DRUG DEVELOPMENT IN THE PLANT-BASED DRUGS' SEGMENT

Akamova A.V., young scientist, Bogdanov K.D., 5th year student,
Maiorov E.I., 4th year student
Scientific supervisor: **Nemyatykh O.D.,**
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
197376, Saint-Petersburg, Prof. Popov street, 14, Russia

E-mail: alexandra.akamova@pharminnotech.com
Keywords*: patent landscape, drug development, diabetes, plant-based drugs.*

Resume (Summary): The analysis of patent document sources' databases was held at the current work. It is established that the directions of innovative developments are directed mainly studying separate taxonomical units of plants among, which leaders are the sorts Curcuma (12528 patents), Zingiber (12515), Dioscorea (4940), Coix (4756), Lycium (4697). China comes to the forefront by the number (78%) of patents, the Russian Federation covers 1,15% of patents of total number for the studied period. The highest (more than 20%) number of patents is registered in 2016. The main R&D vectors are revealed.

Introduction

Interest in plant origin medicines in pharmacy is related to historical experience of their application in medicine, high affinity to the human body and dynamics of pharmaceutical technologies [1]. The last point is reflected in a wide range of herb-based drugs [2]. However, in spite of plant-based drugs renommee and high market potential, it seems impossible to determine technological trends and forecast the development vectors in industry [3,4,5]. The research of patent sources' databases is a basis of the intellectual property and company innovation activity's effective management. The patent landscape at a stage of pharmaceutical development allows to present, analyze and compare technological and tactical indicators, to reveal leaders of innovations in the field of drug circulation [5]. At this point, it's important to emphasize a special interest in the herb-based drugs for the treatment of diabetes [6], which is considered as one of leading causes of death in the world [7]. The purpose of the work is identification and systematization of world trends in the field of herb-based drugs for assessment of their innovative appeal degree in the Russian pharmaceutical market.

Materials and methods

The methodology offered by Rospatent was used to carry out macroanalysis of the patent field. The main source of information was data of World Intellectual Property Organization (WIPO) during 01.01.2008 till 01.01.2017 (as of 18.02.2018). In order to identify the current level of developments and additional orientation vectors of the patent landscape, a combined search with semantic elements was additionally conducted. Technological indicators (patent activity dynamics) as well as market parameters (distribution of applicants by country; Distribution of patents to claimants). Statistical data processing was performed using MS Excel 2016.

Results and discussion

It was installed that the current version of the international patent classification [8] for the desired classification group (A61K 36/00) has not proven to reflect the gradation of technological aspects, but focuses on botanical nomenclature and, as a result, is insufficiently informative for analysis and forecasting of technological development trends. It should be mentioned separately that macroanalysis fails to reliably identify a particular species of plant

to which a patent document is registered, the number of (190,677) patent documents in the group being too large to substantially deepen the patent search [8,9].

Throughout the period under study, 190,677 patents were published [8]. China has more than 78% of all patent documents. Special mention is made to Korea, the United States and Japan – they occupy 4.5%, 3.81%, and 3.76% of the overall structure, respectively. The Russian Federation occupies 1.15% of the total number of patent documents. Furthermore, it is important to emphasize that 20% (39,896) of the patents among all WIPO member countries were filed in 2016 (Figure 1) [9].

The analysis of the patent documents in the classification group (A61K 36/00) allows the isolation of medicinal plants of the Angiospermae division (202487 patents registered). Among the classes, the largest number of creations of the mind was reported among Monocotyledons (111152). In the structure of families, Ginger – 33140, Lilean – 24037 and Cereal – 22635, are leading by the number of patents. It cannot be overlooked that Kurkuma – 12528 and Ginger – 12515 were the leaders among genus [9].

In order to detect additional directions of phyto developments, a combined search was carried out within the given (A61K 36/00) group, which allowed to determine the dynamics of patent activity in the technological aspect during the investigated period [4].

It has been found that the main directions of research and development are the use of medicinal plants in medicine, improvement of technologies of extraction and isolation of active substances from medicinal vegetable raw materials, increasing of extracts activity and bioavailability [4,8].

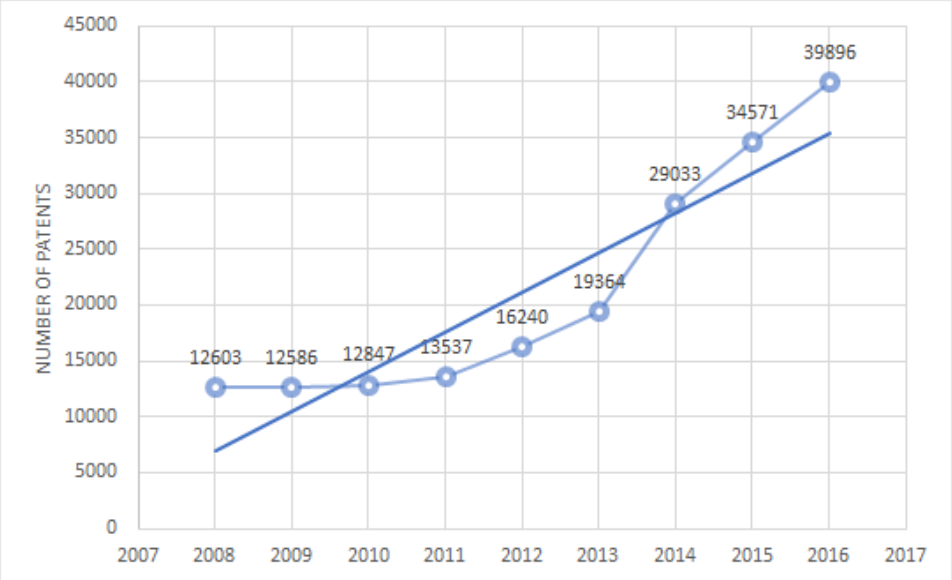


Figure 1 shows the dynamics of the patent landscape within the world market of phytodevelopments, 2008-2016

SUMMARY

Vectors of innovative developments in the area of plant-based drugs are aimed mainly at improvement of already existing technologies of working with raw materials. At the same time, the development of vegetable raw materials is also presented in a number of related industries, including the cosmetic and food industries. Summarizing all the above, it can be concluded that plant-based drugs constitute a dynamic segment of the world pharmaceutical market, the development of which is due to high rates of innovation activity.

REFERENCES

1. Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapolsky V. P., etc. The prospects of use of phytomedicines in modern pharmacology. //Reviews on clinical pharmacology and medicinal therapy. – 2017. – T. 15. – No. 2. – 56-63. doi: 10.17816/RCF15256-63 (In Russ.)

2. Akamova A.V., Nemyatykh O.D., Narkevich I.A. MULTIPLE VIEW MARKETING ANALYSIS OF THE RUSSIAN PLANT-BASED DRUGS MARKET // Drug development & registration, 2017., 4, P. 276-280

3. Hall B. H. Patents and R&D is there a lag? / B H. Hall and Z. Griliches, and J. A. Hausman.//International Economic Review. – 1986. – 27(3), R. 265–283. Available from: https://www.nber.org/papers/w1454 [Accessed 15 February 2020].

4. Order of Rospatent of 23.01.2017 N 8 "About the approval of Methodical recommendations about preparation of reports on the patent review (patent landscape)"//Union of Right Forces ConsultantPlus of URL: https://www.consultant.ru/edu/student/study/links/ (Accessed 10 March 2017 In Russ.)

5. Kortov S.V., Shulgin D. B., Tolmachev D. E., etc. The analysis of technological trends on the basis of creation of patent landscapes. .//Region economy. – 2017. – T. 13 (3). – 935-947. doi: 10.17059/2017-3-24 (In Russ.)

6. Sadi S.S., Kalimullin M.I., Poznjakovskij V.M. The results of evidence-based medicine in the field of nutrient and metabolic support of diabetes.

7. Global report on diabetes. World Health Organisation. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf (Accessed 22 February 2020).

8. International patent classification (WIPO). – Available from: http://www.wipo.int/classifications/ipc/ru/ (Accessed 03 December 2017).

9. PATENTSCOPE (WIPO) database. – Available from: https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf (Accessed 18 February 2018).

СЕКЦИЯ 7. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ, ПРОДУКТОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ, КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И БАД К ПИЩЕ

ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

Авдеева А.Ю., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** alena.avdeeva@spcpu.ru

В статье обоснована актуальность разработки мази на основе хелатного комплекса флавоноида для лечения псориаза, предложен подход к разработке ее состава и описаны опыты по поиску подходящих вспомогательных веществ.

Ключевые слова: *псориаз, мягкая лекарственная форма, мазь, флавоноиды, твердая дисперсия.*

Псориаз – кожное хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся нарушением кератинизации, приводящим к появлению пятен красной утолщенной и чешуйчатой кожи на различных участках тела – псориатических бляшек [1]. Актуальность разработки новых лекарственных препаратов для лечения псориаза определяется ее научной и практической значимостью ввиду того, что псориаз является одним из наиболее распространенных хронических дерматозов. Согласно статистическим данным, этой патологией страдает 2-7 % населения [2]. В зависимости от тяжести и распространенности патологического процесса для лечения псориаза в настоящее время применяют общую терапию препаратами системного действия, наружную терапию и их комбинацию. Так как псориаз имеет хроническое течение и не излечивается, предпочтение отдается наружной терапии, а системные препараты применяются только при тяжелых формах заболевания. На российском фармацевтическом рынке средства для наружной терапии псориаза представлены в основном мазями на основе глюкокортикостероидов (55,6 %) и их комбинаций с салициловой кислотой, антимикробными и противогрибковыми веществами (37 %), а также дерматотропными средствами на основе витаминов A, E и D (7,4 %) [3]. В связи с тем, что глюкокортикостероиды при длительном лечении приводят к возникновению ряда побочных эффектов, а дерматотропные средства обладают недостаточной эффективностью возникает необходимость подбора новых действующих веществ для терапии псориаза.

Согласно литературным данным растительные полифенолы – флавоноиды, обладают необходимыми для лечения данной патологии фармакологическими свойствами, а именно противовоспалительной, антимикробной и антиоксидантной активностью, при этом хелатирование усиливает данные свойства [4]. Таким образом, хелатные комплексы флавоноидов являются перспективными лекарственными средствами для топического лечения псориаза.

При выборе мазевой основы при разработке мягкой лекарственной формы с комплексом флавоноида необходимо учитывать ряд факторов: физико-химические (свойства действующего вещества и основы) и физиологические (состояние кожи и способ применения мази) [5]. Так как псориатические бляшки отличаются чрезмерной сухостью, мази на гидрофильной основе неприменимы для лечения псориаза. На рисунке 1 представлен алгоритм выбора мазевой основы с учетом особенностей псориатической болезни и низкой растворимости выбранного действующего вещества.

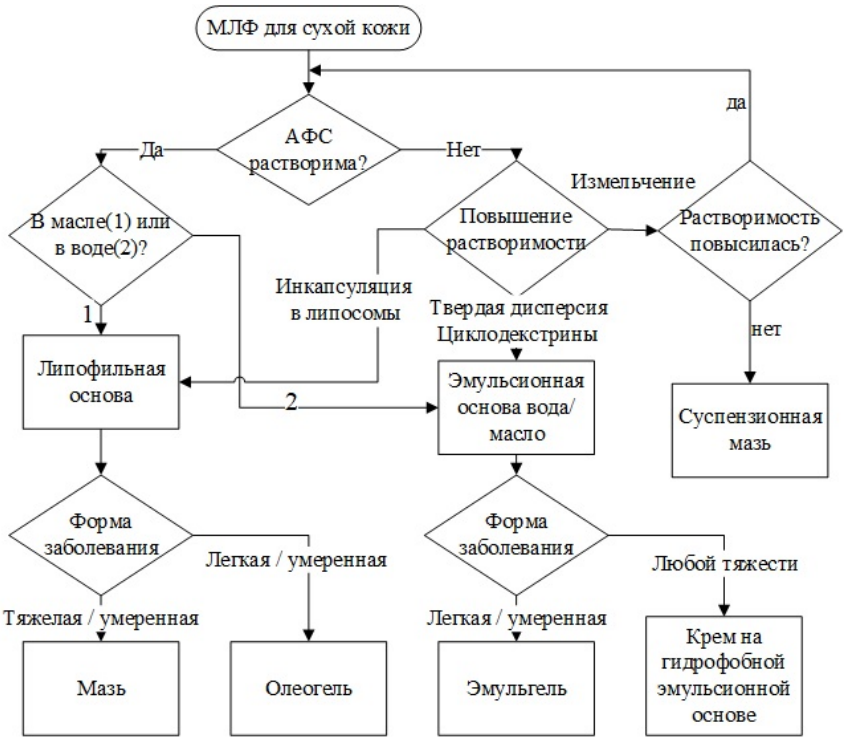


Рис. 1. Алгоритм выбора мазевой основы

Экспериментальная часть

Синтез хелатного комплекса осуществляли по методике, разработанной в Санкт-Петербургском Институте Фармации. Полученный комплекс нерастворим в воде, слабо растворим в ДМСО и этиловом спирте, поэтому необходимо использовать один из методов повышения растворимости. Твердую дисперсию комплекса с ПЭГ-1500 получали методом сплавления. Микроскопический анализ образцов субстанций и твердой дисперсии выполняли на оптическом микроскопе Микромед P1 LED при увеличении в 640 раз. Субстанция полученного комплекса представляет собой мелкие, оранжевые, прозрачные кристаллы, твердая дисперсия – прозрачную массу без выраженной внутренней структуры (рис. 2). Для подтверждения результатов данного анализа планируется провести ИК-спектроскопию образцов.

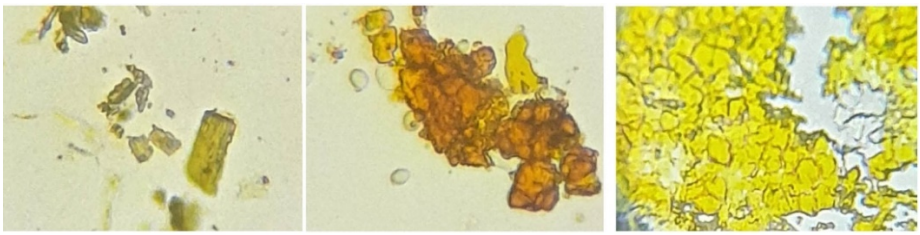


Рис. 2. Кристаллы флавоноида (А), хелатного комплекса (Б), твердой дисперсии с ПЭГ-1500 (В)

Таким образом, подтверждена возможность получения твердой дисперсии хелатного комплекса флавоноида для улучшения его растворимости и использовании ее при разработке мази.

ДМСО предложено вводить в качестве растворителя активной фармацевтической субстанции и активатора всасывания. В качестве компонентов масляной фазы кремов целесообразно использовать вазелин и оливковое масло, обладающее смягчающими свойствами и придающее хорошие потребительские свойства мазевым основам, водной фазы – глицерин. Для приготовления гелей использовали гелеобразователи аэросил и Vivapur. По результатам предварительных опытов для изготовления эмульсионных основ вода/масло выбрали эмульгаторы: твин-80, ланолин, эмульсионный воск, эмульгатор Т-2, Cremophor EL. На основании литературных данных предложены составы с витамином Е и салициловой кислотой для улучшения эффективности мази для лечения псориаза путем придания ей дерматотропных и кератолитических свойств.

Таблица 1

СОСТАВЫ МАЗЕЙ

Компонент	Содержания для состава, %									
Номер состава	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Активные ингредиенты										
Комплекс флавоноида	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Витамин Е		5								
Салициловая кислота			2							
Компоненты твердой дисперсии										
ПЭГ-400							3			
ПЭГ-1500						1,5		1.5	1.5	1,5
Масляная фаза										
Масло оливковое	15	15	20	20	15	15	20	15	20	До 100
Вазелин				40			40		40	
Водная фаза										
Глицерин		10			10			10		
Этанол, 95%			8							
ДМСО	2	2		2	2		2			
Вода	До 100									
Эмульгаторы / солюбилизаторы										
Твин 80		2	2				2		2	
Ланолин				20						
Эмульсионный воск					2,5			2,5		
Эмульгатор Т-2	1.5					1,5				
Cremophor	1									
Загустители										
Vivapur /Vivastar	3	3	3			3				
Карбопол					1,5			1,5		
Аэросил										6

Предложенные составы выдерживают испытание на коллоидную стабильность. Для определения наиболее эффективного состава запланированы опыты по определению реологических свойств мазей и высвобождения действующего вещества из мазевых основ. В случаях, когда мазевая основа обладают резким неприятным запахом, планируется использовать масло чайного дерева в качестве отдушки для повышения уровня комплаентности пациентов.

Выводы

Подтверждена целесообразность использования производных флавоноидов для лечения псориаза, разработан алгоритм выбора мазевой основы. Доказано, что комплекс флавоноида способен образовывать твердые дисперсии с ПЭГ-1500. Предложены составы мазей для лечения псориаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разнатовский К. И. Псориатическая болезнь. Диагностика, терапия, профилактика. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 352.

2. Хлебникова А. Н. Современные подходы к наружной терапии псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 1: 86-91.

3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru [Дата обращения – 9.01.2020].

4. Selvaraj S. et al. Flavonoid–metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents. Medicinal Research Reviews. 2014; 34 (4): 677-702.

5. Asija R. et al. Topical ointment: an updated review. Journal of Drug Discovery and Therapeutics. 2015; 3 (25): 47-51.

SUMMARY

APPROACH FOR FORMULATION DEVELOPMENT OF ANTIPSORIATIC OINTMENT

Avdeeva A.Yu., 2d year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article shows relevance of the development of the antipsoriatic ointment with a chelate complex of flavonoid and suggests approaches to its formulation. Experiments to find suitable excipients are described.

Keywords*: psoriasis, formulation development, ointment, flavonoids, solid dispersion.*

REFERENCES

1. Raznatovskij K. I. Psoriaticheskaja bolezn'. Diagnostika, terapija, profilaktika. Moskva: GJeOTAR-Media, 2017: 352. (in Russian).

2. Hlebnikova A. N. Sovremennye podhody k naruzhnoj terapii psoriaza. Vestnik dermatologii i venerologii. 2012; 1: 86-91. (in Russian).

3. State Register of Medicinal Products [Electronic resource]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru [Accessed 9 January, 2020].

4. Selvaraj S. et al. Flavonoid–metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents. Medicinal Research Reviews. 2014; 34 (4): 677-702.

5. Asija R. et al. Topical ointment: an updated review. Journal of Drug Discovery and Therapeutics. 2015; 3 (25): 47-51.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПЛЕНОК

Алейникова А.И., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alejnikova.anastasiya@pharminnotech.com

Изучены подходы к разработки состава офтальмологической плёнки для профилактики противовоспалительных процессов.

Ключевые слова: *глазные плёнки, офтальмологические лекарственные препараты, состав, импортозамещение.*

С каждым годом увеличивается количество людей страдающих офтальмологическими заболеваниями, среди которых есть операбельные. По данным статистического сборника Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году было проведено 880890 операций на органы зрения, а это 8,8 % или 1/11 от числа всех проводимых операций в 2018 году [2].

В постоперационное лечение входит длительный курс (от 4 до 7 недель) реабилитации, который включает в себя регулярное закапывание противовоспалительных капель не менее 4-х раз в день. Данные препараты обеспечивает купирование послеоперационного неинфекционного воспалительного процесса.

Глазные капли как лекарственная форма имеют ряд недостатков, а именно:

• быстрое всасывание в слизистую оболочку глазу, что приводит к частому приему данного препарата;

• значительная доля препарата теряется в результате механического удаления при моргании;

• неудобство применения , особенно для детей и людей пожилого возраста.

Все эти недостатки ведут к тому, что выгодней использовать другую лекарственную форму и такой лекарственной формой являются глазные пленки.

Кроме того по данным, опубликованным в научной литературе было установлено, что при закапывании глазных капель концентрация действующего вещества резко уменьшается со временем, в отличие от глазных пленок, которые равномерно переносят действующее вещество на слизистую [4].

Глазные лекарственные пленки (ГЛП) представляют собой пластинки овальной формы, состоящие из биорастворимого и совместимого с тканями глаза полимера и лекарственного вещества. Глазные пленки имеют ряд преимуществ, а именно:

• осуществлять точное, контролируемое дозирование лекарственных средств;

• обеспечивать пролонгированное действие растворения пленки в слезной жидкости;

• уменьшить количество введенного лекарства в несколько раз;

• повысить терапевтическую концентрацию лекарственных веществ в тканях глаза;

• сократить время лечения пациента в течение курса;

• проводить лечение в таких условиях, когда использование других лекарственных форм затруднено или невозможно;

• полностью растворяться в конъюнктивальном мешке.

В настоящее время по данным, представленным в регистре лекарственных средств на рынке нет отечественных производителей (в 2007 с фармацевтического рынка исчез единственный производитель глазных пленок) [5].

Экспериментальная часть

Целью данной работы Разработка состава и технологии ранозаживляющих офтальмологических пленок.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

• анализ рынка послеоперационных офтальмологических препаратов;

• сравнение лекарственных форм;

• разработка технологии офтальмологической плёнки.

На первом этапе работы были проанализированы составы шести препаратов наиболее часто применяющиеся в постоперационный период. Изучены группы и представители вспомогательных веществ, наиболее часто используемых. Установлены из физико-химические свойства.

При разработке состава ЛС необходимо учитывать требования государственной Фармакопеи [1], предъявляемые к компонентам и готовой продукции. В качестве основы (полимерного материала) могут быть только те полимеры, которые отвечают требованиям:

• высвобождение ДВ;

• отсутствие взаимодействия с ДВ;

• не вызывать раздражения;

• близкой к слезной жидкости (pH слезной жидкости = 6,8).

В качестве пленкообразователя – полиакриламид или его сополимеры с мономерами акрилового и винилового ряда, спирт поливиниловый, NaКМЦ. Их сравнительная характеристика приведена в таблице 1.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ГЛАЗНЫХ ПЛЕНОК

Наименование	Физические свойства
Полиакриламид	Белый гранулированный порошок, быстро растворяется в воде, pH от 7 до 14, плотность 1,13 г/м^3, нетоксичен
Спирт поливиниловый	Твердый полимер белого цвета без вкуса и запаха, нетоксичен. Плотность – 1,19 – 1,31 г/см, pH=6-7 (4% раствора)
NaКМЦ	Белый или слегка желтоватый порошок или волокнистый продукт без запаха и вкуса, плотностью 1,59 г/см^3, слабо гигроскопичен , нетоксичен, pH=6-8 (1 % раствора)

Вывод

Таким образом, показано, что разработка состава и технологии ранозаживляющих офтальмологических пленок является актуальной и востребованной. Так же предложен и обоснован состав вспомогательных веществ для создания офтальмологических пленок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) XIV. [Электронный ресурс]. Доступно на: https://www.rosminzdrav.ru/news/2018/11/02/9441-opublikovano-xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii [Дата обращения – 15.01.2019]

2. Статистический сборник 2018 год [Электронный ресурс]. Доступно на: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god [Дата обращения – 25.01.2019]

3. Морозова Т.А., Иошин И.Э., Околов И.Н., Пирогов Ю.И., Майчук Д.Ю. Современные принципы фармакологического сопровождения хирургии катаракты ФГБУ «МНТК «Микрохирругия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздравсоцразвития России. [Электронный ресурс]. Доступно на: https://eyepress.ru/article.aspx?10360 [Дата обращения – 25.01.2019]

4. Азаматова, Г. А. Новая глазная лекарственная пленка для профилактики послеоперационных воспалительных осложнений в офтальмологии / Г. А. Азаматова, М. Т. Азнабаев, Х. Х. Мурзабаев // Мед. вестник Башкортостана. – 2010. – № 3. – С. 107–110.

5. РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ РЛС, 2000-2020 [Электронный ресурс]. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/ [Дата обращения – 25.01.2019]

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF WOUND HEALING OPHTHALMIC FILMS

Aleinikova, A. I., stud. 4 courses
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
197376, Saint Petersburg, Prof. Popov str., 14, Russian Federation

Approaches to the development of the composition of ophthalmic film for the prevention of anti-inflammatory processes have been studied.

***Keywords*:** *eye films, ophthalmic drugs, composition, import substitution.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii (GF RF) XIV .Available at: https://www.rosminzdrav.ru/news/2018/11/02/9441-opublikovano-xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii [Accessed – 15.01.2019] (in Russian)

2. Statisticheskij sbornik 2018 god. Available at^ https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god [Accessed – 25.01.2019] (in Russian)

3. Morozova T.A., Ioshin I.E., Okolov I.N., Pirogov YU.I., Majchuk D.YU. Sovremennye principy farmakologicheskogo soprovozhdeniya hirurgii katarakty FGBU «MNTK «Mikrohirrugiya glaza» im. akad. S.N. Fedorova» Minzdravsocrazvitiya Rossii. Available at: https://eyepress.ru/article.aspx?10360 [Accessed – 25.01.2019] (in Russian)

4. Azamatova, G. A. Novaya glaznaya lekarstvennaya plenka dlya profilaktiki posleoperacionnyh vospalitel'nyh oslozhnenij v oftal'mologii / G. A. Azamatova, M. T. Aznabaev, H. H. Murzabaev // Med. vestnik Bashkortostana. – 2010. – № 3. – S. 107–110. (in Russian)

5. REGISTR LEKARSTVENNYH SREDSTV ROSSII RLS, 2000-2020. Available at: https://www.rlsnet.ru/ [Accessed – 25.01.2019] (in Russian)

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ НА ПРИМЕРЕ ПАЖИТНИКА СЕННОГО

Белокуров С.С., асп. 3 года обучения; Алексеева В.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Флисюк Е.В.,** док. фарм. наук проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ser.j.b.777@mail.ru

Провели сравнительный анализ различных методов экстрагирования для получения экстрактов с высоким содержанием биологически активных веществ на примере пажитника сенного.

Ключевые слова: *сверхкритическая флюидная CO_2 экстракция, экстракция в ультразвуковом поле, виброкавитационная экстракция, лекарственное растительное сырье.*

К перспективным технологиям, с помощью которых можно получать экстракты с высоким содержанием БАВ относятся ультразвуковая, виброкавитационная и сверхкритическая флюидная CO_2 экстракции. Растительные экстракты с высоким содержанием биологически активных веществ не оказывают вредного воздействия на организм человека, легко включаются в обменные процессы и практически не имеют побочных эффектов, кроме этого они безопасны для окружающей среды, поэтому представляют особый интерес для фармацевтической и пищевой промышленности Данные технологии сегодня широко применяют при производстве галеновых препаратов, для получения различных экстрактов и масел в косметологии, а также в производстве природных красителей и отдушек и т.д. [1]

Целью работы явился сравнительный анализ различных методов экстрагирования для получения извлечений с высоким содержанием экстрактивных веществ.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Объектами исследования явились извлечения из семян пажитника сенного, полученные методами мацерации, ультразвуковой, виброкавитационной и сверхкритической флюидной CO_2 экстракции. В качестве экстрагента выступали вода и растворы этанола различной концентрации (40-90%). Соотношение сырье-экстрагент составило 1:20. Навеска сырья – 20 г.

Экстракты были получены в МБУ «Бийский бизнес-инкубатор», на кафедре технологии лекарственных форм СПХФУ, а также на кафедре процессов и аппаратов Санкт-Петербургского государственного технологического института.

Экстракцию проводили трижды. В полученных извлечениях определяли сумму экстрактивных веществ согласно ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [2]

Результаты исследования и их обсуждения. Зависимость содержания экстрактивных веществ (%) от экстрагента при мацерации, ультразвуковой экстракции, вибро-кавитационной и CO_2 экстракции представлена на рисунке 1.

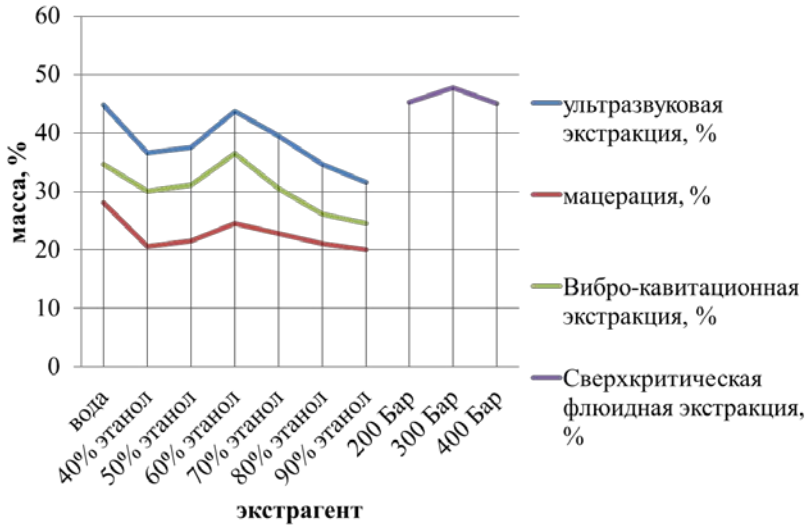


Рис. 1. Зависимость содержания экстрактивных веществ (%) от экстрагента при мацерации, ультразвуковой экстракции, виброкавитационной и CO_2 экстракции

В результате наших исследований мы выяснили, что наиболее перспективными являются виброкавитационная и ультразвуковая экстракции. Однако на наш взгляд виброкавитационная экстракция является менее энерго- и ресурсозатратной. Помимо этого, при длительной обработке сырья ультразвуком происходит разрушение и инактивация БАВ.

Выводы

Таким образом, можно констатировать, что наиболее перспективным семян пажитника сенного является виброкавитационный метод экстрагирования. Подобранные условия опыта позволяют получить извлечения из семян пажитника сенного с наибольшим выходом экстрактивных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокуров С.С., Флисюк Е.В., Наркевич И.А. Сравнительный анализ перспективных методов экстрагирования для получения извлечений из семян пажитника сенного. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019; Т.8 (№3): 47-53.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY OF ADVANCED METHODS OF EXTRACTION MEDICINAL RAW PLANT MATERIALS ON THE EXAMPLE OF FENUGREEK

Belokurov S.S., 3rd year aspirant; Alekseeva V.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Professor Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comparative analysis of various extraction methods was carried out to obtain extracts with a high content of biologically active substances using as example the fenugreek.

Keywords: *supercritical fluid CO2 extraction, extraction in an ultrasonic field, vibration-cavitation extraction, medicinal plant.*

REFERENCES

1. Belokurov S.S., Flisyuk E.V., Narkevich I.A. Comparative analysis of promising extraction methods to obtain extracts from hay fenugreek seeds. Development and registration of medicines. 2019. V.8, (№3): 47-53.

2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. T. 2. GFP.1.5.3.0006.15 “Determination of the content of extractive substances in medicinal plant materials and herbal preparations.” [Electronic Edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЯГОД БРУСНИКИ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Белокуров С.С., асп. 3 года обучения; Новикова К.О., студ. 4 курса;
Коряковская М.О., студ. 5 курса
Руководитель: **Флисюк Е.В.** док. фарм. наук проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ser.j.b.777@mail.ru

Провели сравнительный анализ современных методов экстрагирования для получения извлечений из ягод брусники с высоким содержанием БАВ.

Ключевые слова: *экстракция в ультразвуковом поле, мацерация с перемешиванием, лекарственное растительное сырье*.

Изучение химического состава ягод брусники началось еще с начала XX в. и продолжается по настоящее время. Исследователи из различных стран проявляют высокий научный интерес к изучению ягод брусники, что обусловлено давним использованием их в народной медицине в качестве жаропонижающего, мочегонного, стимулирующего и тонизирующего средства, а также для профилактики простудных

заболеваний и повышения иммунитета. К настоящему времени выполнено и опубликовано большое число работ по изучению химического состава плодов брусники, подтверждающие содержание широкого спектра биологически активных веществ. [1]

Целью работы явился сравнительный анализ методов экстрагирования для получения экстрактов из ягод брусники с высоким содержанием БАВ.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Объектом исследования явились извлечения и сухие экстракты, полученные из свежих ягод брусники обыкновенной, собранной в сентябре 2019. В качестве экстрагента выступали вода и растворы этанола различной концентрации (40-90%). Соотношение сырье-экстрагент составило 1:10. Навеска сырья – 20 г.

Экстракты были получены на кафедре технологии лекарственных форм СПХФУ.

Объектом исследования явились извлечения и сухие экстракты, полученные из свежих ягод брусники обыкновенной, собранной в сентябре 2019.

Получение извлечений из ягод брусники методом мацерации с перемешиванием проводили следующим образом: сырье настаивали в экстрагенте с перемешиванием в течение 3 часов. В качестве экстрагента выступали вода, 40% и 60% растворы этанола. Соотношение сырье-экстрагент составило 1:20. Скорость вращения мешалки варьировали от 1000 до 3000 об/мин. Экстракция проходила при температуре 60 °С. Навеска сырья составила 10 г.

Получение ультразвукового экстракта проводили на ультразвуковом генераторе И-10. Данная установка является новейшей разработкой российских ученых, и предназначена специально для проведения экстракции. Особенность данной установки заключается в том, что мы можем точно регулировать частоту ультразвукового излучения в диапазоне от 17 до 25 кГц, температуру экстрагента и время экстрагирования. Исследования проходили при интенсивности УЗ излучения 17 кГц, 20 кГц и 22 кГц, в течение 1 часа. В качестве экстрагента выступали вода, 40% и 60% растворы этанола. Соотношение сырье-экстрагент составило 1:20. Экстракция проходила при температуре 60 °С. Навеска сырья – 10 г.

Количество экстрактивных веществ в полученных извлечениях определяли согласно ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [2]

Результаты исследования и их обсуждения. Зависимость содержания экстрактивных веществ (%) от экстрагента при мацерации с перемешиванием и ультразвуковой экстракции представлена на рисунках 1 и 2.

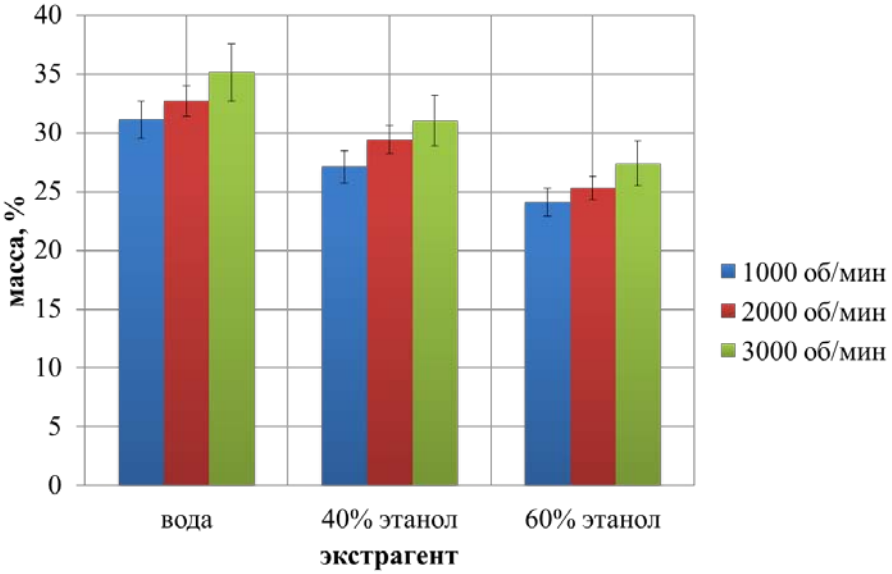


Рис. 1. Зависимость содержания экстрактивных веществ (%) от экстрагента при мацерации с перемешиванием

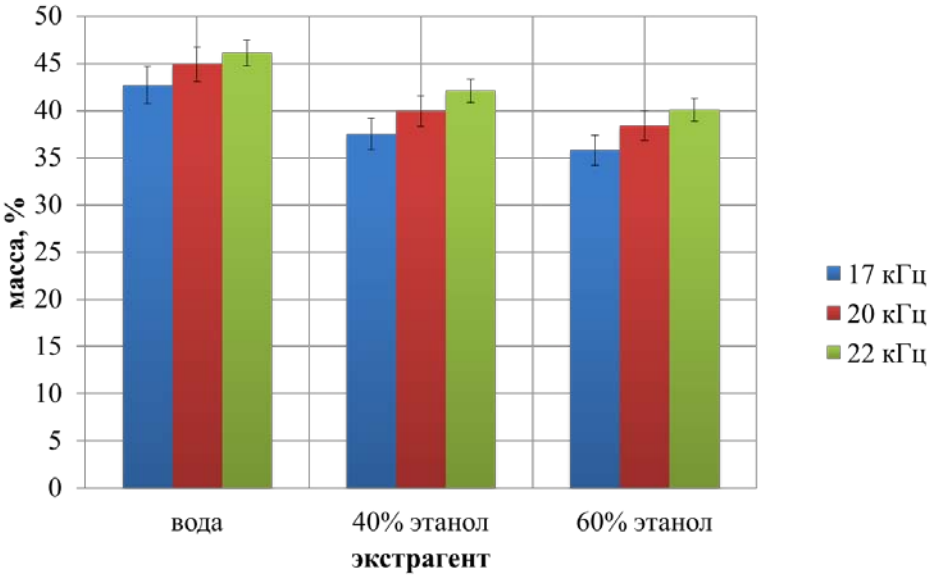


Рис. 2. Зависимость содержания экстрактивных веществ (%) от экстрагента при ультразвуковой экстракции

В результате наших исследований мы выяснили, что наиболее перспективной является ультразвуковая экстракция. Данный метод, на наш взгляд является менее энерго- и ресурсозатратный в сравнении с традиционными методами экстрагирования.

Выводы

Таким образом, можно констатировать, что наиболее перспективным методом экстрагирования ягод брусники обыкновенной является ультразвуковой метод экстрагирования при мощности УЗ поля 22 кГц. Подобранные условия опыта позволяют получить извлечения из ягод брусники обыкновенной с наибольшим выходом экстрактивных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева А.Н., Сорокопуд В.В. Физико-химические свойства экстрактов ягод брусники. Техника и технология пищевых производств. 2012 (№ 2): 11-14.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

SUMMARY

STUDYING PERSPECTIVE TECHNOLOGIES FOR PRODUCING EXTRACTS FROM LINGONBERRIES WITH A HIGH CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Belokurov S.S., 3rd year aspirant; Novikova K.O. 4th year student; Koryakovskaya M.O. 5th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Professor Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comparative analysis of modern extraction methods was carried out to obtain extracts from lingonberry berries with a high content of biologically active substances.

Keywords: *ultrasonic extraction, maceration with stirring, medicinal plant material.*

REFERENCES

1. Astafieva A.N., Sorokopud V.V. Physicochemical Properties of Cowberry Berry Extracts. Technique and technology of food production. 2012. (№2): 11-14.

2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. T. 2. GFP.1.5.3.0006.15 “Determination of the content of extractive substances in medicinal plant materials and herbal preparations.” [Electronic Edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

РАЗРАБОТКА СХЕМЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МИКРОСФЕР, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ЭМБОЛИЗАЦИИ

Биткина Т.А., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tania3602@mail.ru

Разработана схема получения полимерных микросфер, предназначенных для внутрисосудистых вмешательств в рентгенхирургии.

Ключевые слова: *полимерные микросферы, эмболизирующие материалы.*

В настоящее время эмболизация является перспективным направлением медицины. Данная процедура позволяет проводить эффективную малоинвазивную терапию сосудистых патологий, острых кровотечений и онкологических заболеваний [1].

Экспериментальная часть

Исследуемые микросферы представляют собой инертные полимерные сферические частицы, которые применяются в качестве эмболизирующего материала, а также для транспорта лекарственных средств в химиоэмболизации [2]. Получение данных микросфер является длительным трудоемким процессом и включает несколько стадий.

Первые стадии технологического процесса представляют собой вспомогательные работы, включающие подготовку воды, санитарную подготовку производства и подготовку сырья.

Непосредственное получение микросфер начинается с процесса полимеризации путем смешения винилацетата с метилакрилатом с добавлением диакрилатдиола, который обеспечивает образование дополнительных связей между полимерными связями в частице, что позволяет получить прочные микросферы и делает возможным осуществление процесса сепарации [2] (рис. 1).

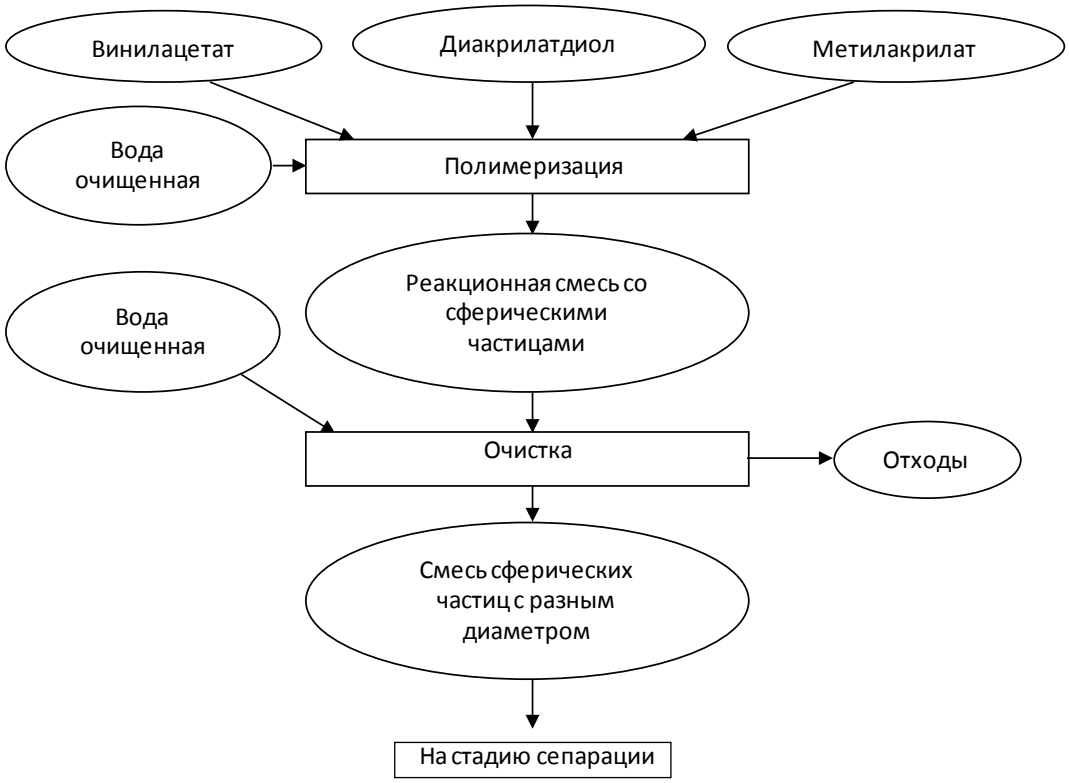


Рис. 1. Процессуальная схема получения полимерных микросфер. Полимеризация и очистка

На следующей стадии осуществляется очистка полученных сферических частиц от мономеров и вспомогательных веществ путем отстаивания и декантации с последующей промывкой водой очищенной [2] (рис. 1). На данной стадии получается смесь сферических частиц разного диаметра (рис. 2).

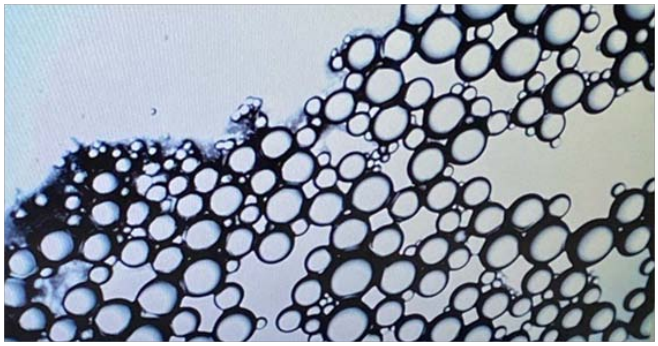
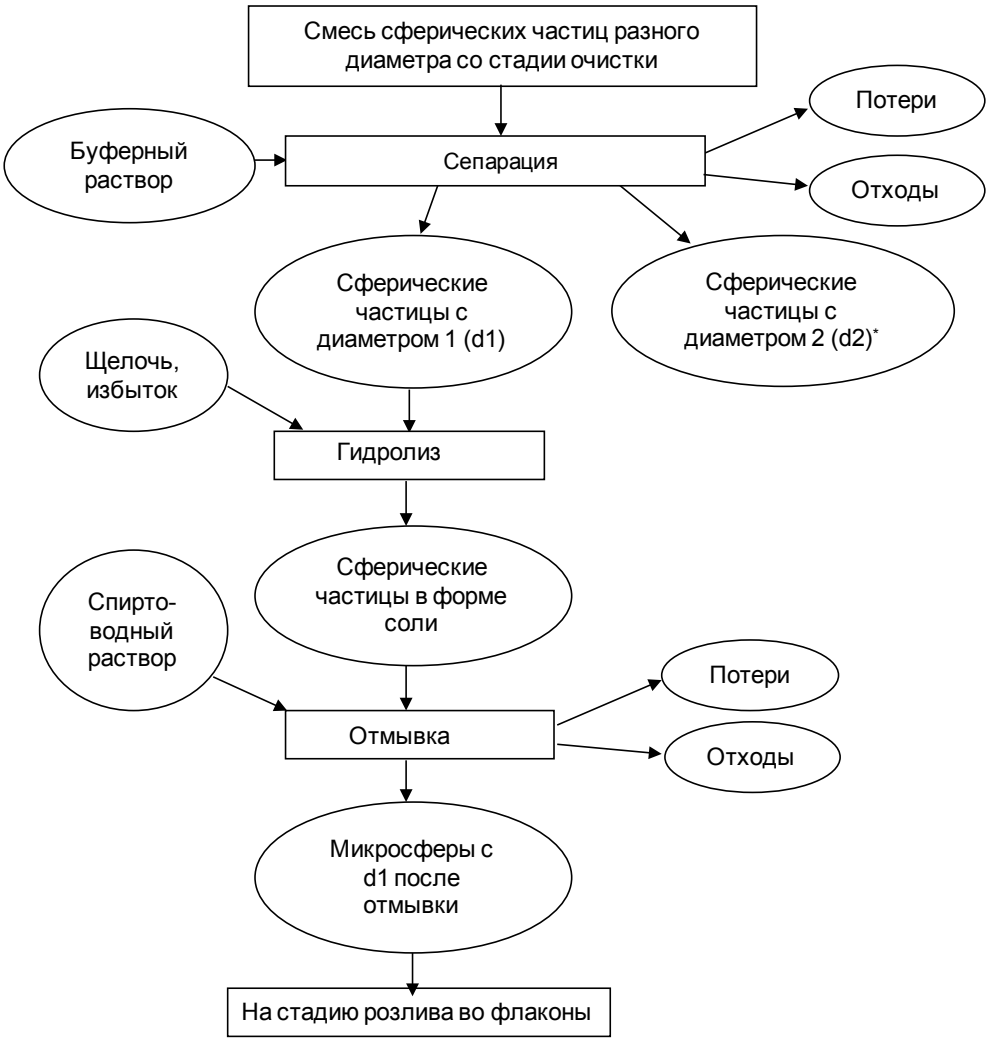


Рис. 2. Смесь сферических частиц после стадии очистки

После стадии очистки осуществляется сепарация сферических частиц в потоке жидкой среды при помощи сит с отверстиями размером от 20 до 300 мкм. Частицы различного диаметра собирают в отдельные емкости и подвергают гидролизу избытком щелочи для удаления связей, образованных диакрилатдиолом. Избыточную щелочь и продукты гидролиза вымывают водным раствором этилового спирта [2]. Полученные полимерные микросферы смешивают с водным раствором этанола, после чего передают полупродукт на стадию розлива во флаконы в чистые помещения (рис. 3).



*Данный полупродукт проходит те же стадии, что и сферические частицы с d1

Рис. 3. Процессуальная схема получения полимерных микросфер

Сепарация, гидролиз и отмывка

Розлив микросфер осуществляется во флаконы с последующей укупоркой резиновыми пробками, далее полупродукт передается на стадию лиофилизации, в ходе которой осуществляется удаление влаги из суспензии с микросферами. Флаконы с лиофилизированными микросферами закатываются колпачками и передаются на стадию стерилизации.

На последней стадии флаконы с микросферами этикетируются и упаковываются в пачку с инструкцией (рис. 4).

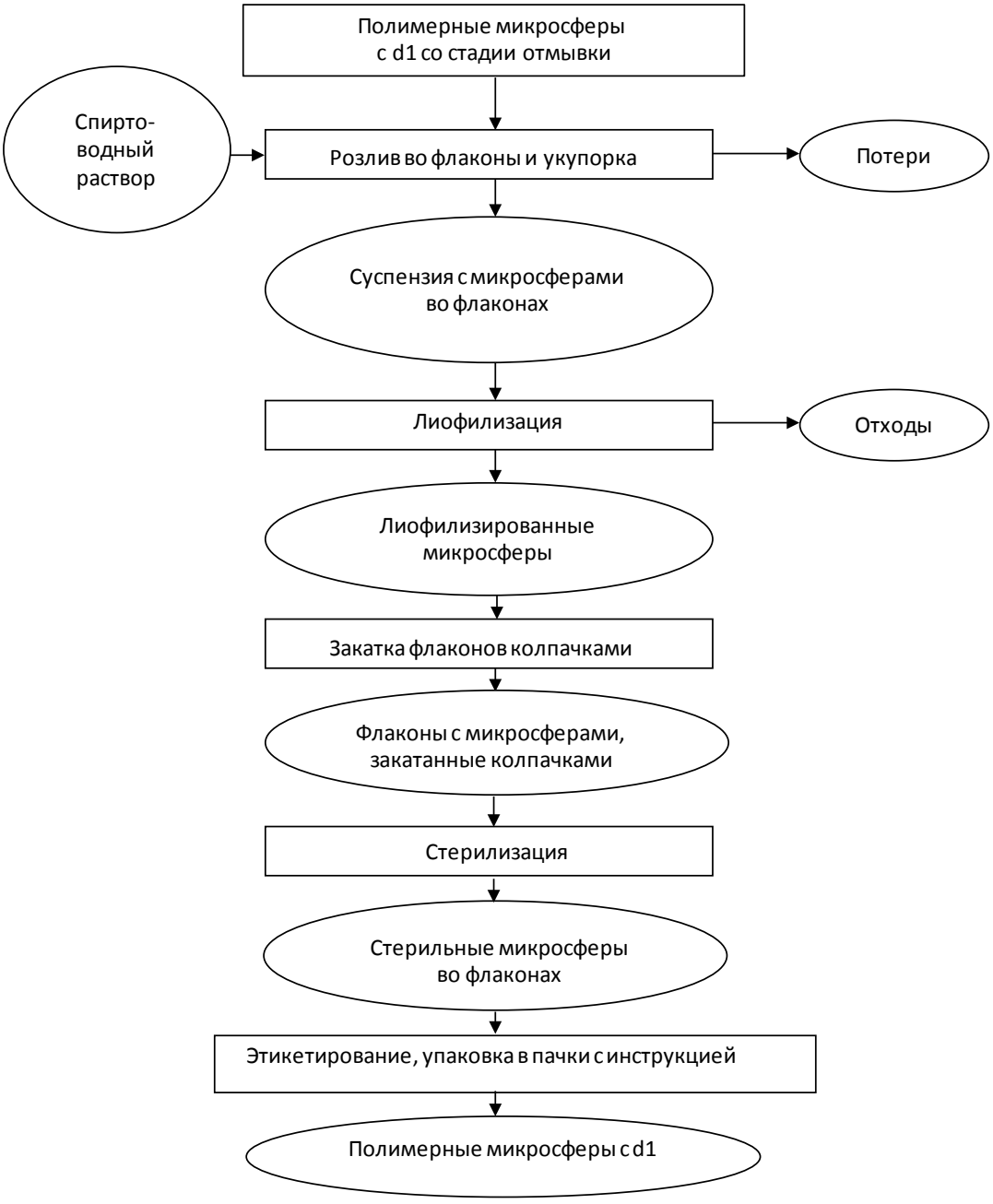


Рис. 4. Процессуальная схема получения полимерных микросфер

Вывод

Разработана схема получения полимерных микросфер, предназначенных для эмболизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кедик С.А., Суслов В.В, Малкова А.П., Шняк Е.А., Домнина Ю.М. Гелеобразующие полимеры для создания жидких эмболизатов. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2017; 4 (21): 56–63.

2. Пат. 2646832 Российская Федерация, МПК A61K9/16, A61P35/00, C08F218/08. Способ получения полимерных микросфер для эмболизации и химиоэмболизации / Дунаев А.А., Блинов О.В.; заявители и патентообладатели Дунаев Андрей Александрович и Блинов Олег Валентинович. – № 2016139194; заявл. 05.10.16; опубл. 07.03.18, Бюл. № 7. – 7 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A SCHEME FOR OBTAINING THE POLYMERIC MICROSPHERES INTENDED FOR EMBOLIZATION

Bitkina T.A., 2nd year graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A scheme has been developed for producing the polymer microspheres intended for intravascular interventions in x-ray surgery.

Keywords: *polymer microspheres, embolizing materials.*

REFERENCES

1. Kedik S.A., Suslov V.V., Malkova A.P., Shniak E.A., Domnina Y.M. Geleobrazuyushie polimery dlia sozdaniya jidkih embolizatov. Razrabotka I registraciya lekarstvennih sredstv, 2017; 4 (21): 56–63. (in Russian).

2. Pat. 2646832 Rossiyskaya Federaciya, MPK A61K9/16, A61P35/00, C08F218/08. Sposob polucheniya polimernih mikrosfer dlya embolizacii i himioembolizacii / Dunaev A.A., Blinov O.V., zayaviteli i patentoobladateli Dunaev Andrey Aleksandrovich i Blinov Oleg Valentinovich. – № 2016139194; zayavl. 05.10.16; opubl. 07.03.18, bul. № 7. – 7 p. (in Russian).

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ОЛЕОГЕЛЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭКЗЕМЫ

Ванторина Д.Д., студ. 3 курса, Сотникова А.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Буракова М.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vantorina.darya@pharminnotech.com

Представлено теоретическое обоснование состава олеогеля для профилактики экземы и поддержания нормального состояния кожного барьера в период ремиссии заболевания.

Ключевые слова: *экзема, олеогель, фитостерины.*

Экзема – острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением кожи и сильным зудом [1].

Одним из наиболее важных элементов контроля экземы является поддержание мягкости и эластичности кожи. В дерматологии для ухода за сухой кожей традиционно используют мази, эмульсионные крема по типу «вода в масле», жирные жидкие масла.

Основным недостатком мазей является невозможность их использования при мокнущем состоянии экземы.

Эмульсионные крема из-за содержания водной фазы ощущаются на коже легче, чем мази, но их обязательным компонентом являются эмульгаторы, которые способны встраиваться в липидный слой кожи, нарушая его структуру.

Жирные жидкие масла обладают слабой адгезией и стекают с мест аппликации, за счет чего снижается терапевтический эффект.

Целью нашей работы является теоретическое обоснование состава олеогеля, который будет обладать удовлетворительными адгезионными качествами, устраняя недостатки других лекарственных форм.

Олеогели – гели, приготовленные на основах, состоящих из гидрофобного растворителя (вазелиновое или растительное масло и др.) и липофильного гелеобразователя (полиэтилен низкомолекулярный, кремния диоксид коллоидный, алюминиевое или цинковое мыло и др.) [2].

В качестве структурообразующего компонента нами предложен высокодисперсный диоксид кремния.

Поскольку при экземе кожа производит меньше жиров и масел, чем необходимо, основу олеогеля составят нерафинированные растительные масла, различной консистенции; жидкие (рапсовое масло, оливковое масло) и твердое (масло манго).

В состав жирных масел входят различные биологически активные вещества (БАВ) в виде жирных кислот семейств омега-3 или омега-6; каротиноиды; токоферолы; стерины; другие соединения, которые обуславливают соответствующее фармакологическое действие жирного масла[3].

Выбор рапсового, оливкового и манго масел обусловлен тем, что основными компонентами липидного слоя, так же, как и масел, являются фосфолипиды, свободные жирные кислоты (в большей степени олеиновая и линолевая), холестерин и церамиды.

Самое высокое содержание фитостеролов обнаружено в рапсовом масле, именно оно является источником получения и применения рапсовых фитостеролов (брассикастеролов) в косметике.

Существенный вклад в антиоксидантную активность оливкового масла вносит алифатический тритерпеноид сквален. Содержание сквалена составляет около 0,7%, что в десятки или даже сотни раз выше, чем в других растительных маслах. Сквален постепенно окисляется до сквалана, который, как правило, и применяют в косметике. Сквалан – составной компонент кожного сала, который увеличивает проникающую способность кожи и препятствует потере влаги, а также оказывает антибактериальное действие.

Таблица

СОДЕРЖАНИЕ ФИТОСТЕРИНОВ В РАПСОВОМ И ОЛИВКОВОМ МАСЛАХ (мг%)

Растительное масло	брассикастерин	Эргостерин	кампестерин и кампестанол	стигмастерин	бета-ситостерин	авенастерин	циклоартенол	24 метилениц-клоартенол	Всего
рапсовое	136,64	2,54	270,33	25,67	394.11	40,92	18,36	5,28	893,84
оливковое	-	0,83	27,46	21,13	152,05	29,73	22,23	34,58	288,02

Рис. Содержание жирных кислот в растительных маслах

В качестве активного компонента для введения в состав олеогеля предложен церамид 3 (NP), участвующий в поддержании защитных свойств кожи и водного баланса.

Профилактический эффект косметических средств определяется комплексным действием БАВ. Для получения масляных экстрактов нами в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) выбраны: зверобой продырявленный трава, шиповник плоды, хмель обыкновенного соплодия . ЛРС содержит БАВ липофильного комплекса – хлорофиллы, каротиноиды, фитостерины, жирорастворимые витамины и др. Именно эти группы БАВ будут обеспечивать антиоксидантное, противоспалительное, регенеративное действие олеогеля.

Вывод

Нами теоретически обоснован состав олеогеля для профилактики экземы и поддержания нормального состояния кожного барьера в период ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Деловой экспресс, 2016 :768 с.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2 ОФС .1.4.1.0008.15 «Мази». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2 ОФС .1.5.2.0002.15 «Масла жирные растительные». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php

SUMMARY

DEVELOPMENT OF OLEOGEL COMPOSITION FOR ECZEMA PREVENTION

Vantorina D.D., 3d year student, Sotnikova A.A., 3d year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Theoretical substantiation of composition of oleogel for the prevention of eczema and maintaining the normal state of the skin barrier during remission of the disease is proposed.

Keywords: *eczema, oleogel, phytosterols.*

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed., pererab. and additional Moscow: Delovoy Express, 2016 :768 p. (in Russian)

2. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 2 OFS .1.4.1.008.15 “Ointments” [Electronic Edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)

3. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 2 OFS .1.5.2.0002.15 “Oils fat vegetable” [Electronic Edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)

ОСМОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОСНОВ ДЛЯ МАЗИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Васильева П.А., магистрант 2 года об.
Руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Исследована осмотическая активность гидрофильных основ для мази противовоспалительного действия гравиметрическим методом. Установлено, что полиэтиленоксидные основы и 0,8% водный раствор карбопола обладают выраженной осмотической активностью.

Ключевые слова: *осмотическая активность, гидрофильные основы для мазей.*

Воспалительные процессы на поверхности кожи могут быть вызваны рядом различных причин: ушибы, отеки, раны. Важное значение при лечении данного вида воспалений имеют мягкие лекарственные формы, так как они обладают локальным действием, удобны в применении, помогают избежать негативное действие активных ингредиентов на желудочно-кишечный тракт [3].

Актуальным является расширение ассортимента мягких лекарственных форм для лечения воспалительных процессов на поверхности кожи человека при ушибах, ранах, отеках. При этом выбор основы – это важный этап разработки таких лекарственных форм.

Перспективными основами являются гидрофильные гели, имеющие ряд преимуществ по сравнению с другими: возможность введения значительного количества водных растворов фармацевтических субстанций, легкость высвобождения последних, а также удаления с места нанесения и смываемость водой.

Одна из особенностей гидрофильных основ – высокая осмотическая активность. Она влияет на специфику действия мази, так как может способствовать высыханию кожи в месте аппликации. Но в некоторых случаях осмотическая активность является полезным свойством для препарата. При лечении гнойных ран сама основа выступает как активный компонент, оказывающий дренирующее действие при очищении раневой поверхности, впитывая раневое отделяемое и оказывая потенцирующее действие на лечебный эффект мази в целом [1].

Цель настоящей работы – определить осмотическую активность гидрофильных основ: карбопола 974 – P NF и полиэтиленоксидов (ПЭО) ПЭО-1500 и ПЭО-400 в разных соотношениях, перспективных для разработки мази противовоспалительного действия.

Экспериментальная часть

Осмотическую активность основ изучали методом диализа (по Крувчинскому) через полупроницаемую мембрану [2], в качестве которой использовали целлофан с размером пор 0,025 мм и толщиной 0,45 мм, марки МСАТ-200 (Германия). Прибор для изучения осмотической активности состоял из стеклянной трубки диаметром 30 мм, один конец которой затянут целлофановой пленкой. 0,1 г мази наносили на внутреннюю поверхность целлофановой пленки и взвешивали. Далее помещали в сосуд с водой очищенной на глубину 2-3 мм. Затем каждый час вынимали диализную трубку и взвешивали с точностью до 0,01 г в течение 6 час и далее через сутки после начала эксперимента. Увеличение массы трубки свидетельствовало о поглощенной мазью жидкости по сравнению с первоначальной массой. В качестве контроля использовали гипертонический раствор натрия хлорида 10%. Диализ вели до установления постоянной, неизменяющейся массы исследуемой системы. Величину осмотической активности оценивали гравиметрически, в процентах к первоначальной массе мази. Расчет адсорбционной емкости (Х) проводили по формуле:

$$X = \frac{m * 100}{a}$$

где а – навеска мази, г; m – масса адсорбированной жидкости, г.

На рисунке представлена данные по осмотической емкости гидрофильных основ (комбинации ПЭО1500 и ПЭО 400, и геля карбопола 0,8%) от времени экспозиции. Установлено, что выраженной осмотической активностью обладали гели карбопола. Установлено увеличение абсорционной емкости водного раствора карбопола 0,8% начиная с 5 часов экспозиции и далее в течении суток (рис.). Растворы ПЭО имели адсорбционную емкость в среднем 300%, проявляемую в первые 6 часов, для представленных комбинаций. Наибольшей осмотической активностью обладала комбинация ПЭО-1500 и ПЭО-400 в соотношении 9:1.

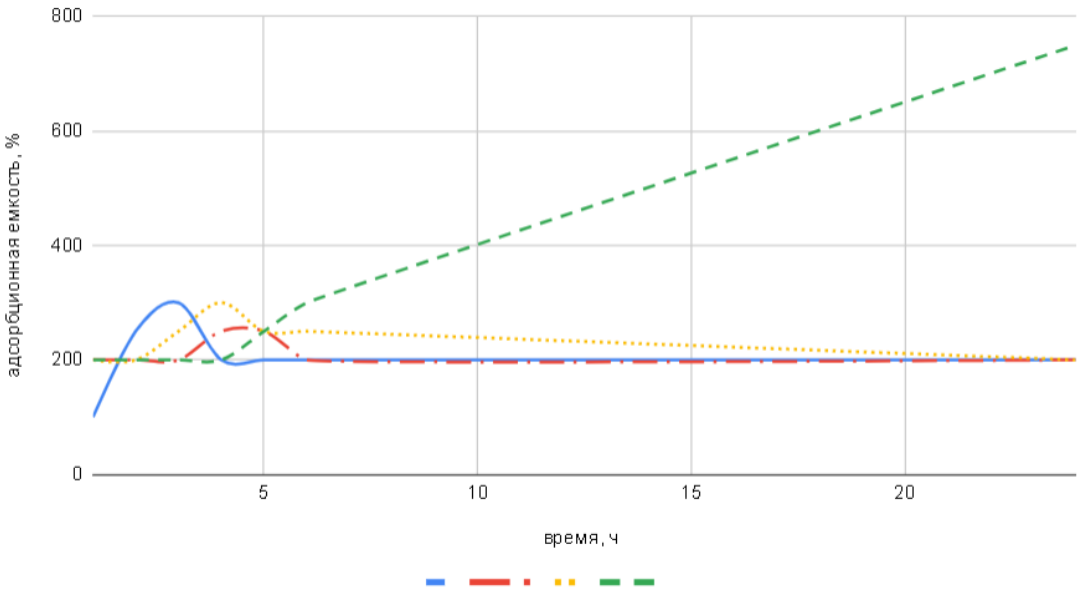


Рис. Осмотическая емкость гидрофильных основ. 1 – ПЭО 9:1, 2 – ПЭО 15:85, 3 – ПЭО 2:8, 4 – карбопол

Выводы

Основы карбопола 0,8 % и полиэтиленоксидные основы (комбинации ПЭО-400 и ПЭО-1500) имеют выраженную осмотическую активность. Для растворов карбопола осмоактивность начинает проявляться через 5 часов после начала эксперимента. Основы ПЭО проявляют выраженную осмотическую активность в первые 6 часов. Данные основы можно использовать для мазей, способствующих лечению гнойных ран. Значительная потеря влаги в месте аппликации при использовании данных основ может оказывать высушивающий эффект, для устранения которого рекомендуется вводить в состав мазей увлажняющие компоненты.

ЛИТЕРАТУРА

1. М.С. Макиева, Ю.А. Морозов. Определение осмотической активности invitro мазевых композиций на основе CO_2-экстракта лимонника китайского семян. Фармация и фармакология. № 6 (7), 2014, с. 42-46.

2. Т.Ю. Манджиголадзе, Н.А. Романцова. Определение осмотической активности исследуемых мазей сэкстрактами робинии и солодки. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» №3, 2011 том 13, с. 366-367.

3. Rong-Kun Chang, Andre Raw, Robert Lionberger, and Lawrence Yu. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products/ the AAPS Journal, Vol.15, No. 1, 2013, p. 41-45.

SUMMARY

THE OSMOTIC ACTIVITY OF THE OINTMENT BASES FOR ANTI-INFLAMMATORY ACTION

Vasileva P.A., master's degree 2 years of study
St. Petersburg State Chemistry and PharmaceuticalUniversity;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, str., 197376, Russian Federation

The osmotic activity of hydrophilic bases for anti-inflammatory ointment was studied using the gravimetric method. It was found that polyethylene oxide bases and 0.8% aqueous solution of carbopol have a pronounced osmotic activity.

Keywords: *osmotic activity, hydrophilic base for ointments.*

REFERRENCES

1. M. S. Makeeva, Yu. A. Morozov. In in vitro ointment compositions on the basis of CO_2-extract of schisandrachinensis seeds.Pharmacy and pharmacology. No. 6 (7), 2014, pp. 42-46.

2. T. J. Mandjgaladze, N. And. Romantsova. Determination of osmotic activity of the studied ointments with extracts of Robinia and licorice. Journal of scientific articles "XXI XXI century" no. 3, 2011 volume 13, pp. 366-367.

3. Rong-kun Chang, Andre Rowe, Robert Lionberger, and Lawrence Yu. Generic development of topical dermatological products: formulation development, process Development, and testing of topical dermatological products / AAPS magazine, Vol.15, No. 1, 2013, pp. 41-45.

ПОЛУЧЕНИЕ КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО И ИЗУЧЕНИЕ ЕЁ РОСТОВОЙ АКТИВНОСТИ

Вовк Д.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, к. фарм. н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

С помощью методов фитобиотехнологии получен штамм шалфея лекарственного. Описаны ростовые характеристики полученного штамма, проведен качественный анализ на наличие основных групп БАВ.

Ключевые слова: *фитобиотехнология, штаммы, растительные клетки, шалфей лекарственный.*

Введение

Разработка фитобиопрепаратов на основе биомассы штаммов лекарственных растений является одной из приоритетных задач лаборатории культуры растительных клеток СПХФУ [1]. Основное направление исследований заключается во введении в культуру in vitro лекарственных растений, подборе оптимальных составов питательных сред и условий культивирования. Полученное сырьё используется для создания инновационных лекарственных средств.

Шалфей лекарственный в своем составе содержит много БАВ, которые оказывают благотворное влияние на организм человека. Основным веществом этого растения является эфирное масло, которое состоит из большого числа соединений и чаще всего используется в лекарственных целях. Эфирное масло шалфея лекарственного содержит такие вещества как: мирцен, цис-сальвен, камфен, сабинен, 1,8-цинеол, линалоол, ментон, борнеол, камфору, гераниол, гумулен, маноилоксид, миртенол. Также в растении содержатся такие группы веществ как: дубильные вещества, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, соединения фенольной природы [2]. В медицине трава шалфея применяется очень широко, т.к. её экстракты обладают противовоспалительной, противоопухолевой, гипогликемической, нейропротективной антимутагенной, антиоксидантной, антибактериальной, гиполипидемической активностью [3]. На рынке в настоящее время присутствуют различные препараты шалфея лекарственного такие как: таблетки сухого экстракта шалфея лекарственного, настойка шалфея лекарственного, пластинки для рассасывания, листья шалфея лекарственного и т.д.

Введение в культуру клеток шалфея лекарственного является актуальным исследованием, так как позволяет избежать влияния различных лимитирующих факторов на растительные объекты (погодные условия, состояние почвы, географическое положение, заражение паразитами и фитопатогенами), а также даёт возможность влиять на синтез БАВ посредством изменения состава питательной среды и условий культивирования.

Экспериментальная часть

Цель исследования: получение каллусной культуры клеток шалфея лекарственного и изучение её ростовых характеристик. В качестве экспланта использованы листья интактного взрослого растения шалфея лекарственного, культивируемого в питомнике СПХФУ (пос. Лемболово, Ленинградская область). Стерилизацию объекта проводили в 3,5 % растворе гипохлорита натрия. Время экспозиции листьев было подобрано экспериментально и составило 20 минут. После этого листья пятикратно отмывали в стерильной воде и очищали от омертвевших тканей. Полученные очищенные экспланты выкладывались на питательную среду, которая имела состав, приведённый в таблице 1.

Таблица 1

СОСТАВ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КАЛЛУСА ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО

№	Компонент питательной среды	Содержание в 1 литре
1	Агар-агар	8,0 г
2	Сахароза	35,0 г
3	Гидролизат казеина	0,5 г
4	Мезоинозит	0,5 г
5	Макросоли Концентрат	70,0 мл
6	Микросоли Концентрат	3,0 мл
7	Fe-хеллат	7,0 мл
8	2,4-Д, 1 мг/мл	1,0 мл
9	Кинетин, 1 мг/мл	1,0 мл
10	Тиамина гидрохлорид, 1% раствор	1,0 мл
11	Аскорбиновая кислота, 0,1% раствор	10 мл

После двух недель культивирования на поверхности листьев наблюдалось образование первичного каллуса, который был перенесен на свежую питательную среду. После десяти последовательных пересадок (через каждые 25-27 суток культивирования) получено достаточное количество каллуса для проведения

оценки ростовых характеристик. Для одиннадцатого пассажа построена кривая роста по приросту сырой и сухой биомассы (рис. 1).

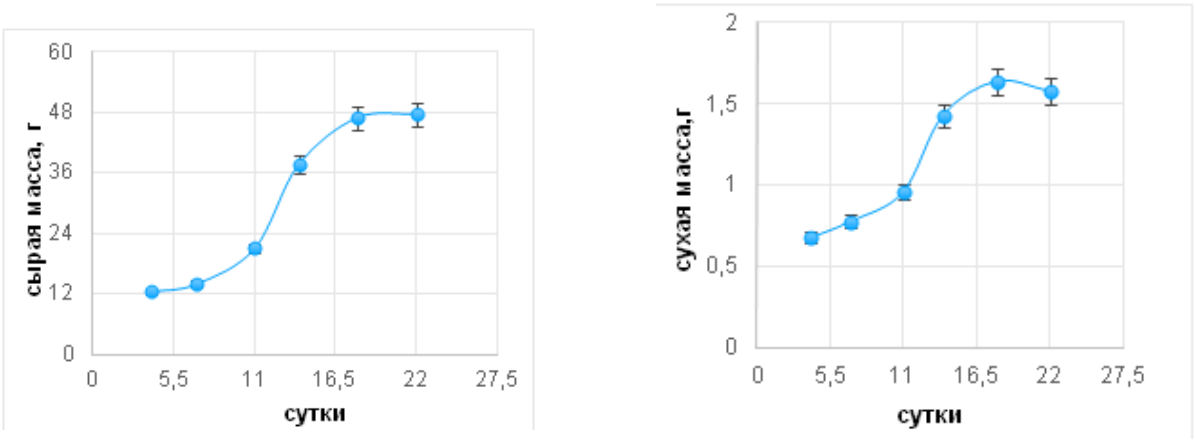


Рис. 1. Кривая роста каллусной культуры шалфея лекарственного

Установлено, что рост штамма характеризуется стандартной “S”-образной кривой (кривая Сакса). Начальная латентная фаза достигает 5 суток. В этот период не наблюдается видимого роста. Далее наступает фаза ускорения роста (5-7 сутки), затем следует фаза экспоненциального роста (7-16 сутки), в которой удельная скорость роста постоянна и имеет максимальное значение. Затем из-за истощения среды и накопления ингибирующих продуктов наступает фаза замедленного роста (16-20 сутки). Начиная с 20 суток, наступает стационарная фаза. При этом ростовой индекс на последней фазе равен 2,8. Также проведена микроскопия клеток витальными красителями на стадии логарифмического роста (рис. 2). Отчётливо видны делящиеся клетки.

Рис. 2. Микроскопия клеток шалфея лекарственного.
Паренхимные клетки биомассы в средней части на стадии экспоненциального роста

Проведён качественный анализ высушенной биомассы шалфея (с помощью цветных реакций). Полученные данные отображены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО

Функциональная группа	Результат
Дубильные вещества	+++
Флавоноиды	+++
Антрахиноновые гликозиды	-
Сапонины стероидной группы	+++
Фенолгликозиды	+++
Флавоновые гликозиды	-
Сердечные гликозиды	-

Качественные реакции показали наличие дубильных веществ, флавоноидов, сапонинов стероидной группы, а также фенолгликозидов.

Вывод

Получена каллусная культура растительных клеток шалфея лекарственного. Изучены основные ростовые характеристики штамма, проведен качественный анализ на функциональные группы с высушенным сырьём. Дальнейшие исследования направлены на определение качественного состава (тонкослойная хроматография) и количественного содержания БАВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные средства растительного происхождения. Технология, составы, стандартизация. (Бакалавриат, магистратура, аспирантура). Монография / Каухова И.Е. (под общ. ред.), Вайнштейн В.А. (под общ. ред.) Москва: КноРус, 2019; 382.

2. Аминова М.З., Карoматов И. Д. Антибактериальные и противовоспалительные свойства лекарственного растения шалфей // Биология и интегративная медицина. 2018. №10. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnye-i-protivovospalitelnye-svoystva-lekarstvennogo-rasteniya-shalfey (дата обращения: 01.03.2020).

3. Ghorbani A., Esmaeilizadeh M. Pharmacological properties of Salvia officinalis and its components – J. Tradit. Complement. Med. 2017, Jan 13, 7(4), 433-440. doi: 10.1016/j.jtcme.2016.12.014.

SUMMARY

PRODUCTION OF CALLUS CULTURE OF SĀLVIA OFFICINĀLIS AND STUDY OF GROWTH ACTIVITY

Vovk D.A., 2th year master

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

Sālvia Officinālis strain is obtained using phytobiotechnological methods. Growth characteristics of obtained strain are described. The qualitative composition of the main BAS was analyzed.

Keywords: *phytobiotechnologies, strains, plant cells, Sālvia officinālis.*

REFERENCES

1. Lekarstvennye sredstva rastitel'nogo proishozhdenija. Tehnologija, sostavy, standartizacija. (Bakalavriat, magistratura, aspirantura). Monografija / Kauhova I.E. (pod obshh. red.), Vajnshtejn V.A. (pod obshh. red.) – Moskva: KnoRus, 2019; 382. (in Russian).

2. Aminova M.Z., Karomatov I. D. Antibakterial'nye i protivovospalitel'nye svojstva lekarstvennogo rastenija shalfej // Biologija i integrativnaja medicina. 2018. №10. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnye-i-protivovospalitelnye-svoystva-lekarstvennogo-rasteniya-shalfey (data obrashhenija: 01.03.2020). (in Russian)

3. Ghorbani A., Esmaeilizadeh M. Pharmacological properties of Salvia officinalis and its components – J. Tradit. Complement. Med. 2017, Jan 13, 7(4), 433-440. doi: 10.1016/j.jtcme.2016.12.014.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ГИГРОСКОПИЧНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Гаипова Н.Н., докторант 3 года обучения

Руководитель: **Кариева Ё.С.,** докт.фарм.наук, проф.

Ташкентский фармацевтический институт,

100015, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Айбека, 45

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

Проведено изучение степени гигроскопичности сухого экстракта комплексного состава. Исследования проведены двумя методами: по методике, приведенной в Европейской Фармакопее и гравиметрическим

методом, предложенным С.А.Носовицкой, в модификации авторов. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой гигроскопичности экстракта: при этом кинетика влагосорбции находится в прямой зависимости от влажности окружающей среды и площади поверхности образца.

Ключевые слова: *сухой экстракт, гигроскопичность, стабильность, влажность окружающей среды, площадь поверхности образца.*

На сегодняшний день сухие экстракты являются один из наиболее востребованных видов экстрактов. Преимущество их заключается в несложности (несмотря на трудоёмкость) процесса, удобстве транспортировки, возможности использования в качестве субстанции для разработки других лекарственных форм, стабильности [1,2]. Однако понятие “стабильности” сухих экстрактов неоднозначно, т.к. они обладают повышенной гигроскопичностью. Вследствие чего, изучение данного показателя впервые разработанных сухих экстрактов, является неотъемлимой частью при их получении и стандартизации.

Целью наших исследований явилось проведение исследований по определению степени гигроскопичности комплексного сухого экстракта противовоспалительного действия.

Экспериментальная часть

Степень гигроскопичности сухого экстракта определяли двумя методами: по методике, приведенной в Европейской Фармакопее (Ph.Eur.7.0,vol.1 general texts 5.11) [3]; гравиметрическим методом, предложенным С.А. Носовицкой с соавторами и модифицированным нами.

Для определения гигроскопичности методом, приведенным в Европейской фармакопее точную навеску испытуемого образца, помещали в предварительно взвешенный вместе с крышкой бюкс высотой 15 мм и диаметром 50 мм. Данный бюкс помещали в эксикатор, содержащий насыщенный раствор аммония хлорида. Эксикатор с бюксом помещали в сушильный шкаф при температуре 25 ^{0}C в течение 24 часов. Далее по увеличению массы образца анализируемого сухого экстракта рассчитывали его влагопоглощение.

По истечении указанного времени исследуемый образец, сорбировал 27,81% влаги. Полученный результат согласно Европейской фармакопее (Ph.Eur.7.0,vol.1 general texts 5.11) трактуется следующим образом: анализируемый сухой экстракт «очень гигроскопичен» (поглощает 15% и более).

На следующем этапе исследований изучали характер поглощения влаги анализируемым сухим экстрактом модифицированным гравиметрическим методом. В качестве изменяемых факторов были выбраны влажность окружающей среды, создаваемая нами искусственно, и площадь поверхности образца. С целью проведения первой части этих исследований для создания искусственной влажности окружающей среды предварительно приготовили воду очищенную (100%) и насыщенные растворы солей: цинка сульфата (90%), аммония хлорида (79%) и натрия бромида (58%). Данные растворы внесли в четыре эксикатора. Образцы сухого экстракта в бюксах поместили в эти же эксикаторы. В течение 10 дней взвешивали образцы с целью изучения степени влагосорбции анализируемого экстракта. Полученные данные приведены в виде диаграммы на рисунке 1.

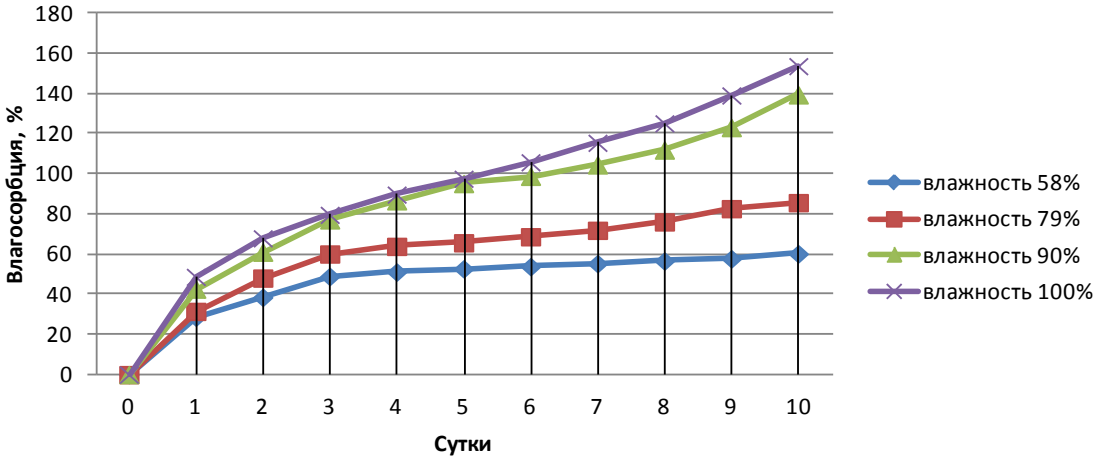


Рис. 1. Зависимость кинетики влагосорбции от относительной влажности окружающей среды

Согласно данным, отображенным на рисунке 1, анализируемый сухой экстракт обладает повышенной влагосорбционной способностью, которая находится в прямой зависимости от значения влажности окру-

жающей среды. Так, уже по истечении первых суток все 4-е образца поглотили от 28,6 до 48,7% влаги и не только потеряли свойство сыпучести, но и превратились в тягучую густую массу. Далее образец, содержавшийся в эксикаторе с влажностью 58%, сорбировал ежедневно от 1,1% до 10,4% влаги, при этом влагопоглащение уменьшалось с увеличением количества дней эксперимента.

При влажности равной 79%, поглощение составило от 31,5% в первый день до 85,7% на 10-й, последний день эксперимента. Таким образом, увеличение влажности воздуха в 1,36 раз, повлекло повышение кинетики влагосорбции в 2,72 раза.

При влажности 90 и 100% количество сорбированной влаги было близко по значению, так на первый день эти показатели составили 42,6% и 48,7%, на 5-й день 95,2 и 97,6%, на 8-й день 111,9 и 125,2%, соответственно. Однако на 9-й и 10-й дни эксперимента кинетика влагосорбции для образца, содержащегося в эксикаторе со 100% влажность значительно увеличилась и составила 139,1 и 153,7%, против 123,1 и 139,4% (при влажности 90%). Таким образом, эти два образца к окончанию эксперимента поглотили около 150% влаги из окружающей среды.

Вторым критерием, относительно которого изучалась влагосорбция сухого анализируемого экстракта, была выбрана площадь поверхности образца. Для того, чтобы задать различные показатели данного критерия, были использованы бюксы различного диаметра: d_1=2.8 см, d_2=3,5 см, d_3=3,9 см. Площадь поверхности образцов при этом составила 6,15 см^2, 9,62 см^2, 11,94 см^2, относительная влажность – 79%, а длительность эксперимента – 10 дней. Полученные результаты отображены на рисунке 2.

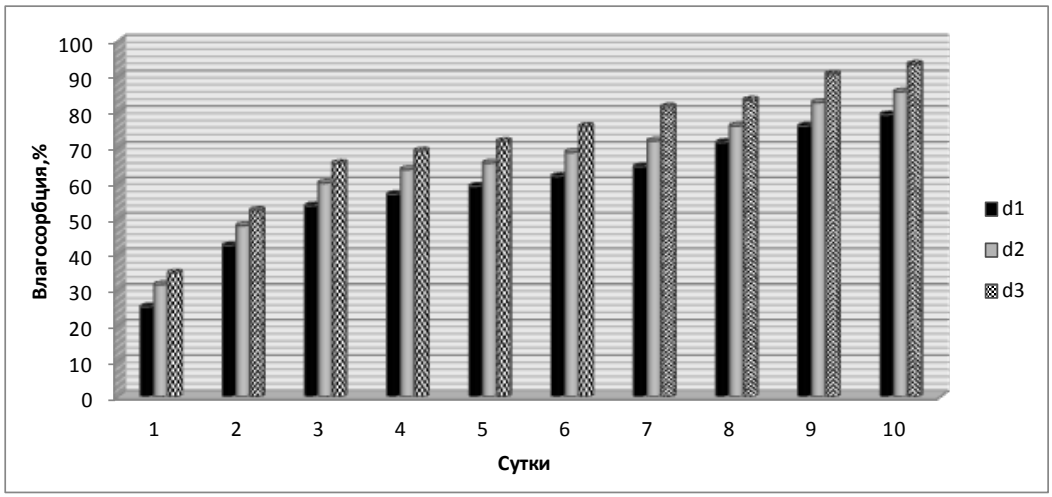


Рис. 2. Зависимость кинетики влагосорбции от площади поверхности образца

Все три образца уже по истечении суток после начала эксперимента превратились в тягучую массу, поглотив при этом от 25,3 до 34,8% влаги. Полученные результаты позволяют утверждать, что кинетка влагосорбции анализируемого сухого экстракта находимой в прямо пропорциональной зависимости от площади поверхности образца. Так при площади, равной 6,15 см^2 анализируемый экстракт сорбировал 62% влаги к 6-му дню проведения экспериментов, а при возрастании площади поверхности образца в 1,56 раз, до 9,62 см^2, данное количество влаги было поглощено по окончании 4-го дня; в бюксах диаметром 3,9 см – по окончанию третьего дня. К моменту окончания 10–х суток проведения эксперимента образцы, находящиеся в бюксах с диаметром 2,8 см, 3,5 см, 3,9 см поглотили 79,3%, 85,7 и 93,5% влаги. Таким образом, возрастание площади поверхности образца в 1,56 и 1,94 раза влечет увеличение количества сорбированной влаги в 1,08 и 1,09 раз.

Выводы

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой гигроскопичности анализируемого сухого экстракта. Кинетика влагосорбции находится в прямой зависимости от влажности окружающей среды и площади поверхности образца, что необходимо учитывать при хранении самого экстракта, а также подборе состава, разработке технологии и установлении условий хранения лекрственных форм на его основе.

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.Vol. 5; 641–645.
3. European pharmacopeia 7.0, vol. 1 (general texts 5/11).

SUMMARY

DETERMINATION OF THE HYGROSCOPICITY DEGREE OF THE DRY EXTRACT WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTION

Gaipova N.N., 3rd year doctoral student
Tashkent Pharmaceutical Institute
45, Aybek str., Tashkent, 100015, Uzbekistan

It was studied degree dry extract hygroscopicity of the complex composition. The studies were carried out by two methods: according to the method which described in the European Pharmacopoeia and the gravimetric method which proposed by S. A. Nosovitskaya modified by the authors. The results of the studies indicate of a high hygroscopicity of the analyzed dry extract. Moreover, the kinetics of moisture absorption is directly dependent on the humidity of the environment and the surface area of the sample.

Keywords: *dry extract, hygroscopicity, stability, environmental humidity, sample surface area.*

REFERNCES

1. Procenko M.A. Poluchenie jekstraktov i harakteristika biologicheski aktivnyh soedinenij iz Fomes Fomentarius // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2013.- №4. (in Russian).
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.Vol. 5; 641–645.
3. European pharmacopeia 7.0, vol. 1 (general texts 5/11).

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ХЛОРГЕКСИДИНА

Галынкина Е.О., студ. 5 курса
Руководители: **Абросимова О.Н.**, доцент, к. фарм. н., **Куваева Е.В**., доцент, к. фарм. н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: elizaveta.galynkina@pharminnotech.com

В обзоре рассмотрена проблема лекарственной устойчивости при лечении и профилактики туберкулеза, а также обоснована разработка лекарственного средства на основе хлоргексидина.

Ключевые слова*: туберкулез, лекарственная устойчивость, хлоргексидин, трилон Б.*

Согласно выводам Всемирной организации здравоохранения, туберкулез остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения. Более трети населения земного шара инфицировано бактериями туберкулеза [1]. Согласно последнему докладу, в 2018 году туберкулез каждый день уносил в среднем по 4000 жизней, став причиной 1,5 миллиона смертей. На 2019 год Россия входит в число двадцати стран мира с наименее благоприятной обстановкой по распространению туберкулёза.

Туберкулёз – широко распространённое в мире инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое различными видами микобактерий из группы *Mycobacterium tuberculosis complex* [2]. Туберкулёз обычно поражает лёгкие, реже затрагивая другие органы и системы. *Mycobacterium tuberculosis* передаётся воздушно-капельным. Чаще всего после инфицирования микобактериями заболевание протекает в

бессимптомной, скрытой форме, но примерно один из десяти случаев скрытой инфекции, в конце концов, переходит в активную форму [3].

Неуклонный рост показателей заболеваемости туберкулезом представляет значительную угрозу для общества. Однако еще более серьёзной для современной фтизиатрии является проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя туберкулеза [4,5], поскольку является одним из факторов, ограничивающих эффективность антибактериальной терапии.

Лекарственная устойчивость – природная или приобретенная способность возбудителя заболевания сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных препаратов.

В международной практике выделяют понятия первичной и вторичной ЛУ. В первом случае, это устойчивость, обусловленная инфицированием штаммом микобактерий, выделенных больным с приобретенной устойчивостью. Во втором – устойчивость, возникшая в результате нерациональной химиотерапии [6].

Появление первых антибиотикорезистентных штаммов МБТ связывают с открытием в 1943 г. и широким применением стрептомицина как эффективного противотуберкулезного препарата.

Таким образом, в связи с увеличивающейся резистентностью к антибиотикам, поиск и разработка новых противотуберкулезных лекарственных препаратов является актуальной на 2019(20) год. Особый интерес представляют комбинации хлоргексидина и динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б) 1%.

Хлоргексидин используется уже почти 60 лет более чем в шестидесяти фармацевтических препаратах [7]. За это время лекарство безоговорочно доказало свою эффективность и безопасность. А начало было положено в начале 50-х годов, когда в Манчестере, в Королевской химической компании, которая занималась разработкой антималярийных препаратов, был синтезирован хлоргексидина биглюконат. Хлоргексидин является амфипатической молекулой с гидрофильными и гидрофобными группами, представляет собой катион при физиологическом значении pH. Молекула состоит из двух симметричных хлорфеноловых колец (4-хлорофенил) и двух бигуанидовых групп, объединённых в центре гидрофобной гексаметиленовой цепочкой, являясь симметричной молекулой – 1,6-би-4-хлорофенилдигуанидо-гексаном. Как правило, хлоргексидин используется в виде солей, главным образом биацетата, биглюконата или дигидрохлорида. Биглюконат является наиболее растворимым в воде и спиртах, и следовательно эта форма используется в жидкостях для полоскания рта, гелях и лаках. Кроме того, эта форма имеет дополнительное преимущество, так как при физиологическом значении pH высвобождаются активные компоненты с положительным ионным зарядом [8].

Трилон Б **в медицине** применяется как лекарственное средство для выведения из организма кальция и тяжелых металлов. Трилон Б способен образовывать комплексные соединения с различными катионами, в том числе с ионами кальция. Это позволяет применять вещество при лечении заболеваний, связанных с избыточным отложением солей кальция в организме, при патологическом окостенении скелета, отложениях кальция в мышцах, связках, почках, на стенках вен и т.п. Перорально трилон Б малотоксичен даже в высоких дозах, оказывает антибактериальное действие, на дрожжи – не влияниет. Образуя комплексы с ионами двухвалентных металлов, трилон Б увеличивает проницаемость клеточных мембран для консервантов, чем и объясняется его синергическое действие [9].

На основании вышесказанного, перспективным является разработка противотуберкулезного средства в виде твердой лекарственной формы на основе хлоргексидина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень. 2014; 104, октябрь. Available at: http://www.who. int/mediacentre/factsheets/fs104/ru [Дата обращения – 12.02.2020].

2. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto, Richard Mitchell Robbins Basic Pathology Saunders Elsevier, 2007; 516-522.

3. Peter G. Gibson, Michael Abramson, Richard Wood-Baker, Jimmy Volmink, Michael Hensley.Ulrich Costabel Evidence-based respiratory medicine, 2005; 321.

4. Марьяндышев А.О., Тугнгусова О.С., Кауган Д., Сандвен П. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в Баренцевом регионе России и Норвегии. Пробл. Туберкулеза, 2002; 2: 41-43.

5. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance. Int. J. Tuberc. Lung Disease, 1998; 2(1): 72-89.

6. Томан К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы. – Женева, 1980; 114-132.

7. Зверьков А.В., Зузова А.П. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков. Биотехнология в медицине, 2013; 15(4): 279-285.

8. Шкарин В.В. Дезинфекция. Дезинсекция. Дератизация. Издательство НГМА,2006; 580.

9. Федорова Л.С. Актуальные проблемы повышения эффективности дезинфекционных мероприятий. Дезинфекционное дело, 2004; (4): 41 – 45.

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF ANTITUBERCULOSIS DRUG ON THE BASIS OF CHLORGEXIDINE.

Galynkina E.O., 5th year student
St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

The review considers the problem of drug resistance in the treatment and prevention of tuberculosis, and also substantiates the development of a drug based on chlorhexidine.

***Keywords*:** *tuberculosis, drug resistance, chlorhexidine, Trilon B.*

REFERENCES

1. World Health Organization. Newsletter. 2014; 104, October. Available at: http: //www.who. int / mediacentre / factsheets / fs104 / ru [Date of access – 02/12/2020].

2. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto, Richard Mitchell Robbins Basic Pathology Saunders Elsevier, 2007; 516-522.

3. Peter G. Gibson, Michael Abramson, Richard Wood-Baker, Jimmy Volmink, Michael Hensley.Ulrich Costabel Evidence-based respiratory medicine, 2005; 321.

4. Maryandyshev AO, Tugngusova OS, Kaugan D., Sandven P. Drug resistance of tuberculosis mycobacteria in the Barents region of Russia and Norway. Prob. Tuberculosis, 2002; 2: 41-43. (in Russian).

5. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance. Int. J. Tuberc. Lung Disease, 1998; 2(1): 72-89.

6. Toman K. Tuberculosis: detection and chemotherapy. Questions and answers. – Geneva, 1980; 114-132. (in Russian).

7. Zverkov A.V., Zuzova A.P. Chlorhexidine: past, present and future of one of the main antiseptics. Biotechnology in Medicine, 2013; 15 (4): 279-285. (in Russian).

8. Shkarin V.V. Disinfection. Pest control. Deratization. Publishing house NGMA, 2006; 580. (in Russian).

9. Fedorova L.S. Actual problems of increasing the effectiveness of disinfection measures. Disinfection business, 2004; (4): 41 – 45. (in Russian).

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО КУМАРИНА ИЗ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ

Гасанов Т.Н., магистрант 2 года обучения, Ароян М.В., аспирант
Руководитель: **Каухова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: timur.gasanov@spcpu.ru

Кумарины в настоящее время являются важной группой соединений из природных источников, которые используются во многих областях. Поскольку они обладают различными фармакологическими свойствами, поиск подходящих условий экстракции для отделения их от растительных матриц является актуальной задачей. Природные соединения и их производные играют важную роль в процессе разработки современных лекарственных средств.

Ключевые слова: *донник лекарственный, выделение кумаринов и их производных, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, жидкостная 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 средств [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%).

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали партии травы донника лекарственного. В результате входного контроля сырья было установлено, что партии сырья соответствуют по показателям качества требованиям ГФ 14 изд. [5]. Для выделения кумаринов из растительного сырья в качестве экстрагентов и растворителей были взяты водно-спиртовая смесь (70%) и петролейный эфир. Экстракцию проводили в ультразвуковой бане при нагревании до 55^{o}С, в течение 30 минут.

Процесс выделения суммы кумаринов проводили в несколько стадий :

1. Экстракция лекарственного растительного сырья 70 % смесью этанол-вода с получением извлечения, содержащего сумму кумаринов, балластные и сопутствующие вещества.

2. Выпаривание водно-спиртового слоя с получением концентрата кумаринов.

3. Очистка от сопутствующих полярных веществ петролейным эфиром с последующей обработкой 0,5% водным раствором КОН.

4. Обработка эфирного извлечения 10% спиртовым раствором КОН для получения кумариновой кислоты, которая переходит в водный слой и отделение органической фазы, содержащей балластные и сопутствующие вещества липофильной природы.

6. Получение кумаринов подкислением водной фазы разбавленной 0,1 М HCl и извлечение их органическим растворителем (петролейным эфиром).

7. Концентрирование органического извлечения и сушка с получением очищенной суммы кумаринов.

По предлагаемой технологии было выделена смесь кумаринов. Выход кумарина от содержания в сырье составил до 70%.

Методами ТСХ и УФ-спектроскопии установлено наличие кумаринов в очищенном экстракте, идентифицирован кумарин с количественном содержании до 6,0 мг/мл в концентрированном эфирном извлечении. Содержание кумаринов в сухом экстракте составило 5%.

Вывод

Разработана технология выделения из травы донника лекарственного очищенной суммы кумаринов с выходом целевого продукта до 70%. Методами ТСХ и УФ-спектроскопии идентифицирован кумарин и определено количественное содержание кумарина в полученном эфирном извлечении.

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. Jasicka-Misiak, I., Makowicz, E., & Stanek, N. (2017). Polish Yellow Sweet Clover (Melilotus officinalis L.) Honey, Chromatographic Fingerprints, and Chemical Markers. Molecules, 22(1), 138.
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.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR ISOLATION OF THE INDIVIDUAL COUMARIN FROM THE MEDICINAL HERB OF MELILOTUS OFFICINALIS

Gasanov T.N., 2th year master's student, Aroyan M.V., PhD student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A procedure has been developed for isolation and the qualitative and quantitative analysis of individual coumarin from the medicinal herb of Melilotus officinalis.

Keywords: *Melilotus officinalis, isolation of coumarins and their derivatives, thin layer chromatography, spectrophotometry, liquid extraction*.

REFERENCES

1. Mashkovskij 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. Jasicka-Misiak, I., Makowicz, E., & Stanek, N. (2017). Polish Yellow Sweet Clover (Melilotus officinalis L.) Honey, Chromatographic Fingerprints, and Chemical Markers. Molecules, 22(1), 138.
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.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ФИТОСУБСТАНЦИИ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Голубев А.Н., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская федерация

***E-mail*:** Artyom.Golubev@spcpu.ru

Разработан план эксперимента для разработки таблеток на основе очищенного экстракта клевера лугового травы.

Ключевые слова: *планирование эксперимента, клевер луговой трава, разработка состава.*

При разработке нового лекарственного препарата необходимо учитывать множество различных факторов, оказывающих влияние на его качество и безопасность. Это делает процесс разработки длительным и сложным. Использование статистических программ позволяет снизить продолжительность и трудоемкость процесса разработки. Планирование эксперимента, один из инструментов такого ПО, помогает исследователю единовременно оценивать влияние различных факторов (состав, технологические параметры, условия окружающей среды) на создаваемый лекарственный препарат, внедрять в разработку основные принципы концепции Quality by design (качество через разработку), что является полезным при дальнейшем жизненном цикле препарата [1].

Экспериментальная часть

В качестве действующего вещества был выбран очищенный сухой экстракт клевера лугового травы, так как комплекс биологически активных веществ обладает комплексным воздействием на организм человека (ранозаживляющее действие, укрепление иммунитета, очистка организма от шлаков и токсинов, снижение уровня холестерина). Для придания таблеткам необходимых свойств использовались следующие вспомогательные вещества: лактоза (наполнитель), кальция фосфат (наполнитель, связывающий компонент), крахмал кукурузный и микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (разрыхлители).

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 выполнения этой задачи использовался специальный план эксперимента – Mixture Design (дизайн смеси) [2]. Для его создания определены границы содержания каждого компонента: экстракт клевера лугового травы (50 мг); лактоза (0,25-0,425 мг); микрокристаллическая целлюлоза (0,0329-0,1895 мг); крахмал кукурузный (0,015-0,065 мг); кальция фосфат (0,017-0,0667 мг).

В качестве откликов, характеризующих качество таблеток были выбраны следующие показатели:

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» [3].

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, использовался план «Extreme Vertices» (план крайних точек) [4].

В данном случае экспериментальные составы определяются тетраэдром, вершинами которого являются установленные границы для каждого из компонентов. Точки внутри тетраэдра, на его поверхности и вершинах являются дополнительными точками и будут использоваться для уточнения модели [2].

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)

Таким образом был составлен план эксперимента для разработки состава таблеток. Он предполагает получение 26 экспериментальных партий таблеток.

Следующим этапом исследования был процесс получения таблеток, составы которых были представлены в сгенерированном плане. В результате работы все составы были проанализированы по заявленным показателям качества и были занесены в план эксперимента в соответствующие столбцы. Итоговый план 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	30,64	97,7	99,8074
2	0,6905	0,039	0,043	0,2275	43,23	161	99,7376
3	0,714	0,039	0,143	0,104	44,75	123,4333	99,6193
4	0,664	0,089	0,143	0,104	35,68	114,9	99,6353
5	0,6655	0,089	0,043	0,2025	77,86	142,0333	99,7450
6	0,764	0,089	0,043	0,104	62,46	127,8333	99,7001
7	0,567	0,139	0,043	0,251	120,22	159,7333	99,7344
8	0,714	0,089	0,093	0,104	58,97	142,1667	99,6978
9	0,567	0,089	0,143	0,201	106,46	145,7	99,7198
10	0,664	0,139	0,093	0,104	153,62	146,0333	99,6986

Рис. 1. Фрагмент заполненного плана эксперимента

После заполнения экспериментального плана был проведен его анализ. Для этого предложен следующий алгоритм:

1. На боковой панели программы выбрать **Model** нажав на зеленый треугольник.
2. В поле Y выбрать показатели качества (отклики)
3. В **Personality** выбрать **Standard Least Squares**; в **Emphasis** – **Effect Screening**
4. Нажать **Run** (Начать)

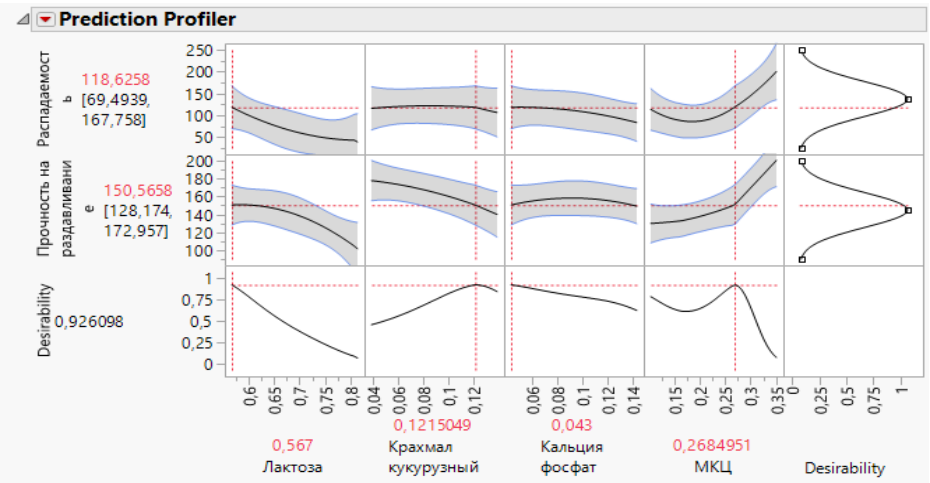


Рис. 2. Графики Prediction Profiler

На экран выводится информация по анализу модели для каждого из откликов, по графикам **Predicted Plot** можно сделать вывод о приемлемости модели для анализа. Показатели **Rsq** и **PValue** демонстрируют, что модель для распадаемости и прочности на раздавливании с достаточно высокой точностью описывают модель и полученные опытные данные, а модель с прочностью на истирании несет большую погрешность исследования, поэтому в дальнейшем от этого показателя отказались.

Анализ модели был проведен заново, без учета данных по показателю прочность на истирании, по алгоритму, описанному ранее.

Далее были рассмотрены графики **Prediction Profiler (Рис. 2)**. На них показаны графики демонстрирующие зависимости откликов от состава, а также графики желательности (desirability). По данным графикам и с использованием программной опции Optimization and Desirability > Maximize Desirability можно найти оптимальные содержания компонентов. В нашем исследовании целевыми значениями были – прочность на раздавливании – 140 Н и распадаемость – 150 с. Программа позволила найти оптимальный состав, который наиболее точно отвечает заданным целевым значениям отклика. Состав представлен в **таблице 1**.

Таблица 1

ВЫБРАННЫЙ ОПТИМАЛЬНЫЙ СОСТАВ ТАБЛЕТОК

Компонентный состав, г					Ожидаемые показатели качества	
Экстракт клевера	Лактоза	Крахмал кукурузный	Кальция фосфат	МКЦ	Прочность на раздавливание, Н	Распадаемость, с
0,05	0,1985	0,0425	0,0150	0,0940	150,57	118,63

Выводы

Таким образом, был определен оптимальный состав таблеток с экстрактом клевера лугового травы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beg Sarwar, Md Saquib Hasnain, Pharmaceutical Quality by design Principles and applications. Academic Press, 2019. 432 p

2. Snee, Ronald, and Roger Hoerl.. Strategies for Formulations Development: A Step-by-Step Guide Using JMP. Cary, NC: SAS Institute Inc. 2016

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

4. SAS Institute Inc. 2016. JMP 13 Design of Experiments Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc.

SUMMARY

FORMULATION DEVELOPMENT OF TABLETS BASED ON PHYTOSUBSTANCES CLOVER GRASS USING METHODS OF EXPERIMENT PLANNING

Golubev A.N., master's student of 1 year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

An experiment plan has been developed for developing tablets based on purified meadow clover extract.

Keywords: *design of experiments, red clover herb, formulation development.*

REFERENCES

1. Beg Sarwar, doctor of medicine Saqib Hasnain, pharmaceutical quality by design and application principles. Academic Press, 2019, 432 PP.

2. Snee, Ronald, and Roger work hoerl.. Recipe development strategies: a step-by-step guide using JMP. Cary, North Carolina: SAS Institute Inc. Two thousand and sixteen

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. [Electronic edition]. Mode of access: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

4. SAS Institute Inc. 2016. JMP 13 design guide to experiments. Cary, North Carolina: SAS Institute Inc.

АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗРАБОТКИ КРЕМА НА ЖИРОВОЙ ОСНОВЕ С ДОБАВЛЕНИЕМ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Гончарова В.М., студ. 4 курса
Руководитель: **Каухова И.Е.,** д. фарм. наук, профессор
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: viktoriag819@gmail.com

Представлены подходы к планируемой разработке питательного косметического крема на жировой основе для сухой кожи с добавлением эфирных масел, дана сравнительная характеристика эмульсионных и жировых основ.

Ключевые слова: *косметический крем, жировая основа, эфирные масла, сухая кожа, эмульсионная основа.*

В настоящее время актуальной является разработка косметической продукции, содержащей в своем составе натуральные ингредиенты. Раньше в основе кремов использовались жиры животного происхождения, которые, как известно, при длительном хранении легко прогоркают. Также для некоторых животных жиров, например, свиного, говяжьего, имеющих сравнительно высокий молекулярный вес, характерно содержание в достаточно больших количествах ненасыщенных жирных кислот. Ненасыщенность в молекуле жирных кислот может привести к окислительным процессам, в результате которых происходит распад молекул по месту двойных связей [3]. Поскольку животные жиры легко окисляются, они непригодны для приготовления кремов с окислителями: нитратом серебра, перекисью водорода и др. Также, являясь смесью сложных эфиров жирных кислот, животные жиры реагируют со щелочными веществами, солями тяжелых металлов, образуя металлические мыла. В результате чего кремы постепенно темнеют, становятся плотными и вязкими, а сами металлические мыла, как правило, ядовиты. В связи со всем вышесказанным, все животные жиры были заменены более стабильными основами для эмульсий.

Однако, в последнее время эмульсионные кремы начинают уступать твердым баттерам и разработка кремов на жировой основе становится актуальной.

Баттеры увлажняют и омолаживают кожу тела и лица. Они плавятся при температуре тела, впитываются и повышают скорость обменных процессов кожи и более устойчивы в процессе хранения. Также они отличаются от животных жиров более низким молекулярным весом, что связано с высоким содержанием глицеридов непредельных кислот.

Растительные масла значительно превосходят синтетические ингредиенты. Благодаря отсутствию консервантов, отдушек, красителей, риск аллергических реакций при их применении минимален, хотя нужно учитывать возможность индивидуальной непереносимости. А главное, по своему составу растительные масла близки к кожному жиру человека, что обуславливает их хорошую впитываемость и максимальное усвоение полезных веществ.

В современных косметических препаратах липиды, играющие роль активных компонентов, вмешиваются в физиологические процессы, протекающие в коже. Многие процессы, связанные с дисбалансом липидного состава эпидермиса и приводящие к сухости или шелушению кожи, поддаются коррекции с помощью косметических средств.

Триглицериды – основная составляющая жиров, они поступают в кожу с косметическими средствам и являются источниками жирных кислот, как насыщенных, так и ненасыщенных.

Чаще всего кожа испытывает дефицит в так называемых незаменимых жирных кислотах – линолевой, α-линоленовой и γ-линоленовой. Комплекс линолевой, α-линоленовой и арахидоновой кислоты, называется витамином F. При дефиците витамина F в организме, прежде всего, страдает кожа – она краснеет, шелушится, становится сухой и раздраженной. Объясняется это тем, что данные жирные кислоты, являются незаменимым строительным элементом для липидных пластов рогового слоя. Из них строятся длинные полиненасыщенные цепи жирных кислот, которые сшивают липидные бислои в многослойные пласты. При отсутствии незаменимых жирных кислот липидные пласты расслаиваются и начинают перемещаться относительно друг друга, образуя «бреши» в защитном слое [1]. Исходя из вышесказанного, следует, что свойства масел и жиров, используемых для составления рецептур косметических средств, зависит от жирнокислотного состава триглицеридов, входящих в данный жир или масло.

Таким образом, создание композиций косметических средств, в частности жирных кремов, на основе растительных масел, содержащих незаменимые жирные кислоты в сбалансированном соотношении, могли бы восполнять дефицит липидов эпидермиса и избавить кожу от патологий, в частности сухости [1].

Целью настоящего исследования является сравнение жировых и эмульсионных основ, что послужит предпосылкой разработки крема на жировой основе с добавлением эфирных масел. В таблице представлены результаты аналитического обзора по характеристике кремов на жировой и эмульсионной основе.

Таблица

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРЕМОВ НА ЖИРОВОЙ И ЭМУЛЬСИОННОЙ ОСНОВЕ

Показатель	Крем на жировой основе	Крем на эмульсионной основе
Косметический эффект	++	++
Впитываемость кожей	+	+++
«Легкость» нанесения	++	+++
Защитная функция	+++	-
Расход	+	+++

Примечание: «+» – слабо выражено, «++» – умеренно выражено, «+++» – сильно выражено.

Варьируя природой и количеством гидрофобных компонентов, можно обеспечить различные комбинации основ и задавать необходимый уровень воздействия косметического крема согласно его назначению. Также при разработке рецептуры жировых кремов учитываются такие свойства сырья, как вязкость, температура плавления и липкость гидрофобных компонентов. Данные признаки определяют не только органолептические и потребительские свойства крема, но и обеспечивают косметическую эффективность препарата.

Выводы

Дана сравнительная характеристика кремов на жировой и эмульсионной основах. Выявлено, что жировые крема за счет сильно выраженной защитной функции подходят для использования в условиях холодного климата, они достаточно легко наносятся и имеют маленький расход по сравнению с кремами на эмульсионной основе. Также представлены подходы к планируемой разработке питательного косметического крема на жировой основе для сухой кожи с добавлением эфирных масел. Выявлены основные свойства сырья, которые будут учитываться в подборе рецептуры заявленного крема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марголина А. А., Эрнандес Е. И. Новая косметология. Косметические средства: ингредиенты, рецептуры, применение. – М.: Издательский дом «Косметика и медицина», 2015: 544 с.

2. ГОСТ 31460-2012 Кремы косметические. Общие технические условия. – Москва, 2012: 5 с.

3. Башура А.Г., Тихонов А.И., Россихин В.В. Технология косметических средств. – Украина, НФаУ, 2016: 576 с.

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php/. [Дата обращения – 21.01.2020]

SUMMARY

RELEVANCE OF DEVELOPMENT OF FAT-BASED CREAM WITH ADDITION OF ESSENTIAL OILS

Goncharova V.M., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Approaches to the planned development of a fat-based nutritional cosmetic cream for dry skin with the addition of essential oils are presented, a comparative characteristic of emulsion and fat bases is given.

Keywords*: cosmetic cream, fat base, essential oils, dry skin, emulsion base.*

REFERENCES

1. Margolina A. A., Jernandes E. I. Novaja kosmetologija. Kosmeticheskie sredstva: ingredienty, receptury, primenenie. – M.: Izdatel'skij dom «Kosmetika i medicina», 2015: 544 s. (in Russian).

2. GOST 31460-2012 Kremy kosmeticheskie. Obshhie tehnicheskie uslovija. – Moskva, 2012: 5 s. (in Russian).

3. Bashura A.G., Tihonov A.I., Rossihin V.V. Tehnologija kosmeticheskih sredstv. – Ukraina, NFaU, 2016: 576 s. (in Russian).

4. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.4.1.0008.15 «Mazi». Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php/. [Data obrashhenija – 21.01.2020] (in Russian).

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ НОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ БИОАДГЕЗИВНЫХ СИСТЕМ ГАСТРОРЕТЕНТИВНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ХИМИЧЕСКИ КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ СОПОЛИМЕРОВ EUDRAGIT®

Гордеева Д.С., студ. 5 курса

Руководители: **Мустафин Р.И.**, канд. фарм. наук, доц., **Ситенкова А.В.**, канд. фарм. наук

Казанский государственный медицинский университет,

420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Российская Федерация

E-mail: 471red@gmail.com

Разработаны носители для гастроретентивной биоадгезивной доставки лекарственных веществ (ЛВ) с применением интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК). Изучены их физико-химические и фармацевтические свойства. Дана сравнительная характеристика матриц на основе полученных ИПЭК.

Ключевые слова: *внутрижелудочная доставка лекарственных веществ, гастроретентивная биоадгезивная доставка, интерполиэлектролитные комплексы, эудрагиты.*

Сегодня на рынке товаров медицинского назначения большую часть занимают пероральные дозированные лекарственные формы (ЛФ). Их производство требует использования ряда вспомогательных веществ (разрыхлители, наполнители, ароматизаторы и др.), что увеличивает затраты на медикаментозную терапию и риск возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Это, в свою очередь, вызывает необходимость разработки внутрижелудочных пролонгированных ЛФ, которые способны удерживаться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и повышают эффективность лекарственных веществ (ЛВ) [1]. С целью увеличения биодоступности ЛВ, всасывание которых осуществляется в желудке и проксимальной области тонкого кишечника, разрабатываются гастроретентивные биоадгезивные системы доставки. Механизм их действия связан со способностью ЛФ прилипать в кислой среде к слизистой желудка, набухать и высвобождать ЛВ длительное время [1]. Ранее, нами было показано, что адгезивными свойствами обладают некоторые интерполиэлектролитные комплексы (ИПЭК), которые являются результатом взаимодействия противоположно заряженных эудрагитов. Доказано, что возможность регулирования структурных фрагментов ИПЭК позволяет создавать системы с заданными свойствами [2].

Экспериментальная часть

Объектами исследования явились ИПЭК на основе сополимеров торговой марки Eudragit® EPO, L100 и L100-55. Синтез ИПЭК осуществляли путем смешения раствора сополимера Eudragit® EPO с раствором противоположно заряженного сополимера Eudragit® L100 или L100-55 в молярном соотношении при определенных значениях pH [2]. После выпадения осадков поликомплексов из растворов их промывали деионизированной водой и высушивали в вакуум-сушильном шкафу при 40°C. В результате синтеза было получено 4 поликомплекса, различающихся составом – ИПЭК 1, ИПЭК 2, ИПЭК 3, ИПЭК 4. Изучение набухающей способности носителей на основе ИПЭК проводилось в среде, имитирующий желудок. Матрицы помещали в 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты с pH=1,2, и проводили мониторинг изменения их массы через каждые 30 минут в течение 6 часов. На рисунке 1 представлена сравнительная характеристика профилей набухаемости ИПЭК. Матрицы на основе ИПЭК 1 и 4 относятся к деградируемым, а матрицы на основе ИПЭК 2 и 3 характеризуются высокими значениями набухающей способности в кислой среде.

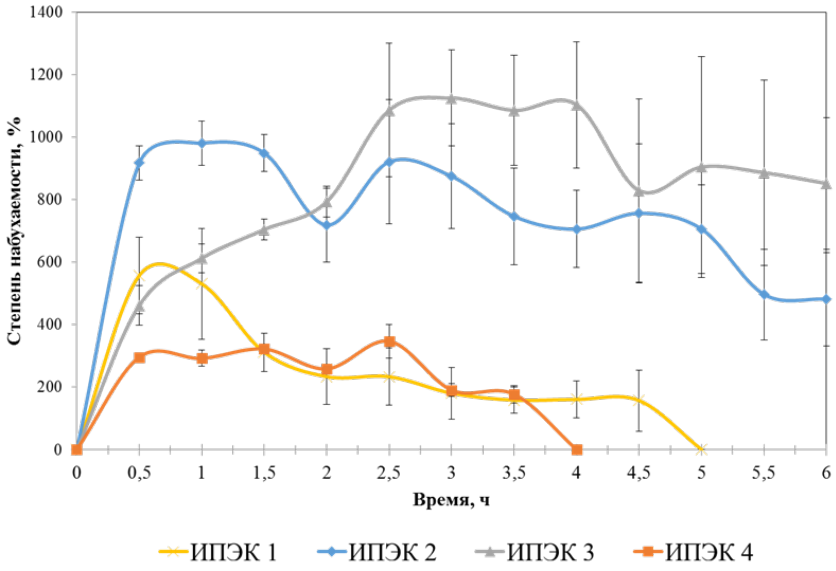


Рис. 1. Профили набухаемости матриц на основе ИПЭК в среде, имитирующей желудок

Исследование высвобождения ЛВ из матриц на основе ИПЭК производилось на приборе DFZ II (Erweka, Германия) по методу «Проточная ячейка» в среде, имитирующей желудок (0,1 М HC1, pH=1,2) при скорости потока 4 мл/мин в закрытом цикле в течение 6 часов. В качестве модельного ЛВ был выбран метронидазол (МЗ). Для определения высвобождения МЗ прессовали таблетки массой 150 мг, содержащие смесь ИПЭК и ЛВ, диаметром 8 мм на таблеточном прессе (Perkin Elmer, США). Оценка количества высвободившегося МЗ проводилась на УФ-спектрофотометре Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 274 нм. На рисунке 2 представлены профили высвобождения ЛВ из матриц на основе ИПЭК. Как видно, матрицы на основе ИПЭК, обладают различающимися транспортными свойствами и обеспечивают характерные профили высвобождения МЗ.

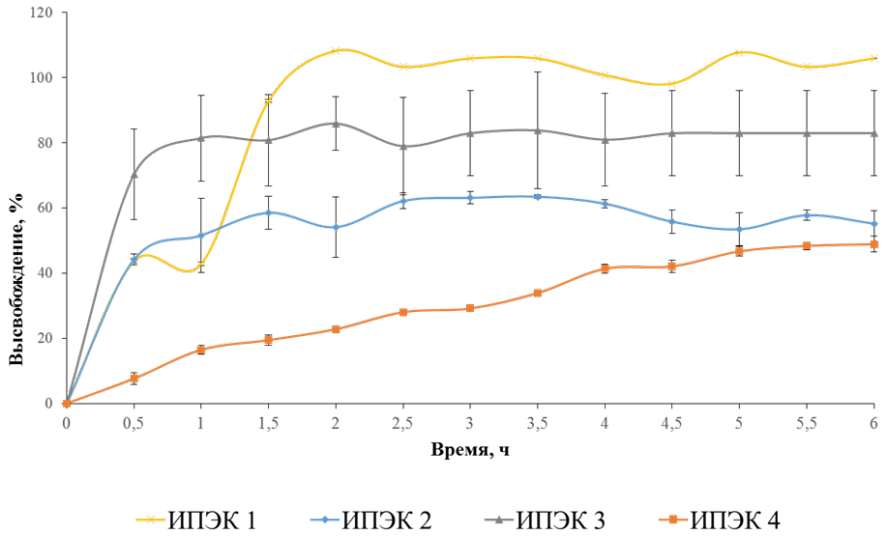


Рис. 2. Профили высвобождения метронидазола из матриц на основе ИПЭК в среде, имитирующей желудок

Способность ИПЭК к адгезии изучалась на анализаторе текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems, Англия), в качестве субстрата использовали компакты муцина и фрагменты слизистой желудка свиньи. В качестве положительного контроля был выбран Carbopol® 2020, а в качестве отрицательного – полиэтиленгликоль (ПЭГ) 4000. В ходе проведенных исследований особое внимание привлекли ИПЭК 2 и 3. На рисунке 3 представлены результаты адгезии на компактах муцина. Как видно, работа адгезии ИПЭК 2 выше, чем у ПЭГ, но ниже, чем у Carbopol® 2020. ИПЭК 3 показывает результаты адгезии близкие к показателям отрицательного контроля.

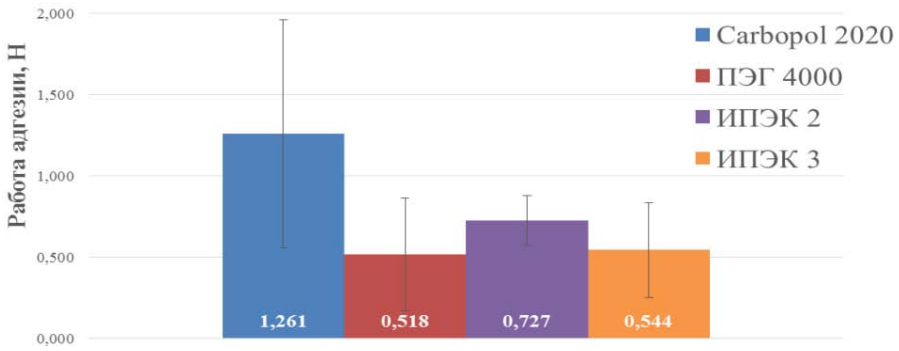


Рис. 3. Сравнительная характеристика работы адгезии ИПЭК на компактах муцина

На рисунке 4 приведены результаты исследования мукоадгезии на фрагментах слизистой желудка свиньи. Показатели адгезионной способности на слизистой значительно отличаются. Однако, работа адгезии ИПЭК 2 несколько выше, чем у ПЭГ.

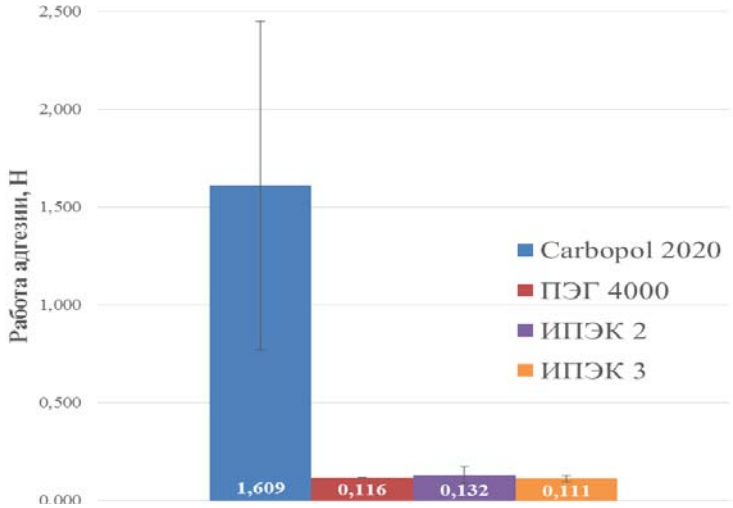


Рис. 4. Сравнительная характеристика работы адгезии ИПЭК на слизистой желудка свиньи

Вывод

Матрицы на основе ИПЭК 2 являются перспективными носителями с целью их дальнейшего изучения для оценки возможности применения их в гастроретентивных биоадгезивных системах доставки и повышения терапевтического эффекта включённых ЛВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pund A.U., Shandge R.S., Pote A.K. Current approaches on gastroretentive drug delivery systems. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2020; 10 (1): 139-146. DOI: 10.22270/jddt.v10i1.3803.

2. Moustafine R.I., Bukhovets A.V., Sitenkov A.Y., Kemenova V.A., Rombaut P., Van den Mooter G. Eudragit® E PO as a complementary material for designing oral drug delivery systems with controlled release properties: comparative evaluation of new interpolyelectrolyte complexes with countercharged Eudragit® L100 copolymers. Molecular Pharmaceutics. 2013; 10(7): 2630–2641. DOI: 10.1021/mp4000635.

SUMMARY

DEVELOPMENT AND RESEARCH OF CARRIERS FOR GASTRORETENTIVE BIOADHESIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS USING CHEMICALLY COMPLETE EUDRAGIT® COPOLYMERS

Gordeeva D.S., 5th year student
Kazan State Medical University;
49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russian Federation

Carriers have been developed for gastroreactive bioadhesive drug delivery systems using interpolyelectrolyte complexes (IPEC). Their physicochemical and pharmaceutical properties were studied. A comparative characteristic of the matrices obtained different IPEC was given.

Keywords: *intragastric drug delivery, gastroretentive bioadhesive drug delivery, interpolyelectrolyte complexes, Eudragits.*

REFERENCES

1. Pund A.U., Shandge R.S., Pote A.K. Current approaches on gastroretentive drug delivery systems. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2020; 10 (1): 139-146. DOI: 10.22270/jddt.v10i1.3803.

2. Moustafine R.I., Bukhovets A.V., Sitenkov A.Y., Kemenova V.A., Rombaut P., Van den Mooter G. Eudragit® E PO as a complementary material for designing oral drug delivery systems with controlled release properties: comparative evaluation of new interpolyelectrolyte complexes with countercharged Eudragit® L100 copolymers. Molecular Pharmaceutics. 2013; 10 (7): 2630–2641. DOI: 10.1021/mp4000635.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ ЭКСТРАГЕНТА НА СОСТАВ БАВ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ХВОИ ЕЛИ

Данилова К.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Новикова Е.К.**
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** konsta-kseniya@yandex.ru

Изучено влияние природы экстрагента на состав биологически активных веществ (БАВ) на различные извлечения хвои ели.

Ключевые слова: *качественные реакции; хвоя ели.*

Еловые иглы (хвоя) имеют сложный состав. В них содержится множество аминокислоты, в том числе, незаменимые, витамины, эфирные масла и смолы, различные минеральные вещества (кобальт, железо, марганец).

Для проведения качественных реакций были получены три вида извлечения: водное, водно-спиртовое и из хлористого метилена.

Для получения водной вытяжки, 5 г сухого сырья залили 50 мл воды и нагревали с обратным холодильником в течении 1 ч. Полученное извлечение отфильтровывали через бумажный фильтр. Экстракцию проводили дважды новыми порциями растворителя. Извлечение – бесцветное.

Водно-спиртовой экстракт получали аналогично. В качестве экстрагента использовался 70% спирт. Извлечение имеет темно-зеленый цвет.

Вытяжку из хлористого метилена получали методом циркуляционной экстракции на аппарате «Сокслет». Извлечение – желтого цвета.

1. Качественные реакции на полисахариды:

В мерный цилиндр вместимостью 25 мл помещали 10 мл 96% спирта и постепенно прибавляли 2 мл извлечения. **Результат:** появление аморфного осадка.

2. Реакции на аминокислоты:

При нагревании извлечения изучаемого сырья добавляли 0,2% спиртовой раствор нингидрина. **Результат:** появление фиолетово-сиреневого окрашивания.

3. Реакции на дубильные вещества:

1) К 2 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли несколько капель 1% раствора желатина. **Результат:** появление мути, исчезающей при избытке желатина.

2) К 2 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли 4 капли раствора железоаммонийных квасцов. **Результат:** появление черно-зеленого окрашивания.

4. Реакции на органические кислоты:

1) К 1 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли 2 мл 10% раствора гидроксида калия. **Результат:** усиление интенсивности окраски.

2) К 1 мл извлечения изучаемого сырья прибавляли 1 мл 10% ацетата свинца. **Результат:** желтый осадок.

5. Реакции на сапонины:

1) В пробирку помещали 3 мл извлечения и энергично встряхивали в течении нескольких минут. **Результат:** образование устойчивой пены, не исчезающей в течении часа.

2) К 1 мл извлечения изучаемого сырья добавили 4 капли 10% раствора ацетата свинца. **Результат:** появление мути и желто-бурого осадка.

6. Реакции на флавоноиды:

К 1 мл извлечения изучаемого сырья прибавили 2 капли 10% раствора хлорида железа (III). **Результат:** темно-зеленое окрашивание.

7. Реакции на кумарины:

К 5 мл извлечения изучаемого сырья прибавили 5 капель 10% раствора гидроксида калия и нагрели в течение 5 мин на водяной бане. **Результат:** желтое окрашивание.

Затем к окрашенному раствору прибавили 10 мл воды очищенной и 10 капель 10% хлороводородной кислоты. **Результат:** обесцвечивание раствора и появление мути.

8. Реакции на витамины:

К 2 каплям раствора Люголя добавили 10 капель извлечения изучаемого сырья. **Результат:** обесцвечивание раствора.

Результаты качественных реакций на БАВ представлены в таблице.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ

Реакции	Эффект реакции	Водное извлечение	Водно-спиртовое	из Хлористого метилена
Реакции на полисахариды				
Осаждение 96% спиртом	Хлопьевидный осадок полисахаридов	+	+	-
Реакции на аминокислоты				
С 0,2% спиртовым раствором нингидрина	Фиолетово-сиреневое окрашивание	+	+	-
Реакции на дубильные вещества				
С 1% раствором желатина	Белый осадок, муть	+	+	+
С 1% раствором железоаммонийных квасцов	Черно-зеленое окрашивание	+	+	+ (обесцвечивание)
Реакции на органические кислоты				
Со щелочью	Усиление интенсивности окраски	+	+	+
С 10% раствором ацетата свинца	Желтый осадок	+	+	-
Реакции на сапонины				
Проба пенообразования	Устойчивая пена	+	-	-
Осаждение 10% раствором ацетата свинца	Осадок желто-бурого цвета	+	+	-
Реакции на флавоноиды				
С 10% раствором хлорида железа (III)	Темно-зеленое окрашивание	+	+	+

Реакции	Эффект реакции	Водное извлечение	Водно-спиртовое	из Хлористого метилена
Реакции на кумарины				
Лактонная проба	Сначала желтое окрашивание; затем обесцвечивание раствора	+ (красный)	+ (желтый)	+ (бесцветный)
Реакции на витамины				
Йодная проба	Обесцвечивание раствора	+	+	-

Вывод

В результате проведенных качественных реакций было установлено, что в водном и водно-спиртовом извлечении находятся все БАВы, а в излечении из хлористого метилена отсутствуют полисахариды, аминокислоты, витамины и некоторые органические кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС. 1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Ель. PharmSpravka. Доступно на: http://www.pharmspravka.ru/entsiklopediya-lekarstvennyih-rasteniy/lekarstvennyie-rasteniya-e/el.html [Дата обращения 02.02.2020]

3. Burescu, L. Anatomical, morphological, and cytological comparative study of leaves and cotyledons from forestry species / L. Berescu, D.M. Cachita, C. Craciun // Annals of R.S.C.B. – Vol. XIX. – 2015.

SUMMARY

STUDYING THE INFLUENCE OF THE NATURE OF THE EXTRACTOR ON THE COMPOSITION OF THE BASIS OF EXTRACTION OF FIRST NEEDLES

Danilova K.V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The effect of the nature of the extractant on the composition of biologically active substances (BAS) on various extracts of spruce needles was studied.

Keywords: *qualitative reactions; needles ate.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 2. OFS. 1.5.1.0001.15 «Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e». [Jelektronnoe izdanie]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russia)

2. El'. PharmSpravka. Available at: http://www.pharmspravka.ru/entsiklopediya-lekarstvennyih-rasteniy/lekarstvennyie-rasteniya-e/el.html [Accessed 02 February, 2020] (in Russia)

3. Burescu, L. Anatomical, morphological, and cytological comparative study of leaves and cotyledons from forestry species / L. Berescu, D.M. Cachita, C. Craciun // Annals of R.S.C.B. – Vol. XIX. – 2015.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» (ОБЗОР)

Доломанжи И., маг. 2 года обучения, Коцур Ю.М., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Флисюк Е.В.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** uliya.kocur@spcpu.ru

Решающее значение для разработки и анализа лекарственных средств (ЛС) в твердых дозированных формах имеет испытание «Растворение», при помощи которого, можно осуществлять выбор оптимальной лекарственной формы (ЛФ), оценивать стабильность лекарственного препарата (ЛП), определять скорость высвобождения фармацевтической субстанции из ЛП и использование с целью оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС (процедура «биовейвер»).

***Ключевые слова**: тест «Растворение», валидация, линейность, специфичность, воспроизводимость, контроль качества лекарственных средств.*

Испытание «Растворение» предназначено для определения количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, за определенный промежуток времени должно высвобождаться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы. Также испытание «Растворение» проводится при контроле качества лекарственной формы для подтверждения постоянства ее свойств и надлежащих условий производственного процесса [1, 2].

Процедура растворения имеет несколько аспектов. Эти аспекты включают среду растворения, аппарат, дизайн исследования (включая критерии приемлемости) и метод анализа. Тест «растворение» проводится с использованием аппаратов, рекомендованных ГФ РФ XIV изд., которые соответствуют спецификациям, изложенным в фармакопейной статье. Выбор аппарата для проведения испытаний на растворение, зависит, главным образом, от ЛФ. Также аппарат должен соответствовать геометрическим и техническим параметрам, предусмотренным настоящей общей фармакопейной статьей. Используются: аппарат 1 – «Вращающаяся корзинка», аппарат 2 – «Лопастная мешалка», аппарат 3 – «Проточная ячейка» [2,3].

Тест «Растворение» проводится в несколько этапов: подготовка среды растворения, подготовка проб и количественное определение ЛВ в пробе. Для этого ЛФ помещают в известный объем среды растворения и по мере растворения полученный раствор отбирают по времени и проводят определение количества вещества, перешедшего в среду растворения (часто с помощью ВЭЖХ или спектрофотометрии).

В соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд. методики количественного определения лекарственных средств для теста «Растворение», как и любой аналитический метод, должны быть подвергнуты процедуре валидации. Валидация представляет собой действие, доказывающее в соответствии с принципами GMP, что любая процедура, процесс, оборудование, материал, деятельность или система фактически приводят к ожидаемым результатам.

Цель аналитической процедуры должна быть четко понята, поскольку она будет определять характеристики валидации, которые необходимо оценить. Основные валидационные характеристики теста являются [3,4,5]:

1. Специфичность – это способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии сопутствующих компонентов.

Специфичность методики устанавливают путем проведения теста «Растворение» для исследуемого ЛС и смеси плацебо-компонентов или ЛФ-плацебо. Чтобы оценить специфичность процедуры растворения, необходимо продемонстрировать, что на результаты не влияют компоненты плацебо, другие активные лекарственные средства или разлагающие вещества в лекарственном продукте, а также среда растворения. Для продуктов может быть целесообразной оценка потенциальных помех в нескольких точках отбора проб.

2. Линейность методики – это наличие линейной зависимости аналитического сигнала от концентрации или количества определяемого вещества в анализируемой пробе в пределах аналитической области методики. Для определения линейности необходимо провести количественное определение вещества по всему диапазону концентраций (не менее 5 концентраций).

Линейность и диапазон устанавливаются путем приготовления растворов лекарственного средства в среде растворения, при этом диапазон концентраций должен покрывать минимальную и максимальную ожидаемую концентрацию высвободившегося ЛВ. Линейность обычно рассчитывается и сообщается методом линейной регрессии, методом наименьших квадратов кривой, сформированной минимум из пяти точек. Как правило, квадрат коэффициента корреляции демонстрирует линейность. При испытаниях на растворимость линейность определяется в диапазоне ± 20% от диапазона испытаний на растворение.

3. Правильность – это степень близости между известным истинным значением или справочной величиной и значением, полученным по данной методике. Характеризуется величиной относительной погрешности.

Для определения правильности методики проводят тест «Растворение» для смеси плацебо-компонентов или ЛФ-плацебо с прибавлением стандартного раствора. Рекомендуется проводить минимум девять

определений при минимальных трех концентрациях. Показатель правильности определяется путем расчета соотношения между теоретическим и практическим содержанием ЛВ в процентах, которая должна составлять от 95% до 105% для каждого испытания.

4. Прецизионность – это степень близости (степень дисперсии) между сериями измерений, полученных при параллельных измерениях однородного образца в установленных условиях. Характеризуется величиной относительного стандартного отклонения. Аспектами точности являются: повторяемость, промежуточная прецизионность и воспроизводимость.

Для целей валидации метода проведения теста «Растворение» точность измеряется по двум показателям: повторяемость и промежуточная точность. Повторяемость определяется путем повторных измерений стандартного раствора и/или раствора образца. Его можно измерить, рассчитав значение относительного стандартного отклонения (RSD,%) множественных инъекций ВЭЖХ или показания спектрофотометра для каждого стандартного раствора. Значение относительного стандартного отклонения (RSD,%) не должно превышать 2%.

Повторяемость также может быть определена для тех же образцов, которые использовались при определении правильности и линейности. Промежуточная точность оценивается для определения влияния случайных событий на точность аналитической процедуры. Эта оценка обычно дается при разработке лекарственного препарата.

ВЫВОД

Разработка и валидация теста «Растворение» является важным аспектом при разработке ЛП. Тест «Растворение» позволяет не только оценить биодоступность ЛВ in-vitro, но также оценить влияние различных компонентов ЛФ на скорость и кинетику высвобождения. Кроме того, тест «Растворение» является инструментом сравнения при разработке воспроизведенных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beyssac E., Lavigne J. Dissolution study of active pharmaceutical ingredients using the flow through apparatus USP 4. Dissolution Technologies; 2005; Т. 12; №. 2: 23-25.

2. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». [Электронное издание]. Режим доступа на: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

3. Vaghela B. et al. Development and validation of dissolution procedures. Journal of applied pharmaceutical science; 2011; Т. 1; №. 03: 50-56.

4. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». [Электронное издание]. Режим доступа на: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

5. Шохин И. Е., Раменская Г. В., Давыдова К. С. Современные подходы к валидации методик испытания «Растворение». Химико-фармацевтический журнал; 2011;Т. 45; №. 3: 41-44.

SUMMARY

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE DISSOLUTION TEST (OVERVIEW)

Dolomanji I., 2th year graduate student, Kotsur J.M., 2th year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Crucial for the development and analysis of solid dosage forms of pharmaceuticals is the dissolution test, which can be used to select an optimal dosage form, assess the stability of the drug, determine the rate of release of the pharmaceutical substance and use to assess the interchangeability of reproduced dosage forms (bioweaver procedure).

Keywords: *dissolution test, validation, linearity, specificity, reproducibility, quality control of medicines.*

REFERENCES

1. Beyssac E., Lavigne J. Dissolution study of active pharmaceutical ingredients using the flow through apparatus USP 4. Dissolution Technologies; 2005; Т. 12; №. 2: 23-25.

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 2. GPA.1.4.2.0014.15 “dissolution test for solid dosage forms” [Electronic edition]. Access mode at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

3. Vaghela B. et al. Development and validation of dissolution procedures. Journal of applied pharmaceutical science; 2011; T. 1; №. 03: 50-56.

4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 1. GPA.1.1.0012.15 “Validation of analytic methods” [Electronic edition]. Access mode at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

5. Shokchin I.E., Ramenskaya G.V., Davidova K.S. Sovremennije podhodi k validatsii metodik ispitanija “Rastvorenije”. Himiko-farmatsevticheskij zhurnal; 2011; №. 3: 41-44.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА БАЛЬЗАМА-ОПОЛАСКИВАТЕЛЯ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ

Евстигнеева К.С., магистрант 2 года обучения, Кармышова О.В., студ. 3 курса
Руководитель: **Буракова М.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* kseniya.evstigneeva@spcpu.ru

Разработан модельный состав бальзама-ополаскивателя с добавлением растительных экстрактов.

***Ключевые слова**: перколяция, мацерация, бальзам-ополаскиватель.*

Средства гигиены полости рта – парфюмерно-косметическая продукция гигиенического и/или профилактического действия, предназначенная для непосредственного нанесения на зубы, десны и слизистую оболочку полости рта с единственной и/или главной целью их очищения, ароматизации, изменения их внешнего вида, их защиты, поддержания в хорошем состоянии [1].

Особую группу парфюмерно- косметических средств занимают бальзамы-ополаскиватели для полости рта. Ополаскиватель для полости является частью комплексных мероприятий гигиены зубов и десен. Его применение усиливает действие зубной пасты и обеспечивает лучшую защиту от внешних факторов в течение суток[2].

Помимо гигиенических свойств бальзам-ополаскиватель оказывает широкий спектр терапевтического действия за счёт включенных в его состав биологически активные веществ (БАВ). Основные действия средств растительного происхождения, применяемых в стоматологии – антибактериальное, противовоспалительное, вяжущее.

Экспериментальная часть

Цель настоящих исследований : разработка модельного состава бальзама- ополаскивателя для полости рта с добавлением сухих растительных экстрактов.

Объектом исследования явилось следующее лекарственное растительное сырье:

1. Бадана толстолистного корневище «ООО Компания ХОРСТ» (г. Барнаул), партия 04.2019;

2. Герани луговой трава ООО «Компания ХОРСТ» (г. Барнаул), партия 01.2019.

Герани луговой трава (Geranii pratensis herba) содержит флавоноиды, углеводы, сапонины, алкалоиды, витамины С и К, каротин, дубильные вещества, антоцианы, минеральные вещества: железо, марганец, никель, цинк и др. Противовоспалительная активность водного-спиртового экстракта из надземной части герани луговой была подтверждена фармакологическими исследованиями [3].

Бадана толстолистного корневища (Bergeniae crassifoliae Rhizomata) содержит более 20% дубильных веществ, флаваноиды, кумарины, каротиноиды, витамины А и Е, арбутин. ЛРС является природным антисептиком, обладает противовоспалительным, кровоостанавливающим свойствами [4].

Экстракт герани луговой травы получали методом перколяции : соотношение сырье:экстрагент – 1:10, время настаивания – 3 часа, скорость экстракции – 8 мл/мин [5]. Выход флавоноидов составил 69± 0,9 % от содержания в исходном сырье, дубильных веществ – 57± 0,7% .

Экстракт бадана толстолистного корневища получали методом трехкратной мацерации в горячей воде при перемешивании (скорость вращения мешалки – 400 об/мин). Соотношение сырье экстрагент для пер-

вой экстракции 1:10, второй 1:5, третьей 1:5. Время первой экстракции 1 час, второй 30 мин., третьей 15 мин [5]. Выход дубильных веществ составил 71± 0,7 % от содержания в исходном сырье.

Профилактический эффект косметического средства определяется комплексным действием биологически активных и вспомогательных веществ .

В основу бальзамов-ополаскивателей входят функциональные добавки (увлажнители, ПАВ, консерванты, ароматизаторы, красители, корректоры вкуса и т.д.). Их надлежащее сочетание позволяет ополаскивателю приобрести оптимальную структуру и соответствующие потребительские свойства.

На основании проведенных исследований нами был разработан модельный состав бальзама-ополаскивателя не содержащий в своем составе спирта. В состав бальзама-ополаскивателя входили следующие компоненты:

сухие экстракты бадана толстолистного корневища и герани луговой травы – активные компоненты;
ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло – структурообразователь;
сорбитол – влагоудерживающее вещество;
ксантановая камедь – загуститель;
натрия сахаринат – вкусовая добавка;
натрий фтористый – противокариесная добавка;
Euxyl PE 9010 – «зеленый» консервант;
вода – среда растворения.

Выводы

Проведена экстракция герани луговой травы и бадана толстолистного корневища. Разработан модельный состав бальзама ополаскивателя для полости рта с полученными растительными экстрактами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции».[Электронное издание]. Режим доступа: WWW docs.cntd.ru/document/902303206 [Дата обращения – 13.05.2019]

2. Улитовский С.Б. Средства индивидуальной гигиены полости рта: порошки, пасты, гели зубные – Санкт-Петербург: Человек, 2002 : 296

3. Jae-Uoong Shim, Phil-Sun Oh, Kye-Taek Lim. Anti-inflammatory activity of ethanol extract from Geranium sibiricum Linne . J. Ethonopharmacol, 2009; 126 (1): 90 – 95

4. Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016:976

5. Евстигнеева К. С., Буракова М.А. Выбор лекарственного растительного сырья для разработки стоматологического средства. IV Гаммермановские чтения: сборник научных трудов 30-31 января 2019. Москва: РУСАЙНС, 2018 : 110-112 .

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF THE MOUTHWASH WITH HERBAL EXTRACTS

Evstigneeva K.S., Master of the 2 year of education
Karmyshova O.V., 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The composition of the balm-rinse with the addition of plant extracts has been developed.

Keywords: *percolation, maceration, balm-rinse aid.*

REFERENCES

1. Technical regulations of the Customs Union TR CU 009/2011 “On the safety of perfume and cosmetic products”.[Electronic edition]. Mode of access: WWW docs.cntd.ru/document/902303206 : [Accessed 13 May, 2019] (in Russian).

2. Ulitovsky S. B. means of individual oral hygiene: powders, pastes, dental gels-Saint Petersburg: Man, 2002: 296 (in Russian).

3. Jae-Uoong Shim, Phil-Sun Oh, Kye-Taek Lim. Anti-inflammatory activity of ethanol extract from Geranium sibiricum Linne . J. Ethonopharmacol, 2009; 126 (1): 90 – 95

4. Samylina I. A., Yakovlev G. P. Pharmacognosy. Moscow: GEOTAR-Media, 2016:976 (in Russian).

5. Evstigneeva K. S., Burakova M. A. Choice of medicinal plant raw materials for the development of dental products. IV Hammermann readings: collection of scientific papers January 30-31, 2019. Moscow: RUSYNS, 2018 : 110-112 (in Russian).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СИРОПА С *BERBERIS ILIENSIS* M.POP

Ерғали Ә.Қ., магистрант 2 курса, Абдыкеримова С.Б., докторант 3 курса
Руководители: **Сакипова З.Б.,** д.фарм.н., профессор
Ибрагимова Л.Н., к.фарм.н., доцент
НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»,
050012, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан

E-mail: assem.yergali@gmail.com

Проведена фармацевтическая разработка рационального состава и оптимальной технологии сиропа из плодов барбариса илийского (*Berberis iliensis* M.Pop), технология успешно прошла валидацию, разработаны методики для контроля качества сырья, полупродуктов на разных стадиях технологического процесса и готового продукта. Полученный продукт имеет патентную защиту (заявка №2019/0026.2 от 14.01.2019 г.).

Ключевые слова: *фармацевтическая разработка, сироп, плоды барбариса.*

Одной из приоритетных задач фармацевтической промышленности Казахстана является создание и внедрение отечественных эффективных, конкурентоспособных фармацевтических продуктов из собственного сырья, в том числе растительного происхождения [1].

На территории Республики Казахстан произрастает 8 видов барбариса [2], *Berberis iliensis* M.Pop является эндемиком Илийской долины и близлежащих предгорий Джунгарского Алатау, Заилийского Алатау и хребта Кетмень и представляет большой интерес в качестве сырья для создания фитопрепаратов на его основе [3].

Экспериментальная часть

Объектом исследования является фитосубстанция, полученная из плодов *Berberis iliensis* M.Pop, которые собраны на территории Алматинской области [4]. В качестве основы лекарственной формы исследованы следующие вспомогательные вещества: вода очищенная, пектин, глицерин, раствор сорбитола 70%, сорбит, кислота лимонная, калия сорбат, натрия сахарин, камедь ксантановая, а также их комбинации. Получено более 20 моделей, из них по фармако-технологическим и органолептическим показателям выбраны 6 составов.

Учитывая, что потребление разрабатываемого фармацевтического продукта предполагает его прием различными группами людей, в том числе в педиатрии и геронтологии, а также пациентами, имеющие в анамнезе сахарный диабет, разработан следующий рациональный состав: вода очищенная, раствор сорбитола 70%, кислота лимонная, калия сорбат. Технология приготовления состоит из следующих стадий: подготовка сырья и материалов, приготовление концентрата, приготовлениее основы для сиропа, получение сиропа, фильтрация, розлив во флаконы.

Приготовление основы сиропа включает растворение калия сорбата, лимонной кислоты в растворе сорбитола 70% и в регламентированном количестве воды очищенной при непрерывном перемешивании в течении 35-40 мин. В готовую основу для сиропа вводят фитосубстанции из плодов и/или цветков барбариса илийского (*Berberis iliensis* M.Pop), гомогенизируют, фильтруют, разливают во флаконы из оранжевого стекла класса I и упаковывают в упаковки. Представленный состав имеет патентную защиту в Республике Казахстан (заявка №2019/0026.2 от 14.01.2019 г.).

Технологический процесс успешно прошел валидацию на трех лабораторных сериях. Для его проведения разработаны и валидированы методики для контроля качества исходного сырья, полупродуктов, образующихся в процессе приготовления и готового продукта.

Выводы

Таким образом, разработан рациональный состав и оптимальная технология получения сиропа из плодов *Berberis iliensis* M.Pop фармакопейного качества. Инновационный фармацевтический продукт расширит арсенал витаминных средств с высоким содержанием БАВ, позволит решить импортозамещение его аналогов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухитдинов, Н.М. Сравнительная характеристика внутренней структуры вегетативных органов двух видов рода Berberistarr. EtGray. в разных экологических условиях Алматинской области / Мухитдинов Н.М., Аметов А.А., Абидкулова К.Т., Ахметова А.Б., Курбатова Н.В. // Вестник КазНУ. – 2011. – №4 (50). – С. 10-15.

2. Pozharskiy A.S., Chekalin S.V. Molecular study of Berberis iliensis M. Pop. and Berberis sphaerocarpa Kar. et Kir. wild populations in South-East Kazakhstan using ISSR markers. International Journal of Biology and Chemistry 8, №1, 15 (2015).

3. Флора Казахстана. Алма-Ата, 1961. т.4. С.548.

4. Абдыкеримова С.Б., Ерғали Ә.Қ., Султанбек Н., Ибрагимова Л.Н., Кожанова К.К., Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б. Разработка технологии получения лекарственного растительного сырья – «Барбариса илийского листья» Вестник КазНМУ. – 2019 – №2 – С. 351-353.

SUMMARY

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF SYRUP WITH BERBERIS ILIENSIS M.POP

Yergali A.K., 2nd year undergraduate, Abdykerimova S.B., 3rd year doctoral student
Asfendiyarov Kazakh national medical university;
94, Tole Bi St., Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan

The pharmaceutical development of the rational composition and optimal technology of the syrup from the fruits of *Berberis iliensis* M.Pop was carried out, the technology was successfully validated, methods were developed for controlling the quality of raw materials, intermediates at different stages of the technological process and the finished product. The resulting product has patent protection (request №2019/0026.2 dated on 14.01.2019).

Keywords: *pharmaceutical development, syrup, barberry fruits.*

REFERENCES

1. Мухитдинов, Н.М. Сравнительная характеристика внутренней структуры вегетативных органов двух видов рода Berberistarr. EtGray. в разных экологических условиях Алматинской области / Мухитдинов Н.М., Аметов А.А., Абидкулова К.Т., Ахметова А.Б., Курбатова Н.В. // Вестник КазНУ. – 2011. – №4 (50). – С. 10-15.

2. Pozharskiy A.S., Chekalin S.V. Molecular study of Berberis iliensis M. Pop. and Berberis sphaerocarpa Kar. et Kir. wild populations in South-East Kazakhstan using ISSR markers. International Journal of Biology and Chemistry 8, №1, 15 (2015).

3. Флора Казахстана. Алма-Ата, 1961. т.4. С.548.

4. Абдыкеримова С.Б., Ерғали Ә.Қ., Султанбек Н., Ибрагимова Л.Н., Кожанова К.К., Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б. Разработка технологии получения лекарственного растительного сырья – «Барбариса илийского листья» Вестник КазНМУ. – 2019 – №2 – С. 351-353.

ВЛИЯНИЕ УДЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА УСТОЙЧИВОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК «ОРТОФ -S»

Жалолиддинова М.Ш., соискатель
Руководитель: **Юнусова Х.М**., докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: samina1809@mail.ru

В статье представлены результаты изучения влияния удельного давления прессования на устойчивость комбинированных таблеток “Ортоф-S” на основе дикофенака натрия с омепразолом раздавливанию, истираемости, распадаемос-ти. Проведенные исследования позволили установить существенную зависимость качества исследуемых таблеток от приложенного давления прессования и выбрать оптимальные режимы таблетирования.

Ключевые слова: *таблетки, удельное давление, истираемость, раздавливание, распадаемость.*

На сегодняшний день в медицинском практике используется ряд препаратов, обладающих болеутоляющей активностью. Среди основных проблем фармации ведущими являются расширение ассортимента лекарственных препаратов и улучшение биофармацевтических свойств существующих. Обеспечение населения высокоэффективными, стойкими, малотоксичными лекарственными препаратами является основной целью современной фармацевтической индустрии. Согласно Постановлению Президента РУЗ №ПП 731 от 19.11.2007 г. «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период 2007-2011 года» предусмотрено проведение научных исследований по внедрению в практику новых, конкурентоспособных отечественных препаратов [1].

С биофармацевтической точки зрения этот факт требует поиска новых препаратов с высокой фармакологической активностью или усовершенствовать их технологии, но с низким риском развития побочных эффектов. При производстве таблеток в промышленных условиях при оптимальном составе компонентов определяющее влияние на процесс прессования и свойства полученных таблеток имеет удельное давление прессования [2,5].

Целью исследования было изучения влеяние удельного давления прессования на устойчивость рекомендуемых комбинированных таблеток на основе диклофенака натрия и омепразола к раздавливанию, истираемости, распадаемости.

Экспериментальная часть

Материалами данного исследования являлись рекомендуемые таблетки на основе диклофенак натрия и омепразола. Диклофенак натрия – лекарственное средство группы НПВС противовоспалительного действия. Омепразол – ингибитор протонных насос. Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Согласно органолептическому анализу, они вместе представляют собой кристаллические порошки белого или кремового цвета, мало растворимые в воде [5,6].

Анализ технологических характеристик биоактивных и вспомогательных веществ проводили на приборах фирмы «Erweka» (Германия) по методу приведенной в ГФ XI. В качестве вспомогательных веществ использовали сахарозу, кукурузный крахмал, КМЦ, лактозу М-80, лактозу М-200, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный, кальция стеарат и др. Изучение формы и размера частиц действующих и вспомогательных веществ проводили с помощью микроскопа МБИ-15 при увеличении в 200, 400 раз, что дает возможность охарактеризовать форму и поверхность частиц, а также средний линейный размер доминирующих фракций. Изучение структурно-механических, технологических свойств субстанции диклофенака натрия и омепразола показало, что получение таблетируемых лекарственных форм данных субстанции методом прямого прессования невозможно. Для обеспечения производства необходимой качественной готовой продукции требуется использование вспомогательных веществ и оптимального метода влажного гранулирования [3,4].

Поскольку целью разработки технологий комбинированных таблеток «Ортоф -S» является увеличение биологической доступности без токсических свойств. В качестве вспомогательных веществ использовали преимущественно местные сырьевые ресурсы, такие как сахароза, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, картофельный крахмал, кальция стеарат.

Как связующих веществ крахмальный клейстер.

Технология приготовления таблеток методом влажной грануляции заключается в следующем: измельченные и просеянные через сито (диаметр отверстий – 0,15 мм) диклофенак натрия, МКЦ, лактоза, повидон, смешивали до однородности затем увлажняли раствором 5% крахмального клейстера (связующий раствор). Влажную массу сушили при температуре 40-50°С до остаточной влажности 3,25%. Далее высушенную массу протирали через гранулятор с отверстиями 1 мм, опудривали смесью омепразола с картофельным крахмалом и стеарата кальция, массу таблетировали на таблеточной машине по 0,3 г диаметром 9 мм.

Для проведения экспериментов нами были получены таблетки по составу: Диклофенак натрия-0,05 г, омепразол-0,02 г, МКЦ-0,047 г, лактоза моногидрат-0,07 г, картофельный крахмал-0,1 г, кальция стеарат-0,003 г и повидон-0,01 г.

Влияния приложенного давления прессования на основные фармако-технологические показатели таблеток на основе диклофенак натрия и омепразол является очень важным показателем. Для характеристики этого фактора проводили дополнительные экспериментальные исследования на гидравлическом прессе. В ходе исследования прессовали таблетки при давлениях в диапазоне 50–350 МПа. Все спрессованные таблетки выталкивались с силой до 5 МПа. Полученные таблетки подвергали фармакотехнологическим испытаниям на устойчивость к раздавливанию, истираемости и распадаемости. Это позволило изучить влияние давления прессования на исследуемые показатели и соответственно качество таблеток.

В следующем этапе эксперимента были изучены такие физико-химические показатели, как распадаемость, отношение высоты к диаметру, прочность на излом и истираемость таблеток. Физико-механические показатели были изучены общепринятыми методами, приведенными в ГФ XI, приведенными в литературах методами и соответствующей НТД. Полученные данные из приведенних исследований показали прямо пропорциональную зависимость прочностных свойств таблеток от давления прессования. В результате исследования изменения качественных показателей таблеток «Ортоф-S» в зависимости от давления прессования отмечено, что с увеличением усилия прессования от 50 МПа до 350 МПа прямо пропорционально. С увеличением давления прессования увеличивается время распадаемости таблеток от 9 до 11 минут. Прочность на излом в этих условиях увеличивалась от 28 Н до 89 Н, а прочность на истирание возрастала от 97% до 100%. Удельное давление прессования составило 120-180 МПа.

Полученные таблетки изучали по следующим показателям: внешний вид, прочность на излом, время распадаемости, истираемость.

Результаты исследований приведены в таб. 1.

Таблица 1

ЗАВИСИМОСТЬ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК «ОРТОФ-S» ОТ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

№ п/п	Давление прессования, МПа	Прочность на излом, Н	Истираемость, %	Распадаемость, С
1	50	28	72	375
2	100	41	76	465
3	150	59	89	564
4	200	61	98	599
5	250	77	96	1200
6	300	80	100	1068
7	350	89	102	1209

Таким образом, на основании проведенных исследований определены оптимальные давления прессования для таблеток «Ортоф-S» по рекомендуемому составу. Оптимальным давлением прессования является 120-180 МПа. Установлена зависимость качества таблеток от условий прессования.

Выводы

1. На основании полученных результатов по изучению влияния давления прессования на качество таблеток «Ортоф-S» для дальнейших исследований рекомендовано использование давление прессования 120-180 МПа.

2. В результате эксперимента изменения качественных показателей таблеток «Ортоф-S» в зависимости от давления прессования отмечено, что с увеличением усилия прессования от 50 МПа до 350 МПа прямо пропорционально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года».

2. Абдижалилова З.Х., Юнусова Х.М. “Изучение технологических свойств таблеточной массы на основе Амброксола”. “ЮКМА” Вестник, Казахстан. – 2019. №3(87) С. 131-134.

3. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. – М.: Гоотар-Медиа, 2010. – 624 с.

4. Береговых В.В., Джалилов Х.К. и др. Теоритические основы технологии лекарственных средств. Учебное пособие. Ташкент 2011. – 244 с.

5. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Разработка технологии таблеток «Стигер-S» методом влажной грануляции // Фармацевтический журнал. Ташкент. – 2016. – №2. – С. 65-74.

6. Yunusova Kh.M., Jaloliddinova M.Sh. Studying pharmacotechnological aspects and stability of "Ortof-S" tablets // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – Vol. – 8. – Issue 1. – P. 277-288.

SUMMARY

EFFECTS OF SPECIFIC PRESSING PRESSURE ON THE STABILITY OF COMBINED «ORTOF-S» TABLETS

Jaloliddinova M.Sh., applicant
Tashkent pharmaceutical institute;
St.Aybek 45, Tashkent, 100015, Uzbekistan

The article presents the results of a study of the effect of specific pressure of compression on the stability of the combined tablets "Ortof-S" based on dicofenac sodium with omeprazole crush, abrasion, disintegration. The studies carried out made it possible to establish a significant dependence of the quality of the test tablets on the applied pressing pressure and to select the optimal tabletting modes.

***Keywords*:** *tablets, specific pressure, abrasion, crushing, disintegration.*

REFERENCES

1. Decree of the President of the Republic of Uzbekistan No. PP-731 dated November 19, 2007 "On the program for the modernization, technical and technological re-equipment of pharmaceutical enterprises for the period until 2011".

2. Abdizhalilova 3.Kh., Yunusova Kh.M. "The study of the technological properties of the tablet mass based on Ambroxol." "UKMA" Bulletin, Kazakhstan. – 2019. No. 3 (87) S.131-134.

3. Gavrilov A.S. Pharmaceutical technology. The manufacture of drugs. – M.: Gootar-Media, 2010. – 624 s.

4. Beregovykh VV, Dzhalilov Kh.K. and others. The theoretical basis of the technology of medicines. Tutorial. Tashkent 2011. – 244 p.

5. Shodieva NB, Yunusova H.M. Development of the Stiger-S tablet technology by wet granulation // Pharmaceutical Journal. Tashkent. – 2016. – №2. – C. 65-74.

6. Yunusova Kh.M., Jaloliddinova M.Sh. Studying pharmacotechnological aspects and stability of "Ortof-S" tablets // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – Vol. – 8. – Issue 1. – P. 277-288.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РАЗМЕРА КАПСУЛ «ДИКОМЗ»

Жалолиддинова М.Ш., соискатель
Руководитель: **Юнусова Х.М**., докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: samina1809@mail.ru

В данном сообщении приводятся результаты исследования в области разработки технологии двухкомпонентной капсульной лекарственной формы на основе диклофенака натрия и омепразола. Приводятся данные, полученные по выбору размера капсул исходя из физико-химической и технологической свойств активных субстанций для прогнозирования разработки технологии капсульной лекарственной формы. В результате проведенных исследований подобран научно обоснованный размер капсул болеутоляющего действия.

Ключевые слова: *болеутоляющие средства, капсула, влагосорбция, технологические свойства, оптимальный размер.*

В современной медицинской практике важное место отведено комбинированным лекарственным средствам. Исследования последних лет показывают, что своими лечебными свойствами комбинированные препараты обязаны оптимальному соотношению и гармоничному взаимодействию комплекса содержащихся в них биологически активных веществ, имеющих эволюционно и генетически большее сродство с организмом человека [1,3].

В связи с этим особое значение приобретают исследования по созданию эффективных, целенаправленных технологий в производстве комбинированных препаратов с целью комплексного использования лекарственных средств.

Одним из основных направлений фармацевтической науки является дальнейшее расширение научных исследований по изысканию и внедрению в медицинскую практику высокоэффективных средств, в том числе и комбинированных лекарственных препаратов. Актуально при этом создание новых препаратов на основе известного доступного лекарственного сырья, действие и состав которого изучен. На основании анализа данных литературы и собственных исследований представляется актуальной разработка технологии комбинированного лекарственного препарата обезболивающего действия [2,4].

На сегодняшний день в медицинской практике используется ряд препаратов, обладающих болеутоляющей активностью.

Целью наших исследований является разработка оптимального состава и научно обоснованной технологии, комбинированной капсулированной лекарст-венной формы с диклофенаком натрия и омепразолом.

Экспериментальная часть

Капсулированная лекарственная форма, в отличие от других, не требует обязательного введения вспомогательных веществ, если лекарственные средства имеют удовлетворительные технологические свойства. Ими можно заполнять желатиновые капсулы, что значительно упрощает технологический процесс производства.

На основании проводимых ранее исследований, с учетом вышеуказанных разных факторов, был проведен выбор оптимального размера капсул.

Для этого, исходя из значения насыпной капсулированной массы, рассчитывали объем, который занимает препарат. Масса содержимового в одной капсулы 0,25 г.: диклофенака натрия-0,05 г.; омепразола-0,02 г.; крахмал картофельный-0,1675 г. и поливинилпирролидон-0,0125 г. Капсулы № 5 не подходят для заполнения, так как не вмещают терапевтической дозы основного действующего вещества (таблица 1). Для заполнения могут быть выбраны капсулы № 4 или № 3. Выбор капсул большего размера приведет к необоснованному увеличению количества вспомогательных веществ (свыше 50%).

Таблица 1

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РАЗМЕРА КАПСУЛ «ДИКОМЗ»

Номер капсул	Средняя емкость капсул, см. куб.	Объем, который зани-мает 0,100, активные вещества %	Свободный объем капсулы, %
000	1,37	11,7	88,3
00	0,95	16,8	83,2
0	0,68	23,5	76,5
1	0,5	32,0	68,0
2	0,37	43,2	56,8
3	0,30	53,3	46,7
4	0,21	76,2	24,8
5	0,13	> 100	—

Оценку качества полученных капсул проводили согласно требованиям ГФ XIII к капсулированным лекарственным формам [5]. Капсулы по внешнему виду отвечают требованиям ГФ XIII, имеют допустимые отклонения в массе содержимого отдельных капсул (до 5%) и время распадаемости (до 20 мин.).

Таким образом, подобран научно обоснованный размер капсул и изучен качественные показатели рекомендуемых капсул «Дикомз».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. – М.: Гоотар-Медиа, 2010. – 624 с.
2. Береговых В.В., Джалилов Х.К. и др. Теоритические основы технологии лекарственных средств. Учебное пособие. Ташкент 2011. – 244 с.
3. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Разработка технологии таблеток «Стигер-S» методом влажной грануляции // Фармацевтический журнал. Ташкент. – 2016. – №2. – С. 65-74.
4. Yunusova Kh.M., Jaloliddinova M.Sh. Studying pharmacotechnological aspects and stability of "Ortof-S" tablets // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – Vol. – 8. – Issue 1. – P. 277-288.

SUMMARY

SELECTION OF OPTIMAL SIZE OF "DICOMZ" CAPSULES

Jaloliddinova M.Sh., applicant
Head: Yunusova Kh.M., Doct. Pharm. sciences, professor.
Tashkent pharmaceutical institute,
100015, Tashkent, Aybek Str., 45, Republic of Uzbekistan

This specification provides the results of a study in the field of development of two component capsule drug form based on sodium diclofenac and omeprazole. Data obtained by choice of size of capsules based on physical-chemical and technological properties of active substances are given for prediction of development of technology of capsule medicinal form. As a result of the studies carried out, the scientifically based size of the capsules of analgesic action was selected.

***Keywords*:** *painkillers, capsule, moisture absorption, technological properties, optimal size.*

REFERENCES

1. Gavrilov A.S. Pharmaceutical technology. Manufacture of medicines. – Moscow: Gootar-Media, 2010. – 624 s.
2. Beregov V. V., Jalilov H.K. et al. Theoritic foundations of drug technology. Manual. Tashkent 2011. – 244 of pages.
3. Shodieva N.B., Yunusova H.M. Development of "Stiger-S" tablet technology by wet granulation method// Pharmaceutical journal. Tashkent. – 2016. – №2. – Page. 65-74.
4. Yunusova Kh.M., Jaloliddinova M.Sh. Studying pharmacotechnological aspects and stability of "Ortof-S" tablets // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – Vol. – 8. – Issue 1. – P. 277-288.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ CO_2-ЭКСТРАКТА ИЗ ЗАРОДЫША КУКУРУЗЫ (*ZEA MAYS L.*)

Жумагазеева А.Ж., студ. 4 курса, Аханова Ж.М., магистрант 1 курса
Руководители: **Тургумбаева А.А.**, PhD-доктор, **Кизатова М.Ж.**, доктор техн.наук
НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова»,
A05H2A6, г. Алматы, ул. Толе би, 94, Казахстан

E-mail: aselyaika@mail.ru

В данной статье изложена технология CO_2-экстракта из зародыша кукурузы методом экстракции. Полученный экстракт будет применяется в косметологической и фармацевтической промышленности. В полученнном экстракте содержится большое количество витаминов, флавоноидов, жирных кислот и других активных веществ. Кукуруза хорошо борется с такой проблемой, как шелушение кожи, а также устраняет распространенное воспаление кожи.

Ключевые слова: *зародыш кукурузы, CO_2-экстракт, технология, лечебный эффект, докритические условия, лекарственное растительное сырье.*

В последние годы в мире уделяется большое внимание выделению биологически активных веществ в составе растительного сырья. Основной технологический процесс, позволяющий выделять из расти-

тельного сырья биологически активные вещества – это экстракция. Современное экстракционное производство способно производить большое количество растворимых экстрагентов, а также соответствующих современным требованиям стандартов качества и гигиены. Одним из таких является использование сжиженного CO_2 в качестве экстрагента [1].

В мире распространена именно докритическая CO_2- экстракция. Это связано в первую очередь с тем, что этот процесс высоко рентабелен, более технологичен, позволяет производить переработку не только высококачественного сырья, но и отходов производства с целью экстрагирования из них основных компонентов для придания более высокого качества низким сортам продукта [2].

Все части кукурузного растения обладают антиоксидантной способностью, биологически активны и является источником различных фитохимических соединений. В кукурузных зародышах содержится 49-57% жирного масла, 13-18% белковых веществ, около 5% фитина и другие вещества, включая токоферолы. В зернах кукурузы содержится до 60% крахмала, жирное масло, пентозаны, алкалоиды, витамины В1, Вб, РР, биотин. Определены также зеакаротины, зеаксантин и другие неизученные флавоноиды [3].

Антоцианы и флавоноиды в кукурузе являются мощными абсорбентами свободных радикалов. Они устраняют свободные радикалы, улучшают кровоток, защищают клетки поджелудочной железы, повышают секрецию инсулина, а также предотвращают почечную недостаточность [4]. Из-за большого количества железа в составе кукурузы применяют при анемии. Кукуруза содержит большое количество витамина Е, используется для восстановления поврежденной или сухой кожи.

Экспериментальная часть

Из надземной части однолетнего злакового растения зародыша кукурузы обыкновенной, маис – *Zea mays L*., семейства злаковых – Gramineae, собранного сухого кукурузного зародыша путем обезвоживания и термической обработки в барабанных паровых сушилках в АО «АзияАгроФуд», был получен густой экстракт зародыша кукурузы. Экстракт был произведен на базе ТОО «ЖанаФарм». Получение экстракта осуществлялось в докритических условиях на экстракционной установке УУПЭ5л (рис. 1), в соответствии со стандартом предприятия. В качестве экстрагента использовалась жидкая углекислота. Параметры экстрагирования указаны в таблице 1.

Рис. 1. Аппаратурная установка получения CO_2-экстракта, полученного в докритических условиях

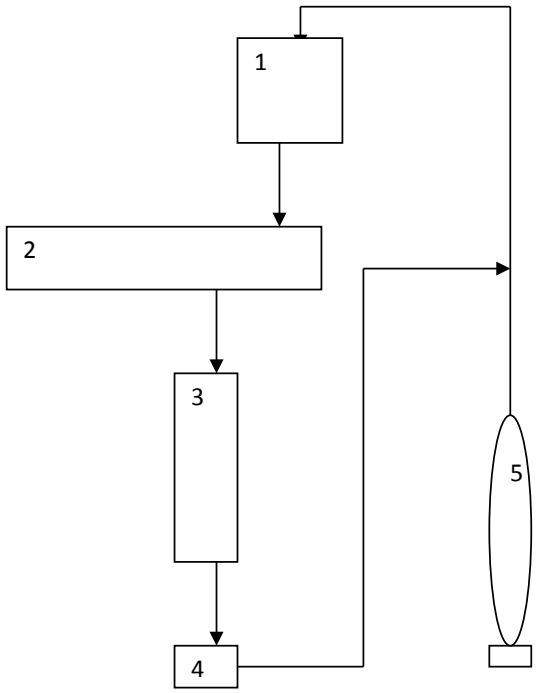


Рис. 2. Принципиальная технологическая схема работы экстракционной углекислотной установки

1. В экстракционную ёмкость (3) закладываются измельчённое сырьё и экстрактор герметически залюковывается.

2. Через конденсатор (1), из стандартного углекислотного баллона (5), закачивается углекислота в накопительную ёмкость (2).

3. Открывается система вентилей установки и углекислота подаётся в экстрактор (3). Протекая через находящееся в нём растительное сырьё, вымывает липофильную составляющую растительной клетки и, в виде мисцеллы, поступает в испаритель (4).

4. В испарительной камере происходит процесс разделения мисцеллы на экстракт и углекислоту.

5. Освободившаяся углекислота закачивается вновь, через конденсатор (1), в накопительную ёмкость (2).

6. Процесс экстракции происходит в течении нескольких часов, растворителем является пищевая углекислота.

7. По истечении срока экстракции, процесс останавливается путём перекрытия циркуляции углекислоты, системой вентилей. Накопившейся в испарителе 100% концентрат экстракта, сливается из испарителя (4) в приёмную посуду.

8. Остаточный газ из экстрактора откачивается вновь в накопительную ёмкость. Экстрактор разлюковывается и производится замена отработанного сырья на свежее.

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

№	Параметры	Фактические данные
1	Экстракционная масса,г	5000
2	Время экстракции, мин	660
3	Давление, атм.	45-51
4	Температура, °С	18-21
5	Выход экстракта, г	33,13
6	Выход экстракта, %	0,66

Полученный CO_2 – экстракт имеет коричнево – желтую окраску, с характерным запахом кукурузы. По консистенции представляет собой маслянистую густую жидкость. Оценка качества будет проводиться в

соответствии с требованиями ГФ РК по следующим параметрам: описание, идентификация, однородность консистенции, pH, вязкость, герметичность, микробиологическая чистота и др.

Вывод

Таким образом, на базе ТОО «ЖанаФарм» на экстракционной установке УУПЭ5л, в соответствии со стандартом предприятия, был получен экстракт зародыша кукурузы в докритических условиях. При получении экстракта из зародыша кукурузы было установлено, что выход экстракта значительно выше, чем при традиционных методах получения, при этом значительно расширен спектр извлекаемых веществ. CO_2- экстракт зародыша кукурузы может быть использован в косметологической, фармацевтической промышленности. Исследования по оценке качества экстракта продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимова У.С., Дильбарханов Р.Д., Кожанова К.К., Кулмагамбетов И.Р., Устенова Г.О. Технология углекислотного экстракта из листьев подорожника большого. Вестник КазНМУ. 2014; 5: 10-11.

2. Датхаев У.М., Устенова Г.О., Махатова Б.Г., Жакипбеков К.С. Технология получения CO_2-экстракта татарника колючего. Вестник КазНМУ. 2013; 3: 359-360.

3. Кароматов И.Д. Простые лекарственные средства. Бухара: Бухара; 2012: 270.

SUMMARY

ZEA MAYS L. CO_2 – EXTRACT TECHNOLOGY

Zhumagazeeva A.Zh., 5th year student, Akhanova Z.M., Master of degree 1st year student
NAO "Kazakh National Medical University named after.S.D. Asfendiyarova",
A05H2A6, Almaty, Tole bi str., 94, Kazakhstan

This article describes the technology of CO_2 extract from corn germ by extraction. The obtained extract will be used in cosmetological and pharmaceutical industry. The obtained extract contains a large amount of vitamins, flavonoids, fatty acids and other active substances. Corn fights well with a problem such as skin peeling, and also eliminates common skin inflammation.

Keywords: *corn germ, CO_2-extract, technology, therapeutic effect, precritical conditions, medicinal plant raw materials.*

REFERENCES

1. Alimova U.S., Dilbarhanov R.D., Kozhanova K.K., Kulmagambetov I.R., Ustenova G.O. Technology of carbon dioxide extract from leaves of planter large. Journal KazNMU. 2014; 5: 10-11.

2. Dathaev W.M., Ustenova G.O., Mahatova B.G., Jacipbekov K.S. Technology of obtaining CO_2-extract of barbed tattle. Messenger of KAZNMU. 2013; 3: 359-360.

3. Karomatov I.D. Plain medicines. Bukhara: Bukhara; 2012: 270. (in Russian).

РАЗРАБОТКА ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЁНОК С НАФТОХИНОНОВЫМ КОМПЛЕКСОМ БАВ ВОРОБЕЙНИКА КРАСНОКОРНЕВОГО И ПОДХОДОВ К ИХ СТАНДАРТИЗАЦИИ

Захаревич Л.М., ординатор 1 года
Руководитель: **Башаров А.Я.**, канд. фарм. наук, доцент
Дальневосточный государственный медицинский университет
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, РФ

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

Разработаны полимерные плёнки с нафтохиноновым комплексом биологически активных веществ воробейника краснокорневого, определены их технологические параметры и отработана методика подтверждения подлинности нафтохинонового комплекса из плёнок.

Ключевые слова: *воробейник краснокорневой, шиконин, эфиры шиконина, полимерные плёнки.*

На Дальнем Востоке России, в Японии и Китае интерес научного сообщества привлекают уникальные свойства воробейника краснокорневого (*Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc). Воробейник является источником нафтохинона шиконина и его эфиров – ацетилшиконина, изовалерилшиконина, изобутирилшиконина, пропионилшиконина, β,β-диметилакрилшиконина и др. Данные биологически активные вещества (БАВ) обладают различными фармакологическими эффектами: противомикробным, ранозаживляющим, противовоспалительным, антиоксидантным, антитромботическим и др. [2]. Поэтому разработка новых лекарственных препаратов, содержащих нафтохиноновый комплекс воробейника, является перспективным направлением научных исследований.

Однако воробейник краснокорневой – редкий вид с ограниченным ареалом произрастания и длительным периодом восстановления, в связи с чем его использование в промышленных масштабах затруднительно. При этом большой практический интерес представляет биотехнологический метод получения БАВ – с использованием культур клеток растений. Исходя из этого, целью наших исследований явилась разработка полимерных плёнок с нафтохиноновым комплексом БАВ воробейника краснокорневого и подходов к их стандартизации.

Экспериментальная часть

Для выделения нафтохинонового комплекса использовался штамм ВК-39F, выращенный в БПИ ДВО РАН (г. Владивосток), депонированный в Российскую коллекцию клеток высших растений и рекомендованный для промышленного использования. Нафтохиноновый комплекс был выделен нами методом исчерпывающей экстракции каллуса гексаном с выходом 4,3 %.

Дальнейшими объектами исследований явились образцы полимерных плёнок, изготовленные с использованием различных комбинаций высокомолекулярных веществ: желатина, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы. Экспериментально была определена оптимальная комбинация полимеров для получения плёнки с нафтохиноновым комплексом воробейника. Состав полимерной основы для плёнки, а также непосредственно сама полимерная плёнка с нафтохиноновым комплексом воробейника краснокорневого являются объектами патентной защиты [3, 4].

Ввиду того, что полученные полимерные плёнки являются новым продуктом, была проведена работа по поиску подходов к их стандартизации. Помимо показателей качества, которые регламентированы ОФС.1.4.1.0035.18 «Пленки» Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ), мы предлагаем ввести дополнительные параметры для оценки разработанных плёнок: коэффициент набухания, прочность на разрыв, сила адгезии.

Объектом исследования на этом этапе являлись готовые полимерные плёнки нескольких серий, полученные в различные временные периоды по разработанной технологии [3].

Оценку внешнего вида полимерной плёнки проводили визуально путем осмотра на белом фоне и в проходящем дневном свете: плёнки представляли собой пластины темно-красного цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, прозрачные в проходящем свете. Размеры плёнки определяли при помощи штанценциркуля и выражали в мм. В нашей работе для изготовления плёнок мы использовали стеклянные подложки круглой формы диаметром 104 мм и площадью 85 см^2.

Параметры плёнок, регламентированные ГФ РФ (однородность массы, потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота) определяли согласно соответствующих ОФС.

Для определения коэффициента набухания мы предлагаем следующую методику: из плёнки вырезали образец площадью 1 см^2, затем помещали его между двух слоев фильтровальной бумаги, данную композицию размещали между двух покровных стекол и измеряли общую толщину при помощи микрометра. Затем, смочив фильтровальную бумагу водой, фиксировали увеличение толщины композиции в течение 5 минут. Коэффициент набухания рассчитывали как отношение толщины набухшей плёнки к исходной. Для определения прочности плёнок на разрыв вырезали полоску шириной 5 мм и длиной 50 мм. Концы полоски фиксировали зажимами и доводили до разрыва. В момент разрыва фиксировали приложенную силу в Ньютонах (Н). Для определения силы адгезии из плёнки вырезали образец площадью 1 см^2. Затем с одной стороны плёнки при помощи цианоакрилатного клея приклеивали равные по площади кружки ткани с прикреплённой шелковой нитью. Далее плёнку увлажняли водой и наносили на влажное матовое стекло, а затем определяли силу (Н), необходимую для отрыва плёнки от поверхности.

Каждый критерий определяли 5 раз в рамках одной серии, всего было исследовано 5 серий плёнок, изготовленных в разное время. Обработку результатов проводили при помощи программы Statistica 10.

Диаметр плёнки составил в среднем 104±0,5 мм, средняя толщина 113±1 мкм. Однородность массы составила 1,3±0,02 г. Потеря в массе при высушивании 8,9±0,7 %. Микробиологическая чистота плёнок соответствовала требованиям ГФ РФ. Предложенные нами дополнительные параметры: коэффициент набухания плёнок в среднем составил 3,3±0,06, прочность на разрыв 18±0,5 Н, сила адгезии 0,4±0,05 Н.

С целью подтверждения подлинности нафтохинонов измельченный образец плёнки экстрагировали бутанолом, насыщенным водой. Затем с извлечением были проведены реакции с раствором гидроксида натрия, с раствором ацетата меди, а также с молибдатом аммония, в результате которых было получено характерное окрашивание [1]. Также извлечение был проанализирован методом тонкослойной хроматографии в системе гексан-ацетон (20:1) на хроматографических пластинках «Sorbfil» по сравнению с раствором стандартного образца шиконина (Sigma, США): количество и значения Rf пятен соответствовали литературным данным [1]. Кроме того, был снят спектр поглощения в УФ и видимой областях спектра: максимумы поглощения спектра также соответствовали литературным данным [1].

Выводы

Определены критерии качества разработанных полимерных плёнок с нафтохиноновым комплексом БАВ воробейника краснокорневого. Отработана методика подтверждения подлинности нафтохинонового комплекса БАВ химическими и физико-химическими методами из предложенных полимерных плёнок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н. Природные нафтохиноны: перспективы медицинского применения. Щелково: Издатель Мархотин П.Ю.; 2011: 252 с.

2. Таран Л.М., Слободенюк Е.В., Башаров А.Я. Фармакологические свойства шиконина и его производных. Дальневосточный медицинский журнал. 2015; №1: 98-103.

3. Таран Л.М., Башаров А.Я., Слободенюк Е.В., Булгаков В.П., Стрельникова Н.В. Полимерная плёнка с нафтохиноновым комплексом биологически активных веществ воробейника краснокорневого // Патент РФ №2595880, 27.08.2016. Бюл. № 24.

4. Таран Л.М., Башаров А.Я., Слободенюк Е.В., Булгаков В.П., Стрельникова Н.В. Способ получения полимерной основы для изготовления плёнки с нафтохиноновым комплексом биологически активных веществ воробейника краснокорневого // Патент РФ №2593795, 10.08.2016. Бюл. № 22.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF POLYMERIC FILMS WITH A NAPHTHOQUINONE COMPLEX OF LITHOSPERMUM ERYTHRORHIZON AND OF APPROACHES TO THEIR STANDARDIZATION

Zakharevich L.M., 1st year resident
Far Eastern State Medical University;
35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

Polymeric films with a naphthoquinone complex of biologically active substances of the Lithospermum erythrorhizon have been developed, their technological parameters have been determined, and a method for confirming the authenticity of the naphthoquinone complex of these films has been developed.

Keywords: *Lithospermum erythrorhizon, shikonin, esters of shikonin, polymeric films.*

REFERENCES

1. Dajronas Zh.V., Zilfikarov I.N. Prirodnye naftohinony: perspektivy medicinskogo primenenija. Shhelkovo: Izdatel' Marhotin P.Ju.; 2011: 252 c. (in Russian).

2. Taran L.M., Slobodenjuk E.V., Basharov A.Ja. Farmakologicheskie svojstva shikonina i ego proizvodnyh. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2015; №1: 98-103. (in Russian).

3. Taran L.M., Basharov A.Ja., Slobodenjuk E.V., Bulgakov V.P., Strel'nikova N.V. Polimernaja pljonka s naftohinonovym kompleksom biologicheski aktivnyh veshhestv vorobejnika krasnokornevogo // Patent RF №2595880, 27.08.2016. Bjul. № 24. (in Russian).

4. Taran L.M., Basharov A.Ja., Slobodenjuk E.V., Bulgakov V.P., Strel'nikova N.V. Sposob poluchenija polimernoj osnovy dlja izgotovlenija pljonki s naftohinonovym kompleksom biologicheski aktivnyh veshhestv vorobejnika krasnokornevogo // Patent RF №2593795, 10.08.2016. Bjul. № 22. (in Russian).

МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Зуфарова З.Х., соискатель
Руководитель: Юнусова Х.М., докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: zuhra_77@mail.ru

В данном сообщении приводятся результаты исследования разработки технологии геля «Глилагин», комбинированной мягкой лекарственной формы на основе глицирама и лагохилина, оказывающего ранозаживляющее и противовоспалительное действия. Подобрана и экспериментально обоснована технология рекомендуемых гелей. Изучены качественные показатели, определены оптимальный режим *и* срок хранения.

Ключевые слова: *фитопрепарат, гель, состав, основа, технология, глицирам, лагохилин.*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) прочно занимают третье место (вслед за антибиотиками и сердечно-сосудистыми препаратами) в структуре потребления отдельных групп лекарственных средств в индустриально развитых странах. Важно отметить и то, что, кроме широкой номенклатуры НПВП, в медицинской практике применяют более 1000 созданных на их основе однокомпонентных и многокомпонентных готовых лекарственных форм (таблетки, капсулы, свечи, инъекции, мази, гели) [1,2].

Он включает влияние на различные звенья патогенеза воспалительного процесса и, прежде всего, связан с образованием и действием так называемых медиаторов воспаления [2]. Воспалительный процесс является ведущим патогенетическим звеном многих заболеваний, составляющие около 80% патологии в практике врача любой специальности. Современная медицина обладает широким арсеналом лекарственных средств (ЛС) противовоспалительного действия, однако наряду с благоприятным фармакологическим действием и достаточной степенью клинической эффективности, все они вызывают ряд нежелательных побочных реакций. В связи с этим актуальным является поиск высокоэффективных ЛС, подавляющих воспаление и обладающих минимальными побочными реакциями, мягкие лекарственные формы (мази, гели, линименты и суппозитории) в последнее время все чаще используют в медицинской практике.

Экспериментальная часть

Цель настоящей работы – разработка технологии гели на основе глицирама и лагохилина.

При подборе основ с учетом выраженного регенераторного действия, обосновании состава и последующей разработке технологии производства геля изучали физико-химические и технологические свойства как гидрофильных носителей, так и готовых препаратов.

В качестве структурообразующих компонентов при разработке гелевых лекарственных форм были выбраны полимеры карбопола. Сравнительное изучение реологических параметров РАП с помощью ротационного вискозиметра Reotest-2 типа RV выявило наиболее приемлемые варианты полимеров, в частности для изготовления геля – 1% карбопол и 1,5% Na-КМЦ.

В качестве нейтрализующего агента предложили применять триэтаноламин. Анализ влияния эмульгатора и определенного количества действующего вещества на коллоидную, а также термическую стабильность эмульсионных основ с Na-КМЦ и карбополом обусловил необходимость применения эмульгатора твин-80.

При изготовлении геля в состав лекарственной формы введены вспомогательные вещества: спирт этиловый 95%, полиэтиленгликоль – 400 (ПЭГ-400) и глицерин.

Составы экспериментальных образцов представлены в табл. 1.

Для изучения влияния спирта этилового на эффективную вязкость геля на основе полимеров была построена зависимость эффективной вязкости от количества спирта этилового в лекарственной форме. Эффективная вязкость геля без добавления спирта этилового составляет 135,5 Па • с для 1,5% карбопол и 325,7 Па•с для 1% карбопол. В случае включения в состав лекарственной формы 10,0 г спирта этилового вязкость

образцов геля на основе Na-КМЦ снижается на 25%, карбопол – на 15%. При добавлении 20,0 г спирта происходит уменьшение эффективной вязкости геля карбопола на 56%, геля Na-КМЦ – на 30%.

Изучено совместное влияние на эффективную вязкость гелевых основ полимеров глицерина и ПЭГ-400. Согласно анализу полученных данных, эффективная вязкость геля при добавлении глицерина и ПЭГ-400 в соотношении (1:1) уменьшается до 150 Па*с для Na-КМЦ. и 80 Па • с – для карбопола.

Таблица 1

ИЗУЧАЕМЫЕ СОСТАВЫ КОМПОНЕНТОВ (В г) В ОБРАЗЦАХ ГЕЛЯ 0,5% И 1% КОНЦЕНТРАЦИЯХ

Наименование ингредиента	**Гель 0,5%**	**Гель 1%**
	Основа карбопол	**Основа Na-КМЦ**
Карбопол	1,5	
Na-КМЦ		4,0 – 1,0.
Аэросил	-	1,0
Триэтаноламин	до pH 5,5 – 7,5	до pH 5,5 – 6,0 до pH 5,5 – 6,5
Спирт этиловый 95%	-	10,0
ПЭО – 400	5	
Глицерин	-	5,0
Твин-80	1,5	1,0
Нипагин	0,08	0,08
Нипазол	0,02	0,02
Вода очищенная	**до 100,0**	

Исследование стабильности проводили методом естественного хранения. Контроль качественных и количественных характеристик анализируемого геля проводили в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Мази» (ГФ XI, вып.2) [3] и соответствующей НД. Органолептические показатели исследуемого геля определяли визуально, однородность массы – по методике ГФ XI, с. 720., величину pH водного извлечения – потенциометрическим методом (ГФ XI, вып.2. с.114-115) с использованием pH-метра «Metler Toledo»(Германия).

В следующем этапе исследования изучали качественные показатели рекомендуемых гели и изучали режим и срок хранения рекомендуемых лекарственных форм. В ходе исследований гель расфасовали в следующие тароупаковочные материалы: тубы алюминиевые или из ламинированной полипропиленовой пленки для медицинских мазей по ТУ 64-7-678-90; банки по ТУ 64-17490735-01:2001; банки пластмассовые по ТУ 64-203636735-02-2007.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕЛЯ «ГЛИЛАГИН»

Наименование показателей	**Нормативы по НТД**	**Результаты**					
		Через					
		Исходный образец	**6 мес**	**12 мес**	**18 мес**	**24 мес**	**30 мес**
Описание	Прозрачный гель светло-желтого цвета	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Масса содержимого упаковки	24,0-26,0 г	25,16 г	25,34 г	24,80 г	24,83 г	25,29 г	24,93 г
Отклонения от средней массы	±4%	±2,16%	±2,43%	±2,33%	±1,97%	±2,61%	±1,15%
Значение pH водного извлечения	6,0-7,5	6,30	6,51	6,32	6,44	6,60	6,64

Наименование показателей	Нормативы по НТД	Результаты					
		Через					
		Исходный образец	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес
Однородность	В 3-х из 4-х проб не должно обнаруживаться видимых частиц	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Коллоидная стабильность	Не должен расслаиваться при центрифугировании в теч 5 мин при 1500 об/мин	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Термостабильность	Не должен расслаиваться при термостатировании при 40±2^{0}С в теч 6 час	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	наблюдалось расслоение

Такие показатели как коллоидная и термостабильность, потеря в массе при высушивании изучали в соответствии с методиками, приведенными в НД.

Выводы

Исследованы рекомендуемые составы гели «Глиллагин» и определен оптимальная технология и изучен качественные характеристики рекомендуемых гелей. Установлено, что вид тароупаковочного материала не оказывал существенного влияния на сохранность показателей качества анализируемого геля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сёмкина О.А. Мази, гели линименты и кремы, содержащие фитопрепараты: обзор // Хим.-фарм. журн. – 2005. – Т. 39, № 7. – 30-36.

2. Астахова, А. В. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): спектр побочных реакций / А. В. Астахова // Безопасность лекарств. 2007. – № 4. – С. 27-30.

3. Государственная фармакопея XI, вып.2. М.: Медицина, 1990. – 398 с.

SUMMARY

SOFT DOSAGE FORMS ON THE BASIS OF MEDICINES

Zufarova Z.Kh., applicant
Tashkent Pharmaceutical Institute,
100015, Tashkent, st. Aybek, 45, Republic of Uzbekistan

This report presents the results of a study on the development of “Glilagin” gel technology, a combined soft dosage form based on glycyram and lagohilin, which has a wound healing and anti-inflammatory effect. The technology of recommended gels has been selected and experimentally substantiated. Studied the quality indicators, determined the optimal mode and shelf life.

Keywords**:** *phytopreparation, gel, composition, base, technology, glycyram, lagohilin.*

REFERENCES

1. Syomkina O.A. Ointments, gels, liniment and creams containing herbal remedies: a review // Chem. journal – 2005. – T. 39, No. 7. – 30-36.

2. Astakhova, A. V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a spectrum of adverse reactions / A. V. Astakhova // Safety of drugs. 2007. – No. 4. – S. 27-30.

3. State Pharmacopoeia XI, issue 2. M .: Medicine, 1990 .-- 398 p.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МАСЛЯНОГО ЭКСТРАКТА ГОРЬКОГО ПЕРЦА

Иванова А.В., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Вайнштейн В.А.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Разработана технология получения масляного экстракта горького перца методом бисмацерации в режиме вакуумного кипения.

***Ключевые слова**: бисмацерация, масляный экстракт, Capsicum annuum.*

Псориаз – хроническое системное заболевание, значительно ухудшающее качество жизни, работоспособность и социальную активность пациентов. Применение специальных косметических средств дополняет лекарственную терапию при местном лечении псориаза, улучшает состояние кожи, внешний вид, уменьшает дискомфорт. Существуют исследования [1], доказывающие эффективность применения препаратов горького перца при местной терапии псориаза. Полученный в результате данного исследования масляный экстракт горького перца может являться компонентом лечебно-косметического средства для применения при псориазе.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили плоды перца горького сушеные, соответствующие ГОСТ 14260-89.

Методика экстрагирования. Плоды перца горького сушеные отделяли от чашечек и измельчали до частиц диаметром 3-5 мм. Экстрагирование осуществляли методом бисмацерации в режиме вакуумного кипения при температуре 50±5 °с. в качестве экстрагента использовали спирт этиловый 80 %.

Для определения оптимальных модуля и времени извлечения исследовали кинетику экстрагирования. Оценку полученных извлечений производили методом УФ-спектрофотометрии по оптической плотности в максимуме поглощения капсаициноидов (280±2 нм). Полученные результаты представлены на рис. 1.

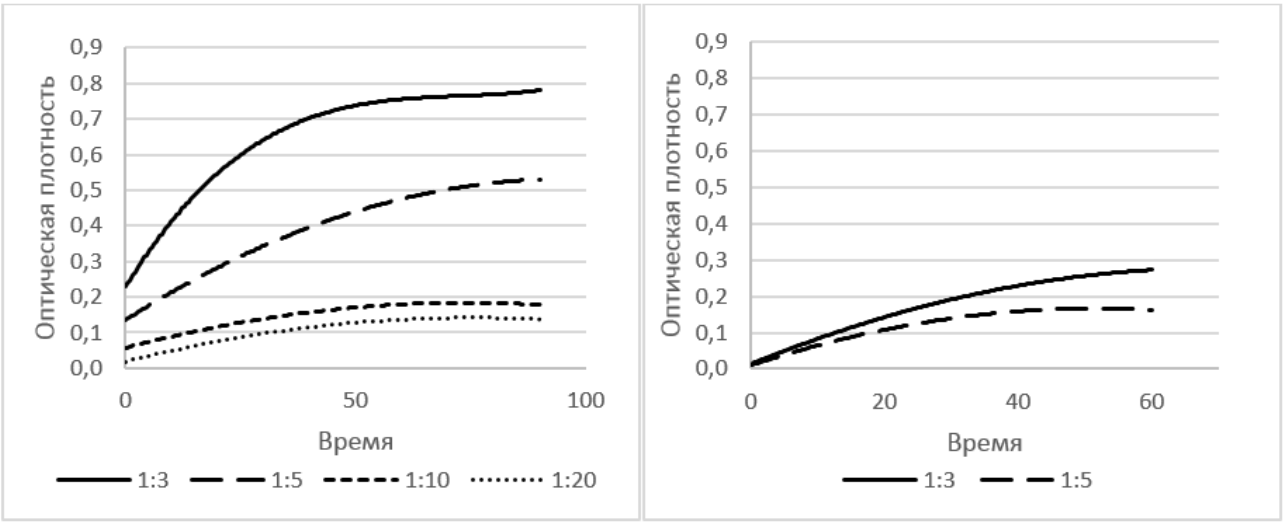


Рис. 1. Кинетика экстрагирования плодов горького перца спиртом этиловым 80 $\%_{об}$ методом бисмацерации в режиме вакуумного кипения; слева – I стадия, справа – II стадия

При обработке полученных результатов выявили, что максимальное истощение сырья достигается при экстрагировании с модулем 1:20. Тем не менее, применение большого количества экстрагента было признано нецелесообразным. Поэтому были выбраны следующие параметры: I стадия – 60 минут, модуль извлечения 1:5; II стадия – 30 минут, модуль извлечения 1:3.

Полученные спиртовые извлечения со стадий I и II объединяли, исследовали методами ТСХ (рис. 2) [2, 4] и УФ-спектрофотометрии (рис. 3) [3].

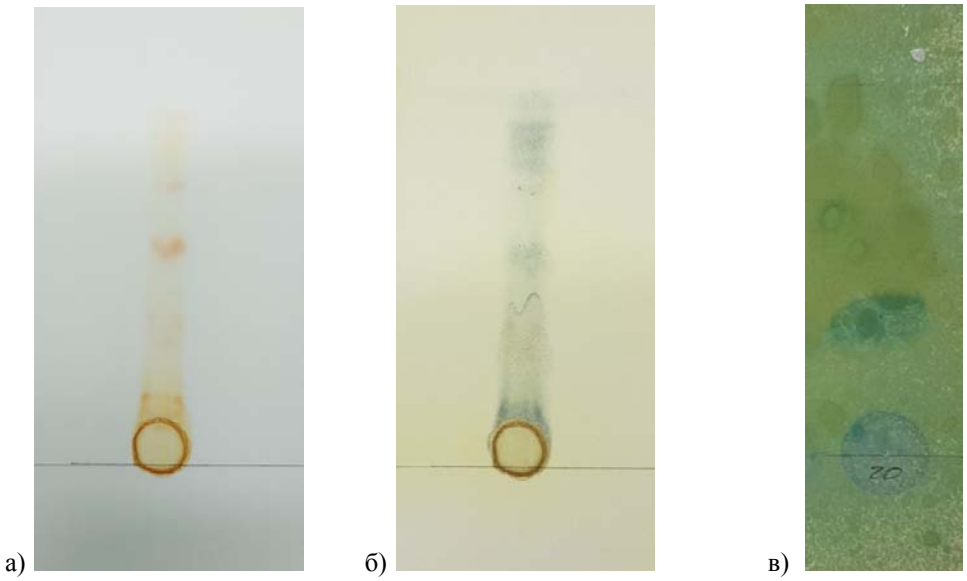


Рис. 2. Хроматограммы объединенного экстракта горького перца (подвижная фаза хлороформ : этанол (99:1)): а) каротиноиды, визуальное детектирование; б) каротиноиды, детектирование 10 % раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле; в) капсаицин, детектирование смесью 15 % $FeCl_3$ и 0,5 % $K_3[Fe(CN)_6]$ (1:1)

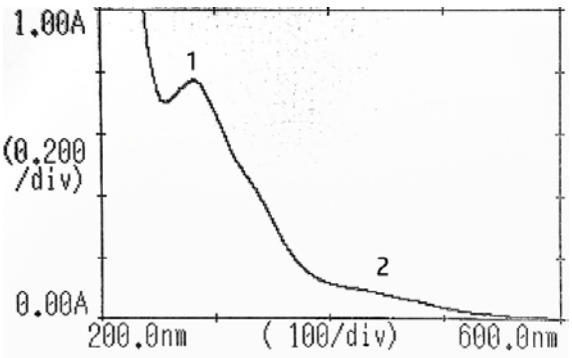


Рис. 3. Спектр поглощения суммарного спиртового извлечения; 1 – максимум при 280 нм (капсаициноиды); 2 – площадка 400-500 нм (каротиноиды)

Стандартизацию извлечений осуществляли по содержанию сухих веществ. Для этого высушивали суммарное спиртовое извлечение до постоянной массы, после чего определяли удельный коэффициент поглощения при 280 нм. Удельный коэффициент составил 15,6 ± 0,3.

Осуществляли замену растворителя на касторовое масло путем выпаривания этанола при температуре не выше 55 °С с последующим выдерживанием в вакууме. Полученный масляный экстракт представлял собой вязкую жидкость желто-оранжевого цвета со слабым характерным запахом.

Вывод

В ходе исследования разработана технология получения масляного экстракта горького перца методом бисмацерации в режиме вакуумного кипения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh K.K., Tripathy S. Natural treatment alternative for psoriasis: A review on herbal resources. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2014; 11 (4): 114–121.

2. Брон А.Н., Завьялова Н.Е. Капсаицин: свойства и методы исследования. Криминалистический вестник, 2013; 20 (2): 192–200.

3. Сулейманова Л.Р., Куркин В.А. Фитохимическое исследование препаратов и сырья на основе стручкового перца (Capsicum annuum L.). Известия Самарского научного центра РАН, 2009; 11 (1-6): 1311-1314.

4. Чечета О.В., Сафонова Е.Ф., Сливкин А.И. Методика определения каротиноидов методом хроматографии в тонком слое сорбента. Сорбционные и хроматографические процессы, 2008; 2 (8): 320–326.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE TECHNOLOGY OF OBTAINING OIL EXTRACT FROM HOT PEPPER

Ivanova Anastasiia, 2nd year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A technology of an oil extract of hot pepper by bismaceration in the vacuum boiling mode has been developed.
Keywords*: bismaceration, oil extract, Capsicum annuum.*

REFERENCES

1. Singh K.K., Tripathy S. Natural treatment alternative for psoriasis: A review on herbal resources. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2014; 11 (4): 114–121.

2. Bron A.N., Zav'jalova N.E. Kapsaicin: svojstva i metody issledovanija. Kriminalisticheskij vestnik, 2013; 20 (2): 192–200. (in Russian)

3. Sulejmanova L.R., Kurkin V.A. Fitohimicheskoe issledovanie preparatov i syr'ja na osnove struchkovogo perca (Capsicum annuum L.). Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN, 2009; 11 (1-6): 1311-1314. (in Russian)

4. Checheta O.V., Safonova E.F., Slivkin A.I. Metodika opredelenija karotinoidov metodom hromatografii v tonkom sloe sorbenta. Sorbcionnye i hromatograficheskie processy, 2008; 2 (8): 320–326. (in Russian)

К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ И СРОКА ГОДНОСТИ КАПСУЛ «МЕЛОКТАНИН»

Илхамова Н.Б., соискатель
Руководитель**: Назарова З.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Юнусова Х.М., докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: holida-222 @ mail.ru

В данном сообщении приводятся результаты исследования разработки технологии комбинированного капсульной лекарственной формы на основе мелотанина с мелоксикамом. Приводятся данные по изучению условий хранения и сроков годности рекомендуемых капсул «Мелоктанин».

Ключевые слова: *капсула, стабильность, качества, технологические свойства, упаковка*

В разработке технологии лекарственных форм стабильность является важным показателем качества лекарственных препаратов, поскольку обеспечивает сохранение их терапевтических или профилактических свойств, в большинстве случаев в течение нескольких лет в процессе распределения и хранения. Заключительной стадией исследований по разработке лекарственных форм является изучение сроков годности, времени, в течение которого данный лекарственный препарат должен соответствовать всем требованиям, предъявляемым ФС или ВФС. Стабильность не проверяется на серийной продукции в рамках выходного, потребительского или государственного контроля качества и потому должна быть объектом особого внимания на этапах разработки и регистрации препаратов. Одной из основных проблем современной фармацевтической технологии является разработка лекарственных форм на основе лекарственных растений удобных в применении, стабильных при хранении [1,2,3].

Стабильность лекарственных форм во многом зависит от условий технологического процесса и во многом зависит от химического состава и свойств упаковочного материала. Оценку стабильности осуществляют, исследуя физические и химические изменения лекарственных форм [3].

Экспериментальный часть

Целью исследования явилось изучения влияние разных условий на стабильность капсул «Мелоктанин» полученный по рекомендованному составу. Эксперименты проводили методом обычного хранения (исследования велись в климатических шкафах и комнатах, которые имели устройства, позволяющие автоматически регулировать заданные условия хранения: температуру, влажность, свет) и методом «ускоренного старения» согласно временной инструкции И-42-2-82 при температуре 60˚С [3].

Исследования методом естественного хранения проводились в лабораторных помещениях при температуре 22±2^{0}С. Определение вышеназванных качественных и количественных показателей проводили каждые 6 месяцев (Таблица 1).

Первым этапом исследования явилось изучение физико-химических, качественных и количественных показателей исходных образцов. При этом оценивались такие качественные показатели, как внешний вид, средняя масса и отклонение от нее, влажность, подлинность, растворимость, распадаемость, микробиологическая чистота, количественное содержание действующего вещества. Все перечисленные показатели определялись согласно требованием ГФ XI предъявляемым к капсулированным лекарственным формам и согласно методикам, приведенным в НТД [4].

Стабильность разработанных лекарственных форм напрямую зависит от природы тароупаковочного материала, поэтому этому вопросу уделяется столь большое внимание [3].

Поэтому на следующем этапе эксперимента упаковывали рекомендуемые капсулы в следующие разрешенные к применению в медицине 4 вида упаковки:

У – контурно-ячейковой упаковке по ОСТ 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88.

У – контурно-ячейковой упаковке по ОСТ 64-074-91 из фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-78.

У – банки из солнцезащитной стекломассы тип БДС-25 по ТУ 64-228-84.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАПСУЛ «МЕЛОКТАНИН» МЕТОДОМ ОБЫЧНОГО ХРАНЕНИЯ(20±2^{0}С)

Изучаемые показатели	**«Мелоктанин»**		
	Упаковки		
	У-1	**У-2**	**У-3**
Внешный вид	Капсулы белого цвета, внутри массы бело-желтого цвета со специфическим слабым запахом	Капсулы белого цвета, внутри массы бело-желтого цвета со специфическим слабым запахом	Капсулы белого цвета, внутри массы бело-желтого цвета со специфическим слабым запахом
Средняя масса (г) и отклонение от нее,%	0,299±4,26	0,300±4,52	0,299±4,25
Распадаемость, мин	11	11	12
Растворение, %	97,43	96,65	98,34
Количественное содержание д.в., г	99,54	98,35	99,03

Исследования методом «ускоренного старения» проводились согласно Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «Ускоренного старения» при повышенной температуре. В данной серии экспериментов использовался следующий температурный режим: 60^{0}С. Исследование по соответствию рекомендуемых таблеток требуемым нормам проводились каждые 11,5 (Таблица 2).

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАПСУЛ «МЕЛОКТАНИН» МЕТОДОМ «УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ» (60^0C)

Изучаемые показатели	«Мелоктанин»		
	Упаковки		
	У-1	У-2	У-3
Внешный вид	Капсулы белого цвета, внутри массы бело-желтого цвета со специфическим слабым запахом	Капсулы белого цвета, внутри массы бело-желтого цвета со специфическим слабым запахом	Капсулы белого цвета, внутри массы бело-желтого цвета со специфическим слабым запахом
Средняя масса (г) и отклонение от нее,%	0,299±4,55	0,301±3,64	0,299±4,56
Распадае-мость, мин.	11	12	12
Растворение, %	97,56	97,43	98,11
Количест-венное содержание д.в., г	99,02	98,78	98,65

Выводы

Таким образом, рекомендуемая нами технология получения, а также использованные виды упаковки обеспечивают стабильность капсул «Мелоктанин» полученный по рекомендуемому составу и технологии в течение 4-х лет как в исследованиях методом «ускоренного старения», так и при хранении в обычных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Береговых В.В., Сапожникова Э.А., Джалилов Х.К. и др. Теоритические основы технологии лекарственных средств. Учебное пособие. Ташкент 2011. 244 с.

2. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М., Ахмедова Д.Т. К вопросу разработки технологии детских лекарственных форм на основе циннаризина // Ежемесячный научный журнал «Евразийский союз ученых» (ЕСУ).- Россия. – 2016. – № 1(22). – С.165-167. – ((5)Global Impact Factor-2015 (0.388))

3. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. – И-42-2-82. – М., 1983. С. 18.

4. Государственная фармакопея XI, вып. 1,2. – М.: Медицина, 1990. – 398 с.

SUMMARY

TO THE QUESTION STUDY OF STORAGE CONDITIONS AND TERM SUITABILITY «MELOKTANIN» CAPSULE

Ilhamova N.B., applicant
Tashkent pharmaceutical institute;
45, Aybek St., Tashkent, 100015, Uzbekistan

This report presents the results of a study on the development of technology for a combined capsule dosage form based on diclofenac sodium with omeprazole. The data on the study of storage conditions and shelf life of the recommended capsules «Meloktanin»

Keywords**:** *capsule, stability, quality, technological properties, packaging.*

REFERENCES

1. Beregovyh V.V., Sapozhnikova E.A., Dzhalilov Kh.K. and others. The theoretical basis of the technology of medicines. Tutorial. Tashkent 2011.244 s.

2. Shodieva NB, Yunusova H.M., Akhmedova D.T. On the development of technology for children's dosage forms based on cinnarizine // Monthly Scientific Journal «Eurasian Union of Scientists» (ESU). – Russia – 2016. – No 1 (22). – C.165-167. – ((5) Global Impact Factor-2015 (0.388))

3. Temporary instructions for work to determine the shelf life of drugs based on the method of “accelerated aging” at elevated temperatures. – I-42-2-82. – M., 1983. P. 18.

4. State Pharmacopoeia XI, no. 1.2 ..- M .: Medicine, 1990. – 398 p.

ВЫБОР АНТИФРИКЦИОННЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК «НИМЕКС»

Илхамова Н.Б., соискатель

Руководитель: **Назарова З.А.,** докт. фарм. наук, проф. **Юнусова Х.М**., докт. фарм. наук, проф.

Ташкентский фармацевтический институт,

100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: holida_222@mail.ru

В данном сообщении приводятся результаты исследования по выбору антифрикционных веществ в технологии таблеток «Нимекс». Приводятся исследования с использованием в составе таблеток антифрикционных веществ: кислоты стеариновой, магния стеарата и кальция стеарата.

Ключевые слова: *таблетка, сила выталкивания, антифрикционные вещества.*

При разработке готовых лекарственных форм перед разработчиками стоит задача по созданию качественного продукта, имеющего наименьшую себестоимость. На качество и стоимость готового продукта оказывает свое влияние как разработанный состав, включающий различные вспомогательные вещества, так и выбранный способ получения готовой лекарственной формы [1,2].

На основании результатов изучения технологических свойств активных субстанций таблетки «Нимекс» [3] можно сделать вывод, что величина ее технологических параметров, таких как насыпная плотность, коэффициент прессования и прессуемость позволяют получать готовый продукт без добавления вспомогательных веществ. Однако значение сыпучести субстанции при вибрации находится на минимальном уровне, а сыпучесть без вибрации не удалось определить, к тому же величина угла естественного откоса оказалась выше рекомендуемого значения, что указывает на необходимость улучшения технологических свойств субстанции. Согласно данным, полученным при исследовании структурно-механических, технологических показателей субстанций выявлено, что они обладают малой гигроскопичностью, низкой дисперсностью, неудовлетворительными технологическими показателями сыпучести, насыпной плотностью пористостью, угла естественного откоса.

Цель данного исследования выбор антифрикционных веществ при разработки технологии таблеток «Нимекс».

Экспериментальный часть

Исследования по изучению влияния вспомогательных веществ на фармакотехнологические свойства таблеточной массы дают возможность дальнейшей работы по разработке оптимальной технологии получения новых комбинированных таблеток с противовоспалительным действием.

Для разработки таблеток «Нимекс» противовоспалительного действия нами были апробированы составы с различными композициями вспомогательных веществ и их соотношениями. Анализ качества таблетки осуществляли по действующей нормативной документации (ОФС.1.4.1.0015.15 Таблетки).

Были использованы различные вспомогательные вещества, как индивидуально, так и в сочетании: глюкоза, лактоза, сахароза, крахмал картофельный, крахмаль кукурузный, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметил целлюлоза, кальция карбонат, магния стеарат, кальция стеарат, стеариновая кислота. С целью улучшения выталкивания таблеток из матрицы пресс-инструмента и устранения прилипания проводили исследования с использованием в составе таблеток антифрикционных веществ: кислоты стеариновой, кальция магний и кальция стеарата.

Результаты представлены на рис. 1.

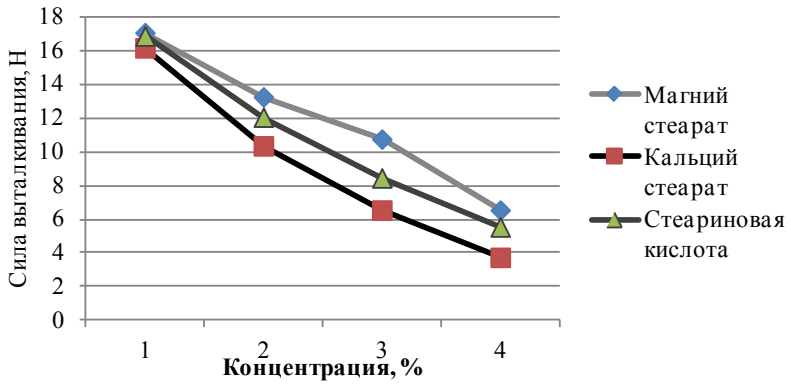


Рис. 1. Зависимость силы выталкивания таблеток «Нимекс» от содержания магния стеарата, кальция стеарата и кислоты стеариновой

Полученные данные исследований показывают, что сила выталкивания модельных таблеток из матрицы пресс – инструмента в значительной степени уменьшается как при использовании магния стеарата, кислоты стеариновой так и кальция стеарата, с 16,1 Н до 4,2 Н. Однако, учитывая, что кальция стеарат способствует дополнительно снятию электростатического заряда с частиц порошков, что также улучшает их текучесть, нами был выбран кальция стеарат. Из полученных экспериментальных результатов, добавление антифрикционных веществ приводило к повышению насыпной плотности и сыпучести, а угол естественного откоса у образцов снижался, что указывало на существенное улучшение свойств прессуемой массы. На величину коэффициента сжатия и прессуемость массы добавление антифрикционных веществ не оказывало влияния. По эффективности, использованные антифрикционные вещества располагались в следующей последовательности: кальция стеарат, стеариновая кислота, магния стеарат. Из литературных источников известно, что соли стеариновой кислоты более устойчивы по сравнению с самой кислотой. В связи с этим, выбор был остановлен на стеарате кальция. Увеличение количества стеарата кальция в два раза показатели существенно не отличались. Поэтому для исключения необоснованного расхода антифрикционного вещества и, принимая во внимание тот факт, что при увеличении содержания антифрикционного вещества ухудшается распадаемость готового лекарственного препарата оставили количество до 1%.

Выводы

Таким образом, было исследовано влияние различных антифрикционных веществ на технологические свойства активных субстанций противовоспалительного препарата «Нимекс», что позволило разработать оптимальный состав и готовую лекарственную форму в виде таблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Береговых В.В., Сапожникова Э.А., Джалилов Х.К. и др. Теоритические основы технологии лекарственных средств. Учебное пособие. Ташкент 2011. 244 с.

2. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М., Ахмедова Д.Т. К вопросу разработки технологии детских лекарственных форм на основе циннаризина // Ежемесячный научный журнал «Евразийский союз ученых» (ЕСУ). – Россия. – 2016. – № 1(22). – С.165-167. – ((5)Global Impact Factor-2015 (0.388))

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том Номер. ОФС.1.4.1.0015.15. Таблетки.

SUMMARY

SELECTION OF ANTIFRICTION SUBSTANCES IN NIMEX TABLET TECHNOLOGY

Ilhamova N.B., applicant
Tashkent pharmaceutical institute;
45, Aybek St., Tashkent, 100015, Uzbekistan

The results of a study on the choice of antifriction substances in the Nimex tablet technology are given in this specification. Studies are given using antifriction substances in tablets: stearic, calcium magnesium and calcium stearate acids.

***Keywords*:** *tablet, ejectors, antifriction substances.*

REFERENCES

1. Shorezhny V.V., Sapozhnikov E.A., Jalilov H.K., etc. Theoritic foundations of drug technology. Manual. Tashkent 2011. 244 pages.

2. Chodieva N.B., Yunusova H.M., Akhmedova D.T. To a question of development of technology of children's dosage forms on the basis of cinnarizine//the Monthly scientific magazine "Eurasian Union of Scientists" (EUS). – Russia. – 2016. – № 1 (22). – S.165-167. – ((5) Global Impact Factor-2015 (0.388))

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ ОСНОВЫ ДЛЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ

Иртегова А.О., магистрант 1 года обучения, Ароян М.В., аспирант 4 года обучения
Руководитель: **Каухова И.Е.**, профессор, д. фарм. наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: airtegova@mail.ru

Статья посвящена изучению некоторых технологических и органолептических свойств мазевых основ для разработки состава и технологии мягкой лекарственной формы с сухим экстрактом донника лекарственного травы.

Ключевые слова: *мягкая лекарственная форма, донник лекарственный, сухой экстракт, органолептические свойства.*

Органолептическая оценка является одним из основных показателей качества мягких лекарственных форм. Органолептические свойства – это свойства объектов (вкус, запах, консистенция, окраска, внешний вид и т.д.), оцениваемые органами чувств человека [1]. Для мягких форм определяются следующие показатели: внешний вид, запах, водородный показатель pH, цвет, коллоидная стабильность и термостабильность, нормы которых представлены в таблице 1 [2].

Таблица 1

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Наименование показателя	Характеристика и норма
Внешний вид	Однородная масса без посторонних включений
Цвет	Свойственный цвету мази данного наименования
Запах	Свойственный запаху мази данного наименования
Водородный показатель Ph	7 ±0,2
Термостабильность	Стабильна
Коллоидная стабильность	Стабильна

Для обеспечения оперативного контроля качества продукции, органолептические методы играют крайне важную роль, при этом главным преимуществом данного исследования является простота методик и доступность оборудования. Органолептический метод оценки качества товаров используется в следующих случаях:

1) для того чтобы обнаружить различия между товарной продукцией или же несколькими партиями одинакового товара;

2) для обеспечения контроля над качеством продукции во время ее производства;

3) для того чтобы оценить качество реализуемых товаров в торговле [1 или 2].

Экспериментальная часть

Целью настоящего исследования являлось выбор мазевых основ на основе их органолептических свойств для последующей разработки мягкой лекарственной формы с сухим экстрактом донника лекарственного травы.

В ходе исследования нами были разработаны следующие композиции основ, представленные в таблице 2.

Таблица 2

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

Компоненты	Состав № 1	Состав № 2	Состав № 3	Состав № 4
Вазелин	12,5	5	-	-
Воск эмульсионный	5	-	-	-
Нипазол	0,2	0,2	0,2	0,2
Нипагин	0,2	0,2	0,2	0,2
Масло вазелиновое	7,5	-	-	-
ПЭО-1500	1	-	-	-
Пропиленгликоль	40	-	5	5
Глицерин	-	3	-	-
Масло персиковое	-	1	-	-
Эмульгатор 1	-	2	-	-
Стеариновая к-та	-	2	-	-
Витамин Е	-	0,5	-	-
ПЭО 400	-	-	55	55
ПЭО 4000	-		35	35
Вода очищенная	До 100 %	До 100 %	-	До 100 %

В качестве основного компонента в составах № 1 и 2 использовался вазелин. Это липофильная основа, которая хорошо увлажняет, смягчает кожные покровы, а также способствует заживлению ран. Однако на коже вазелин образует непроницаемую плёнку, препятствующую воздухо- и влагообмену, что негативно сказывается на состоянии кожного покрова. В составах № 3 и 4 компонентами основы являются ПЭО 400 и ПЭО 4000. Это гидрофильные основы, которые характеризуются лёгкостью высвобождения лекарственных веществ, а также высокой биологической доступностью. Мазевые композиции на основе ПЭО легко удаляются с места нанесения и смываются водой. Недостатком данных компонентов является наличие способности обезвоживать слизистые оболочки. Оценка органолептических свойств полученных составов проводилась по показателям, представленным в таблице 3.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МАЗЕВЫХ ОСНОВ

Наименование показателя	Характеристика и норма	Экспериментальное значение			
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Внешний вид	Однородная масса без посторонних включений	Неоднородная масса жидкой консистенции	Неоднородная масса жидкой консистенции	Однородная масса без посторонних включений вязкой консистенции	Однородная масса без посторонних включений вязкой консистенции
Цвет, запах	Свойственный цвету и запаху мази данного наименований	Жёлтая масса с белыми вкраплениям, запах, свойственный данному изделию	Светло-жёлтая масса с белыми краплениями, запах, свойственный данному изделию	Белая масса, запах, свойственный данному изделию	Белая масса, запах, свойственный данному изделию
Водородный показатель pH	7 ±0,2	7 ±0,2	7 ±0,2	7 ±0,1	7 ±0,1
Коллоидная стабильность	Стабильна	Нестабильна	Нестабильна	Стабильна	Стабильна

В результате исследования было установлено, что составы №№ 3,4 обладали удовлетворительными органолептическими показателями, составы №№1, 2 не соответствовали заявленным критериям.

Вывод

Разработаны составы мазевых основ и проведена сравнительная характеристика их органолептических свойств. Установлено, что составы №№ 3,4, содержащие гидрофильные основы ПЭО 400 и ПЭО 4000 обладают удовлетворительными органолептическими показателями и могут быть использованы при последующей разработки мягкой лекарственной формы с сухим экстрактом донника лекарственного травы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metrob.ru [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://metrob.ru/html/Stati/si/organolepticheskie.html/ (дата обращения 15.02.20)

2. ГОСТ Р 52343-2005. Кремы косметические. Общие технические условия. Введ. 2005-05-31. М.: Изво стандартов, 2005. – 8 с.

SUMMARY

RESEARCH ON THE CHOICE THE BASIS FOR SOFT MEDICINAL FORM WITH DRY EXTRACT OF SWEET CLOVER MEDICINAL HERB

Irtegova A.O., master's student of 1 year of study,
Aroyan M.V., post-graduate student of 4 years of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article is devoted to the study of some technological and organoleptic properties of ointment bases for the development of the composition and technology of a soft dosage form with a dry extract of the Melilotus Officinalis.

Keywords: *soft medicinal form, Melilotus Officinalis, dry extract, organoleptic properties.*

REFERENCES

1. Available at: https://metrob.ru/html/Stati/si/organolepticheskie.html/ (accessed 15.02.20). (in Russian).

2. GOST R 52343-2005. Cosmetic creams. General specifications. Introduction. 2005-05-31. Moscow: Izz-vo standards, 2005. – 8 p. (in Russian).

РАЗРАБОТКА КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ ГОЛОВЫ

Казанова А.Н., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Буракова М.А**., канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: l1ka97@mail.ru

Предложен состав ингредиентов эмульсионного крема для профилактики и лечения больных псориазом волосистой части кожи головы с противовоспалительным антибактериальным эффектом, содержащего экстракт лука медвежьего (*Állium ursínum*).

Ключевые слова*: псориаз, псориаз волосистой части головы, противовоспалительные средства.*

Воспалительные заболевания кожи головы представляют одну из актуальных проблем в дерматологии. Псориаз – широко распространенное кожное хроническое заболевание, имеющее явную наследственную предрасположенность, характеризующееся шелушащимися высыпаниями на коже [1]. Способы лечения псориаза многообразны и зависят от формы заболевания, возраста и пола больного, наличия сопутствующей патологии. В связи с тем, что одной из преимущественных локализаций псориатических высыпаний является кожа воло-

систой части головы, за ней необходим особенно тщательный, но в то же время бережный и безопасный уход, который способны обеспечить увлажняющий шампунь и крем на эмульсионной основе для сухой кожи головы. Препараты по уходу должны восполнять недостаток питательных и увлажняющих веществ, естественным образом присутствующих в коже, а также поддерживать баланс pH кожи головы, обогащать веществами, связывающими воду, которые могут проникать вглубь кожи и увлажнять роговой слой эпидермиса [2].

Экспериментальная часть

Целью работы является теоретическое обоснование состава косметического средства для профилактики псориаза кожи головы.

В качестве объекта для разработки косметического крема был выбран Лук медвежий (*Állium ursínum*). Лук медвежий многолетнее травянистое луковичное растение: род Лук (*Allium*), семейство луковые (*Alliaceae*) [3]. Химический состав лука медвежьего разнообразен. В растении содержится аскорбиновая кислота (в листьях до 0,73%, в луковицах – до 0,10 %); витамин С до 100 мг %. Установлен комплекс биологически активных соединений-антиоксидантов – серосодержащих, основными среди которых являются аллин, аллицин, аджоены. Листья и трава лука медвежьего богаты флавоноидами, аденозином, витаминами, глутамил пептидами, хлорофиллом, ненасыщенными жирными кислотами [3]. Выявленные антиоксидантные, гиполипидемические, антимикробные, антитромбические и другие виды активности лука медвежьего позволяют рассматривать растение как альтернативу препаратам чеснока, включенного во многие фармакопеи мира, и перспективный источник для создания лекарственных средств [3].

Для разработки косметического средства выбран крем на основе эмульсии масло/вода (прямая эмульсия).

В качестве базовых масел выбраны твердые масла (баттеры): масло ши (масло карите), масло кокоса. Выбор масел обусловлен их фармакологическим действием: масло ши стимулирует метаболизм клеток и укрепляет местное капиллярное кровообращение, эффективно защищает от вредного воздействия внешних факторов и смягчает раздражение кожи, кокосовое масло обладает выраженным противовоспалительным, бактерицидным, а также противогрибковым действием.

Таблица

ИНГРЕДИЕНТЫ ЭМУЛЬСИОННОГО КРЕМА

Ингредиент эмульсионной основы	**Назначение**
Эмульгаторы	
Воск эмульсионный	смесь калиевых солей эфиров фосфорной кислоты со спиртами высшими жирными. Рекомендуемая концентрация для введения 2 %
Никколипид 81S	липидный комплекс, состоящий из батилового спирта и очищенного соевого лецитина – имеет строение схожее с кожным салом при содержании в креме масляной фазы до15 % – рекомендуемая концентрация для введения – 1,5 %
Симульгель INS 100	hydroxyethyl acrylate/ Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer and isohexadecane and polysorbate 60 рекомендуемая концентрация для введения – 2 %
Увлажнители	
Глицерин Пропиленгликоль Гиалуроновая кислота	рекомендуемая концентрация – 3 %. рекомендуемая концентрация – до 5 % рекомендуемая концентрация – до 0.1 %
Консерванты	
Euxyl 9010	компоненты, угнетающие рост микроорганизмов и увеличивающие сроки хранения крема.
Салициловая кислота	
Биологически активные вещества	
Экстракт Лука мевежьего Экстракт огуречника аптечного	компоненты, обладают антимикробным, антибактериальным и противоперхотным действиями.
Пироктон оламин	
Эфирное масло чайного дерева	

Ингредиент эмульсионной основы	Назначение
Щелочной агент, регулятор pH	
ТЭА	регулятор pH
Охлаждающий агент	
Ментол	охлаждающий эффект, облегчает зуд

Выводы

Предложено лекарственное растительное сырье – лук медвежий в качестве противомикробного и противовоспалительного компонента в составе косметического средства, теоретически обоснован состав крема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разнатовский К.И., Терлецкий О.В. Псориатическая болезнь. Диагностика, терапия, профилактика. Москва, РФ. ГЭОТАР-Медиа. 2017; 352.

2 Ермилова А.И., Торшхоева Р.М., Намазова–Баранова Л.С. Псориаз волосистой части головы: средства и методы лечения и ухода. Вопросы современной педиатрии, 2013; 3: 46-51

3. Манукян К.А. Изучение биологически активных веществ листьев лука медвежьего (Állium ursínum) и создание лекарственного средства на их основе. автореферат дис. ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.02 / Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, 2014: 174.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COSMETIC PRODUCTS FOR PREVENTION OF HEAD SKIN DISEASES

Kazanova A.N., Master of the 1 year of education
St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, prof.Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

The composition of the ingredients of emulsion cream for the prevention and treatment of patients with psoriasis of the scalp with anti-inflammatory antibacterial effect containing bear onion extract (Latin Állium ursínum) is proposed.

Keywords: *psoriasis, psoriasis of the scalp, anti-inflammatory drugs.*

REFERENCES

1. Raznatovsky K. I., Terletsky O. V. Psoriatic disease. Diagnostics, therapy, prevention. Moscow, Russia. GEOTAR-Media. 2017; 352.

2. Ermilova A. I., Torshkhoeva R. M., Namazova-Baranova L. S. Psoriasis of the scalp: means and methods of treatment and care. Questions of modern Pediatrics, 2013; 3: 46-51

3. Manukyan K. A. Study of biologically active substances of bear onion leaves (Állium ursínum) and creation of a medicinal product based on them. : autoreferat dis. ... candidate of pharmaceutical Sciences: 14.04.02 / Volgograd state medical University, Volgograd, 2014: 174.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОДТ ИБУПРОФЕНА

Касымов И.Д., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, доц. кафедры ПТЛП, кандидат фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** kasymov.ilya@pharminnotech.com

Рассмотрены особенности орально-диспергируемой лекарственной формы и обосновано создание препарата ибупрофена в форме ОДТ.

Ключевые слова: *орально-диспергируемые таблетки, ибупрофен.*

Орально-диспергируемые таблетки (ОДТ) – таблетки, предназначенные для помещения в полость рта, где они быстро диспергируются до проглатывания [4]. Чаще всего распадаемость ОДТ в слюне составляет не более 10-30 секунд [1,2]. ОДТ не требуют проглатывания, разжёвывания и/или запивания водой. На сегодняшний день существует множество способов изготовления данной ЛФ.

Быстрым растворением ОДТ формы обусловлены следующие её особенности:

• Удобство и простота применения. ЛФ не требует наличия воды под рукой или предварительной подготовки ЛП перед введением (как шипучие таблетки).

• Высвобождение действующего вещества (ДВ) и наступление терапевтического эффекта происходит сразу после приёма.

• Возможность избежать прохождение препарата через систему ЖКТ с соответствующими трансформациями.

• Возможность приёма лекарственной формы пациентами, испытывающими трудности при проглатывании (педиатрия, гериатрия, психотерапия).

• Пористость таблетки и, как следствие, повышенная в сравнении с обычными таблетками хрупкость.

• Необходимость уделить особое внимание маскировке вкуса субстанций, способных вызывать неприятные органолептические ощущения.

В таблице 1 приведена сравнительная характеристика двух лекарственных форм препарата Оланзапина (МНН) [5].

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДВУХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТА ОЛАНЗАПИНА

Параметр	**Оланзапин 10 мг, ОДТ форма**	**Оланзапин 10 мг, таблетка, покрытая оболочкой**
Масса	24 мг	400 мг + 24 мг оболочки
Способ приёма	Сухими руками таблетка извлекается из блистера и сразу кладётся в рот. В течение нескольких секунд она растворяется и легко проглатывается	Внутрь, запивая водой
Распадаемость	Не более 30 секунд после помещения таблетки в полость рта	В течение 15 минут после приёма при отсутствии модификации распадаемости
Прочность	Значительно ниже обычных таблеток, способ извлечения таблетки из блистера путём выдавливания не подходит, так как таблетка разрушается	От 30-50 Н при измерении прочности на раздавливание. Достаточно для извлечения таблетки в неповреждённом виде из блистера путём выдавливания
Устойчивость к влаге	Крайне чувствительны, требуют специальных условий производства с контролем влажности	Устойчивы при производстве и хранении при относительной влажности 70%
Компоненты, мг	Оланзапин – 10	
	Желатин – 7,00 Маннитол – 6,00 Аспартам – 0,80 Метилпарагидроксибензоат натрия – 0,15 Пропилпарагидроксибензоат натрия – 0,05	Лактозы моногидрат – 312,00 Гипролоза – 16,00 Кросповидон – 20,00 Целлюлоза микрокристаллическая – 40,00 Магния стеарат – 2,00

При анализе данных в таблице 1 хорошо видно, что две сравниваемые лекарственные формы за исключением субстанции полностью отличаются по составу, таблетка в форме ОДТ содержит значительно меньшее количество вспомогательных (балластных) компонентов, но при этом оказывает аналогичный терапевтический эффект; её способ приёма более удобен, однако имеется не столь существенный недостаток – таблетки очень хрупкие.

Для того, чтобы оценить актуальность орально-диспергируемых таблеток как лекарственной формы, был проведён анализ рынка препаратов, доступных потребителю на сегодняшний день. Анализ проводился с помощью Государственного реестра лекарственных средств, путём поиска всех зарегистрированных в России препаратов по таким типам ЛФ, как «таблетки, диспергируемые в полости рта», «таблетки диспергируемые в полости рта», «таблетки-лиофилизат» и «таблетки лиофилизированные».

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), на сегодняшний день на российском рынке представлено 38 препаратов ОДТ. Сведения о дате государственной регистрации или перерегистрации регистрационного удостоверения (РУ) представлены в виде таблицы 2:

Таблица 2

ДАТЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ПРЕПАРАТОВ ОДТ

Год регистрации или переоформления РУ	Количество зарегистрированных препаратов
2020 (февраль)	2
2019	16
2018	8
2017	8
2016 -2010	4

По данным таблицы 2 можно сделать вывод, что с каждым годом число ОДТ препаратов увеличивается, причём почти половина всех орально-диспергируемых таблеток на рынке РФ была зарегистрирована или перерегистрирована в 2019 году. Это свидетельствует о том, что интерес к данной лекарственной форме ежегодно возрастает.

Среди 38 препаратов ОДТ, найденных в ГРЛС, всего 5 являются представителями группы НПВП. Действующими веществами в этих препаратах являются кеторолак, нимесулид и мелоксикам. При этом на рынке нет ни одного препарата на основе ибупрофена, не смотря на его высокую популярность (первое место по объёму продаж среди НПВП) и эффективность в качестве антипиретического и анальгезирующего средства [3]. Учитывая текущую ситуацию на рынке, актуальность лекарственной формы и интерес потребителя к препаратам ибупрофена в качестве жаропонижающего средства и для лечения лихорадочных состояний при инфекционных заболеваниях (грипп, ОРВИ и т.п.), разработку препарата ибупрофена в форме орально-диспергируемых таблеток можно считать перспективной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Марахова А.И. Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта. Фармация. 2019; 68 (2): 17-23. DOI: 10.29296/25419218-2019-02-03.

2. Шевченко А.М., Ковалевская Е.Г. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородисперсных лекарственных форм. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014; 1 (6): 24-30.

3. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в российской федерации? Современная ревматология. 2011; 5(3): 68-73.

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки». [Электронное издание]. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/125/index.html.

5. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru [Дата обращения – 18.02.2020].

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF ODT IBUPROFEN

Kasymov I.D., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The features of an orally dispersible dosage form are considered and the creation of an ibuprofen preparation in the form of ODT is justified.

Keywords: *orally disintegrating tablets, ibuprofen.*

REFERENCES

1. Blynskaja E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Minaev S.V., Marahova A.I. Osobennosti sozdanija metodom liofilizacii tabletok, dispergiruemyh v polosti rta. Farmacija. 2019; 68 (2): 17-23. DOI: 10.29296/25419218-2019-02-03. (In Russian)

2. Shevchenko A.M., Kovalevskaja E.G. Tehnologicheskie osobennosti razrabotki sostava i sposobov proizvodstva orodispersnyh lekarstvennyh form. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2014; 1 (6): 24-30. (In Russian)

3. Barskova V.G. Chto nam daet izuchenie statistiki prodazh nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov v rossijskoj federacii? Sovremennaja revmatologija. 2011; 5(3): 68-73. (In Russian)

4. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.4.1.0015.15 «Tabletki». [Jelektronnoe izdanie]. (In Russian) Available at: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/125/index.html.

5. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. (In Russian) Available at: http://grls.rosminzdrav.ru [Accessed – 18.02.2020].

ПРОБЛЕМА НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ И ПУТИ ЕЁ РЕШЕНИЯ

Кобылинская Н.Ю., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Вайнштейн В.А.**, докт. фарм. наук, профессор

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** nadezhda.kobylinskaya@spcpu.ru

Статья посвящена изучению проблемы направленной доставки лекарственных средств в головной мозг и путей её решения.

Ключевые слова: *гематоэнцефалический барьер, головной мозг, направленная доставка лекарственных средств.*

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) образован эндотелиальными клетками (образуют капилляры спинного и головного мозга) и периваскулярными клетками (астроцитами, перицитами, микроглиальными, гладкомышечными) [7]. Он есть у всех животных, обладающих развитой нервной системой [6].

Появление и дальнейшее развитие ГЭБ было обусловлено функциями, которые он выполняет [1]:

Барьерная функция. Благодаря ГЭБ в головной мозг из плазмы крови не поступают эндогенные вещества, образующиеся в организме при патологических состояниях. Также он не допускает попадания в мозг потенциально нейротоксичных ксенобиотиков [6].

Барьерная функция осуществляется посредством энергозависимых транспортных систем ABC, удаляющих поступившие через клеточную мембрану липофильные вещества.

Именно вследствие эффективности этой функции существует проблема направленной доставки лекарственных средств (ЛС) в головной мозг.

Функция поддержания ионного гомеостаза. ГЭБ способствует стабильности ионного состава интерстициальной жидкости. Также он обеспечивает поддержание концентрации ионов, оптимальной для синаптической передачи [1].

Функция обеспечения питания головного мозга. ГЭБ обеспечивает поступление в мозг питательных веществ. Для этой цели существуют различные транспортные системы. Необходимо учитывать, что через ГЭБ могут пройти только соединения, обладающие определёнными свойствами.

Заболевания головного мозга являются очень распространёнными (например, болезнь Альцгеймера [2], болезнь Паркинсона [5], шизофрения [3]). Они часто становятся причиной инвалидизации и смерти людей (например, инсульты [4]). Их лечение, как правило, длительное и дорого стоит.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения вышеперечисленных, а также многих других заболеваний головного мозга, должны обладать способностью преодолевать ГЭБ. Именно это обусловливает актуальность решения проблемы направленного транспорта ЛС в мозг.

Существует несколько способов преодоления ГЭБ:

Модификация ГЭБ. ГЭБ может быть временно открыт. Для того, чтобы его открыть, нужно нарушить структуру плотных контактов, препятствующих попаданию в мозг ЛС. После открытия ГЭБ ЛС проникнут в мозг посредством парацеллюлярного транспорта.

Есть несколько способов модификации гематоэнцефалического барьера: применение вазоактивных веществ, алкилглицеринов, введение осмотических растворов (например, раствора маннитола) [8]. Чаще всего используется последний метод.

В настоящее время модификация ГЭБ не является перспективным способом его преодоления, так как она имеет серьёзные недостатки: недостаточная избирательность; риск диссеминации опухоли в периферические ткани через ГЭБ (при лечении онкологических заболеваний головного мозга); нейротоксичность; недостаточная эффективность.

Липофилизация молекул ЛС. Через ГЭБ способны проникать только липофильные вещества. Улучшить поступление жиронерастворимых соединений может липофилизация их молекул.

Липофилизация молекулы заключается в том, что она модифицируется посредством маскировки полярных группировок неполярными (например, путем алкилирования или этерификации). Вследствие этого гидрофильное соединение становится липофильным пролекарством [8].

После прохождения ГЭБ связи между фрагментами ЛС и его липофильного «проводника» разрушаются. В результате происходит высвобождение лекарства.

Модификация активности выкачивающих транспортных систем. Выкачивающие транспортные системы эффективно удаляют проникшие через апикальную мембрану в цитоплазму эндотелиальных клеток липофильные вещества [1]. Это препятствует поступлению в мозг ЛС.

Активность выкачивающих транспортных систем может увеличиваться при различных патологических состояниях.

Для того, чтобы улучшить доставку в мозг ЛС, используют специальные вещества, способные модифицировать активность выкачивающих транспортных систем. Например, верапамил и дилтиазем применяют для улучшения доставки в мозг паклитаксела (противоопухолевое средство) и итраконазола (противогрибкое средство).

Заключение ЛС в носители. ГЭБ может быть преодолён ЛС, заключёнными в различные липофильные носители (например, в липосомы, мицеллы, солюбилизаты).

Липосомы представляют собой пузырьки сферической формы, диаметром 10-1000 нм, заполненные, как правило, водой с растворёнными в ней веществами, окружённые одним или несколькими двойными слоями (бислоями) липидов. И наружная, и внутренняя их поверхности являются полярными.

Распространены следующие способы улучшения адресной доставки липосомальных ЛС [1]: использование полиэтиленгликоля (ПЭГ) для покрытия липосом («ПЭГилирование»); использование в качестве векторов антител (антитело, закреплённое на липосоме, взаимодействует с находящимся на мембране клетки рецептором); использование пор опухолевых капилляров для пассивной доставки липосом в опухоль (поры опухолей имеют большие размеры по сравнению с порами капилляров нормальных клеток, что связано с эффектом повышенной проницаемости и накопления). Возможно закрепление на поверхности одной липосомы молекул ПЭГ и антител (иммунолипосомы).

В настоящее время выпускаются следующие липосомальные препараты: AmBisone (противогрибковое), Doxil (противоопухолевое), Epaxol-Berna Vaccine (противовирусное), Липосом-форте Трикортин-1000 (нейротропное) и другие.

Вывод

В статье была рассмотрена проблема направленной доставки лекарственных средств в головной мозг и пути её решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляутдин Р.Н. Транспорт лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер: линия Мажино или волшебный Сезам? Молекулярная медицина, 2012; 3: 3-12.

2. Журавлева К. С., Куташов В. А. Современный взгляд на болезнь Альцгеймера. Молодой ученый, 2015; 23: 341-347.

3. Захаров О. П., Куташов В. А. Современные методы лечения шизофрении. Молодой ученый, 2016; 5: 210-212.

4. Матвиец В. С., Куташов В. А. Современный взгляд на диагностику и дифференциальную диагностику геморрагического инсульта. Молодой ученый, 2015; 19: 291-294.

5. Разыщикова Н. М. Генетические аспекты болезни Паркинсона. Молодой ученый, 2017; 12: 148-151.

6. Abbott N.J. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation. Cell. Mol. Neurobiol., 2005; 25: 5–23.

7. Begley D. J. The blood-brain barrier: principles for targeting peptides and drugs to the central nervous system. J. Pharm. Pharmacol., 1996; 4: 136–146.

8. Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood–brain barrier to treat brain diseases. Neurobiol. Dis., 2010; 37: 48–57.

SUMMARY

THE PROBLEM OF DIRECTED DELIVERY OF MEDICINES TO THE BRAIN AND WAYS OF ITS SOLUTION

Kobylinskaya N. Y., 1th year undergraduate
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article is devoted to the study of problems associated with the delivery of drugs to the brain and ways to solve it.

Keywords: *blood-brain barrier, brain, targeted drug delivery.*

REFERENCES

1. Alyautdin R.N. Transport lekarstvennykh veshchestv cherez gematoentsefalicheskiy bar'yer: liniya Mazhino ili volshebnyy Sezam? Molekulyarnaya meditsina, 2012; 3: 3-12. (in Russian).

2. Zhuravleva K. S., Kutashov V. A. Sovremennyy vzglyad na bolezn' Al'tsgeymera. Molodoy uchenyy, 2015; 23: 341-347. (in Russian).

3. Zakharov O. P., Kutashov V. A. Sovremennyye metody lecheniya shizofrenii. Molodoy uchenyy, 2016; 5: 210-212. (in Russian).

4. Matviyets V. S., Kutashov V. A. Sovremennyy vzglyad na diagnostiku i differentsial'nuyu diagnostiku gemorragicheskogo insul'ta. Molodoy uchenyy, 2015; 19: 291-294. (in Russian).

5. Razyshchikova N. M. Geneticheskiye aspekty bolezni Parkinsona. Molodoy uchenyy, 2017; 12: 148-151. (in Russian).

6. Abbott N.J. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation. Cell. Mol. Neurobiol., 2005; 25: 5–23.

7. Begley D. J. The blood-brain barrier: principles for targeting peptides and drugs to the central nervous system. J. Pharm. Pharmacol., 1996; 4: 136–146.

8. Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood–brain barrier to treat brain diseases. Neurobiol. Dis., 2010; 37: 48–57.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Коцур Ю.М., асп. 2 года обучения, Доломанжи А., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Флисюк Е.В.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** uliya.kocur@spcpu.ru

Разработаны составы таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия с пролонгированным высвобождением. Изучены особенности применения технологии влажной грануляции для данных табле-

ток. Изучены физико-химические и технологие свойства гранулятов, а также проведен контроль качества таблеток с пролонигрованным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия.

Ключевые слова: *пролонгированное высвобождение, матричные таблетки, технология влажной грануляции, модифицированное высвобождение, прессуемость, сыпучесть.*

В настоящее время среди твердых дозированных лекарственных форм широкий интерес представляют таблетки, обладающие пролонгированным высвобождением. Согласно ГФ РФ XIV изд. таблетки с пролонгированным высвобождением – таблетки для приема внутрь, покрытые специальной оболочкой или содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по специальной технологии, для замедленного непрерывного высвобождения действующих веществ [1].

В большинстве случаев эффект пролонгации высвобождения достигается двумя способами. В первом случае эффект пролонгации высвобождения достигается за счет создания матричных (каркасных) таблеток, содержащих активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и полученный с использованием таких вспомогательных веществ, которые обеспечивают замедленное высвобождение лекарственного вещества (ЛВ). Во втором случае – создается оболочка с применением специальных полимеров, благодаря которой высвобождение АФИ происходит во всех отделах ЖКТ с определенной скоростью.

Пролонгированное высвобождение обладает рядом преимуществ, таких как: снижение пиковых концентраций ЛВ в крови, уменьшение выраженности концентрационно-зависимых побочных эффектов, увеличение комплаентности пациента.

Целью данной работы являлось создание матричных таблеток, содержащих новый АФИ, 4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия, обладающих пролонгированным высвобождением с применением технологии влажной грануляции.

Экспериментальная часть

Объектом исследования в данной работе являлся АФИ – 4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия. Субстанция была синтезирована на кафедре органической химии СПХФУ. АФИ обладает антистеатозным действием. Разовая доза препарата составляет 60 мг, суточная – 180 мг [2].

В качестве вспомогательных веществ для пролонгации высвобождения применяли гидрофильные и инертные полимеры, обеспечивающие пролонгированное высвобождение ЛВ: гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) торговой марки VivaPharm® (JRS Pharma, Германия); карбомер торговой марки Carbopol® 71G NF (Lubrizol, США); аммония метакрилата сополимер Eudragit® RS PO (Evonic Pharma, Германия) и этилцеллюлоза (ЭЦ) торговой марки BonuCel® (BioGrund, Германия).

В качестве порообразующего компонента использовали проливинилпирролидон торговой марки Kollidon® CL (BASF, Германия). В качестве лубриканта применяли стеарат магния фармакопейного качества (LekkoStyle, Россия), в качестве гидрофильного связующего использовали микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) Microcel® 101 (Roquette, Франция).

Таблеточные массы получали путем влажной грануляции. Составы таблеточных масс представлены в табл.1.

Таблица 1

СОСТАВЫ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ

Компоненты, %	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия	50,00	50,00	50,00	50,00
ГПМЦ	27,78	-	-	-
ЭЦ	-	27,78	-	-
Eudragit® RS PO	-	-	27,78	-
Carbopol® 71G	-	-	-	27,78
Microcel® 101	10,00	10,00	10,00	10,00
Kollidon® CL	11,22	11,22	11,22	11,22
Стеарат магния	1,00	1,00	1,00	1,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00

Гранулирование – это направленное укрупнение частиц, т.е. – это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины.

Грануляция необходима для улучшения сыпучести таблетной массы, что происходит в результате значительного уменьшения суммарной поверхности частиц при их слипании в гранулы и, следовательно, соответствующего уменьшения трения, возникающего между этими частицами при движении [3, 4].

Все компоненты таблеточной смеси, кроме лубриканта, помещали в ротационный смеситель типа «пьяная бочка» DGN-II (CapsulCN, Китай) для равномерного смешивания ингредиентов. Полученную смесь компонентов увлажняли водой очищенной и получали гранулулят в миксере-грануляторе SMG3-6-1 (Chongoing Pharmaceutical Machinery Co., Ltd, Китай). Влажные гранулы высушивали в сушильном шкафу с принудительной конвекцией OF-12G (JeioTech, Корея) до остаточной влажности 1,5 ± 0,5 %. Полученный гранулят калибровали в коническом калибраторе ZLJ-125 Chongoing Pharmaceutical Machinery Co., Ltd, Китай). Сухой откалиброванный гранулят смешивали со стератаом магния в смесителе типа «пьяная бочка». Полученные таблеточные массы анализировали по показателям: сыпучесть, прессуемость, насыпная плотность, потеря в массе при высушивании в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд [1].

Результаты анализа свойств таблеточных масс представлены в табл. 2.

Таблица 2

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОЧНЫХ МАСС

Показатели	**Состав 1**	**Состав 2**	**Состав 3**	**Состав 4**
Сыпучесть, сек/100г	3,5 ± 0,2	2,8 ± 0,4	4,2 ± 0,1	2,3 ± 0,5
Насыпная плотность, г/мл	0,56 ± 0,03	0,48 ± 0,07	0,62 ± 0,06	0,63 ± 0,04
Прессуемость, Н	110,0 ± 0,1	113,0 ± 0,5	107,0 ± 0,3	108,0 ± 0,2
Потеря в массе при высушивании, %	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,5	1,0 ± 0,2

Получали таблетки массой 360 ± 18 мг и диаметром 10 мм на однопуансонном таблеточном прессе Erweka EP-1 (Erweka,Германия) при усилии прессования 0,2-0,5 кН.

Полученные таблетки контролировали по показателям: описание, прочность на раздавливание, истираемость в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд [1].

Результаты изучения технологических параметров модельных таблеток представлены в табл. 3.

Таблица 3

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ 4,4’-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ

Показатели	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Описание	Белые, двояковыпуклые таблетки, без сколов и трещин	Белые, двояковыпуклые таблетки, без сколов и трещин	Белые, двояковыпуклые таблетки, без сколов и трещин	Белые, двояковыпуклые таблетки, без сколов и трещин
Прочность на раздавливание, Н	90 ± 3	89 ± 5	101 ± 4	105 ± 3
Истираемость, %	0,10 ± 0,05	0,13 ± 0,07	0,21 ± 0,02	0,24 ± 0,07

Также для полученных таблеток изучение кинетики высвобождения в соответствии с тестом «Растворение» по требованиям ОФС 1.4.2.0014.15. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм [1].

В качестве среды растворения использовали: для первых 2 ч – 0,01М раствор кислоты хлористоводородной, для последующих 10 ч – фосфатный буферный раствор с pH 6,8. Количество перешедшего в среду растворения вещества определяли спектрофотометрически на приборе СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия). Результаты изучения представлены на Рис. 1.

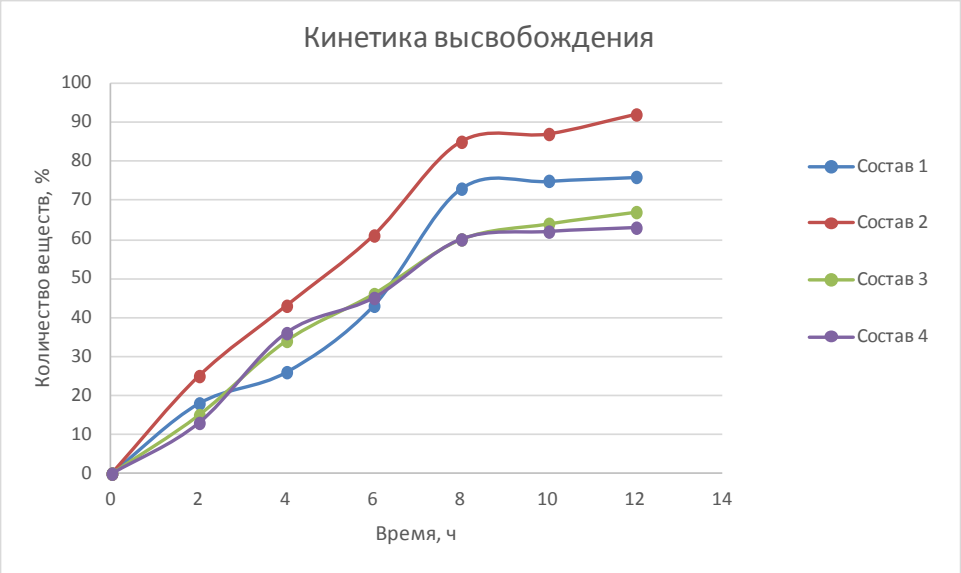


Рис. 1. Кинетика высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)-дибензоатнатрия из таблеток пролонгированного действия различных составов

Выводы

Разработаны составы таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия с пролонгированным высвобождением с применением технологии влажной грануляции. Изучены физико-химические и технологические свойства гранулятов, технологические параметры таблеток, а также проведено изучение кинетики высвобождение АФИ из таблеток. Полученные в результате работы таблетки обладают пролонгированным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. [Электронное издание]. Режим доступа на: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Радько С.В. Болотина Ю.Д., Поверяева А.М. Оценка влияния 4,4" – (пропандиамидо)дибензоата натрия на физическую работоспособность мышей к экспериментальным стеатозом печени. Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». СПб: СПХФУ; 2017: 29-32.

3. Ajay V, Tirupa M, Amaranth. Formulation and evaluation of propanlol extende release tablet. An International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences; 2011;2(1):58-61.

4. Joshi A, Dashora K. A review – modified release drug delivery system and its significance. Current research in biological and pharmaceutical sciences; 2014; 3(5): 1-6.

SUMMARY

PECULIARITIES OF WET GRANULATION TECHNOLOGY APPLICATION FOR THE PRODUCTION OF 4.4'-(PROPANEDIAMIDO)SODIUM DIBENZOATE TABLETS WITH PROLONGED RELEASE

Kotsur J.M., 2th year postgraduate student, Dolomanji A. 2th year graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Compositions of tablets based on 4.4'-(propanediamido)sodium dibenzoate with prolonged release have been developed. The peculiarities of wet granulation technology application for these tablets are studied. Physico-chemical and technological properties of granulates were studied and quality control of tablets with prolonged release on the basis of 4,4'-(propandiamido)sodium dibenzoate was conducted.

Keywords: *prolonged release, matrix tablets, wet granulation technology, modified release, compressibility, bulk density.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 2. [Electronic edition]. Access mode at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Radko S.V., Bolotina J.D., Poverjaeva A.M. Otsenka vlijania 4,4" – (propandiamido)dobenzoata natria na fizicheskuju rabotosposobnost mishej k experimentalnjim statozom pecheny. Sbornyik materialov V Vserossiyskoi nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhdunarodnim uchastiem "Innovatsii v zdorovie nacii". SPb: SPCPU; 2017: 29-32. (in Russian)

3. Ajay V, Tirupa M, Amaranth. Formulation and evaluation of propanlol extende release tablet. An International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences; 2011;2(1):58-61.

4. Joshi A, Dashora K. A review – modified release drug delivery system and its significance. Current research in biological and pharmaceutical sciences. 2014; 3(5): 1-6.

РАЗРАБОТКА СУППОЗИТОРИЕВ С ХЛОРОПИРАМИНА ГИДРОХЛОРИДОМ

Кочиева В.А., студ. 5 курса, Качанкина Е.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Морозов Ю.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова,
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail: moroz52@yandex.ru

Проведены исследования по выбору оптимальной основы для суппозиториев с хлоропирамина гидрохлоридом. Полученные суппозитории проанализированы по показателям: «Описание», «Определение однородности массы суппозиториев», «Качественный и количественный анализ», «Время полной деформации».

Ключевые слова: *суппозитории, хлоропирамина гидрохлорид, антигистаминные лекарственные препараты.*

Препаратами выбора при лечении аллергий являются антигистаминные препараты. Одним из ярких и хорошо известных представителей антагонистов H_1-гистаминовых рецепторов является хлоропирамина гидрохлорид (ХГ). Он достаточно безопасен в применении и купирует выраженный кожный зуд, что уменьшает вероятность усиления сосудистого отека, а также риск присоединения вторичной бактериальной инфекции, возникающей при расчесывании больным кожных покровов. В силу наличия инъекционной лекарственной формы (ЛФ), супрастин является ЛС выбора для купирования приступов аллергии, но не удобен в применении для детей, так как путь введения довольно болезненный и требует помощи медицинского персонала. Поэтому, на наш взгляд, разработка суппозиториев с ХГ для применения в педиатрической практике – задача вполне актуальная [1, 2].

Экспериментальная часть

В педиатрической практике при выборе суппозиторной основы, предпочтение отдают липофильным основам, так как у них отсутствует раздражающий эффект на слизистую оболочку прямой кишки. Что касается гидрофильных полиэтиленоксидных основ, то они все меньше пользуются успехом, что обусловлено их дегидратирующими свойствами. Дифильные основы не рассматривались при выборе, так как содержат поверхностно-активные вещества, которые в свою очередь, не рекомендуется использовать в детских лекарственных формах. Исходя из этого, нами были рассмотрены 4 липофильные основы: Витепсол H-15, Витепсол S-51, Витепсол S-58, Витепсол W-35.

Для получения образцов суппозиториев использовали модельную концентрацию ХГ 0,01 г на 1 суппозиторий (1,0 г). Учитывая свойство ХГ легко растворяться в воде, в суппозиторные основы вводили его в виде тонкоизмельченного порошка. Суппозитории получали методом выливания. Для выбора оптимальной основы мы проведи биофармацевтические исследования методом диализа через полупроницаемую мембрану. Средой для диализа служила вода очищенная. Диализ проводили в термостате при температуре 37 °С. На стеклянную трубку длиной 10 см, на один конец закрепляли целлофановую мембрану, на которую помещали измельченную массу одного суппозитория. Диализную трубку с мембраной погружали в термостатированный химический стакан. Отбор проб диализата проводили через 15, 30, 45 и 60 минут

с помощью пипетки в количестве 5 мл с немедленным восполнением взятого количества чистого растворителя в диализатор. В отобранных пробах определяли количество высвободившегося ХГ методом спектрофотометрии при длине волны 244 нм в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм. Результаты определения кинетики высвобождения ХГ из суппозиторных основ представлены на диаграмме (рис. 1).

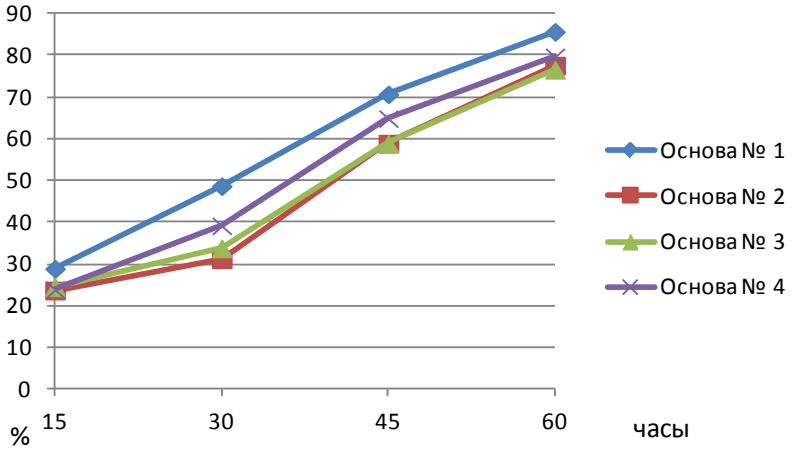


Рис. 1. Динамика высвобождения ХГ из суппозиторных основ: основа № 1 – Витепсол S-51; основа № 2 – Витепсол W-35; основа № 3 – Витепсол Н-15; основа № 4 – Витепсол S-58

Установлено, что степень высвобождения ХГ через 15 минут начинает высвобождаться из всех основ. К 60 минуте эксперимента наблюдается максимальное количество ХГ во всех диализатах. Наиболее полное и быстрое высвобождение наблюдается из основы № 1 – Витепсол S-51, поэтому она выбрана нами для дальнейших исследований.

Далее в суппозиториях определяли количество действующего вещества спектрофотометрическим методом [3]. Методика эксперимента*:* 1 суппозиторий растворяли в 50 мл 96 % спирта этилового. Затем 5,0 мл полученного раствора доводили до 100,0 мл 96 % спиртом этиловым. В качестве раствора стандартного образца, использовали раствор, полученный по методике: 0,050 г (точная навеска) ХГ в 50,0 мл 96 % спирта этилового; затем 1,0 мл полученного раствора доводила до 100,0 мл 96 % спиртом этиловым и перемешивали. Раствором сравнения служил 96 % спирт этиловый. Измерения проводили на спектрофотометре ПЭ-5400-УФ при длине волны 244 нм, в кювете с толщиной слой 10 мм. На рисунке 2 представлен спектр поглощения ХГ.

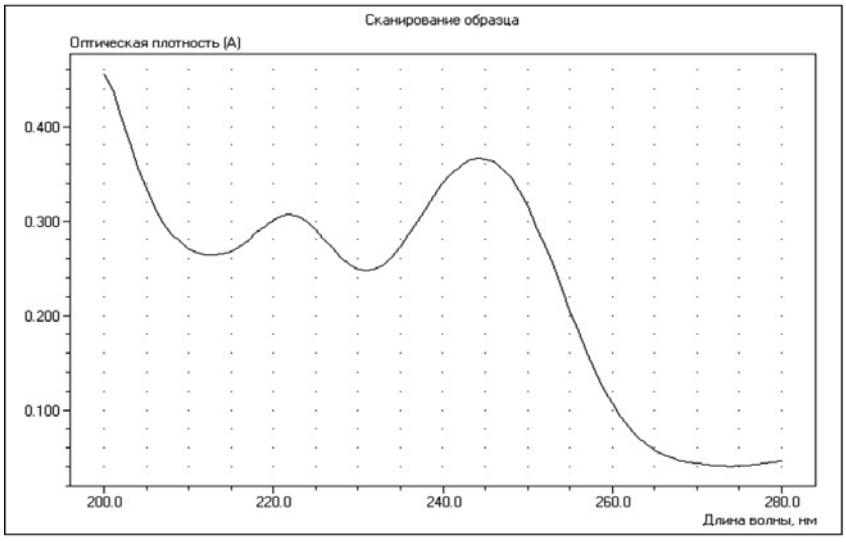


Рис. 2. УФ-спектр поглощения ХГ

По результатам измерения оптических плотностей установили, что 1 суппозиторий содержит в среднем 0,0097±0,0001 г ХГ. Для качественного обнаружения ХГ нами предложен использовать метод хромато-

графии в тонком слое сорбента на пластинах Silufol F_{365} в системе растворителей бензол:спирт этиловый 96 %:раствор аммиака (80:20:1). Хроматограмма представлена на рисунке 3.

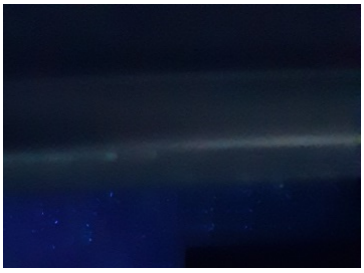


Рис. 3. Хроматограмма ХГ в тонком слое сорбента (слева – зона адсорбции раствора суппозитория; справа – зона адсорбции раствора рабочего стандартного образца ХГ)

Определение однородности массы суппозиториев. Данный показатель составил 0,97 г, отклонения от средней массы суппозиториев находятся в пределах от -1,4 % до + 1,3, что соответствует требованиям ГФ IV издания, Т.2, ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» – допустимое отклонение ± 5 %. Время полной деформации определяли в соответствии с ГФ IV издания, Т.2, ОФС.1.4.2.0010.15 «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе». В результате установлено, что суппозитории полностью деформируются на 7 минуте эксперимента.

Выводы

Результаты проведенного исследования можно считать положительными, что свидетельствует о возможном использовании детских суппозиториев с ХГ в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тамразова О.Б. Антигистаминные препараты в лечении простудных заболеваний у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 281–286.

2. Абрамович Р.А. Основы разработки и технологии получения суппозиториев с использованием отечественных субстанций: Автореф. дис. … док. фарм. наук. Москва. 2013; 42.

3. Кучинская А.А., Заяц Н.И. Валидация методики УФ-спектрофотометрического определения действующего вещества в лекарственном средстве. Труды БГТУ. Серия 2: Химические технологии, биотехнология, геоэкология. 2016; 4: 133-136.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES WITH CHLOROPYRAMINE HYDROCHLORIDE

Kochieva V.A., 5th year student, Kachankina E.A., 4th year student
North Ossetian state University named after Kostya Levanovich Khetagurov;
44-46, Vatutina str, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Studies have been conducted to select the optimal basis for suppositories with chloropyramine hydrochloride. The obtained suppositories were analyzed according to the following indicators: “Description”, “Determination of the uniformity of the mass of suppositories”, “Qualitative and quantitative analysis”, “time of complete deformation”.

Keywords: *suppositories, chloropyramine hydrochloride, children’s dosage forms, antihistamines*.

REFERENCES

1. Tamrazova O.B. Antigistaminnye preparaty v lechenii prostudnykh zabolevanii u detei. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2015; 14 (2): 281–286. (in Russian).

2. Abramovich R.A. Osnovy razrabotki i tekhnologii polucheniya suppozitoriev s ispol’zovaniem otechestvennykh substantsii: Avotref. dis. … dok. farm. nauk. Moskva. 2013; 42. (in Russian).

3. Kuchinskaya A.A., Zayats N.I. Validatsiya metodiki UF-spektrofotometricheskogo opredeleniya deistvuyushchego veshchestva v lekarstvennom sredstve «Khloropiramin, krem». Trudy BGTU. Seriya 2: Khimicheskie tekhnologii, biotekhnologiya, geoekologiya. 2016; 4: 133-136. (in Russian).

ИССЛЕДОВАНИЕ НАТУРАЛЬНЫХ ФИТОДОБАВОК С ЦЕЛЬЮ ПРОИЗВОДСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Крылова П.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Панкина И.А.** к.т.н., доцент
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
194064, Санкт-Петербург, Политехническая улица, д. 29, Российская Федерация

***E-mail*:** pol1nakrylova@yandex.ru

Разработан метод получения порошка функционального назначения из плодов рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia*). Исследованы важнейшие физико-химические показатели порошка из плодов рябины и черемухи. Показана целесообразность использования порошка исследуемых плодов в качестве добавки с целью получения функциональных хлебобулочных изделий.

Ключевые слова: *функциональные ингредиенты, порошок, растительное сырье, рябина, черемуха.*

Ухудшение экологии, частые стрессы, неправильное питание и несбалансированность химического состава существующих продуктов являются основными причинами ухудшения здоровья человека: развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и нарушения обменных процессов [1]. По этим причинам перед пищевой промышленностью стоит актуальная проблема повышений пищевой ценности продуктов питания. Один из способов ее решения – обогащение продуктов функциональными ингредиентами. К ним относят: пищевые волокна, витамины, минеральные вещества, ПНЖК, пробиотики, пребиотики или синбиотики [2].

В настоящее время ведется активная разработка функциональных продуктов питания в хлебопекарной промышленности. Хлеб – один из самых распространенных продуктов питания, однако не является полноценным по химическому составу. Эту проблему решают добавлением в рецептуру хлеба функциональных ингредиентов.

Одна из перспективных групп функциональных ингредиентов – растительное сырье. Это обусловлено тем, что в зависимости от вида растительное сырье содержит большое количество ценных веществ: макро- и микроэлементов, пищевых волокон, полифенолов, органических кислот, витаминов, белков и пр. Наибольшим потенциалом обладают экстракты и порошки из рябины, шиповника, черемухи, используемые для укрепления клейковины пшеничной муки, ускорения процессов брожения теста и повышения пищевой ценности готовой продукции [3].

Особенный интерес представляет добавка из порошка плодов рябины обыкновенной *(Sorbus aucuparia L.)*. Она в больших количествах содержат витамин С (до 160 мг%) и каротин (до 56 мг%), сахар (до 5 %), органические кислоты (2,5%), дубильные (0,5 %) и пектиновые (0,5 %) вещества, сорбиновую кислоту, аминокислоты, эфирные масла, каротиноиды (до 20 мг %), аскорбиновую кислоту (до 200 мг %), флавоноиды, амигдалин и йод. Такой химический состав объясняет противоцинготное, антиоксидантное, антитоксическое, антихолестеринемическое и др. действия плодов рябины [4].

Не менее перспективным видом сырья для создания функциональных пищевых продуктов является черемуха (*Prúnus pádus*). Плоды черемухи содержат комплекс полезных веществ, обладающих бактерицидным и укрепляющим действием на организм человека: витамин С, В, А, К и Е, дубильные вещества, эфирные масла, фитонциды, органические кислоты, сахар и гликозиды. Включение в рацион изделий из черемуховой муки позволяет предотвратить простудные заболевания, снять воспаление и повысить иммунитет, укрепить нервную систему [5].

Экспериментальная часть

В настоящей работе объектами исследования были выбраны образцы порошков (муки) из плодов рябины и черемухи. Был использован порошок плодов черемухи ТМ «Дивинка» (Алтайский край). Порошок из плодов рябины получали в лабораторных условиях методом сублирмационной сушки с помощью лиофильной сушилки АК5-50Н (ГК «Профлаб», РФ). Получение мелкодисперсного порошка высушенных плодов осуществляли с помощью лабораторной мельницы «Brabender» (Германия). Влажность рябиновой и черемуховой муки определяли в соответствии с ГОСТ 9404-88. Крупность помола образцов порошков определяли с помощью ситового анализа просеиванием порошка через набор сит. Титруемую кислотность образцов определяли титрованием болтушки из плодов растений 0,1 н раствором NaOH в присутствии фенолфталеина.

Плоды рябины обыкновенной высушивали в сушильном аппарате в течение 30 часов. Высушенные плоды измельчали на лабораторном измельчители, затем – на лабораторной мельнице. Получили рябиновый порошок – однородную сыпучую массу оранжевого цвета с явно выраженным рябиновым запахом и вкусом. Далее проводили исследования физико-химических показателей муки из плодов черемухи и рябины с целью их использования при создании функциональных хлебобулочных изделий. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИЗУЧАЕМЫХ ВИДОВ МУКИ

Наименование образца	Влажность, %	Титруемая кислотность, %	Активная кислотность, pH	ОВП, mV
Порошок из плодов рябины	6,91±0,98	3,40	3,25	205
Порошок из плодов черемухи	6,27±0,76	1,40	3,92	184

Исследование влажности муки из плодов рябины обыкновенной выявило невысокие значения показателя. Если сравнивать с требованиями нормативной документации для муки пшеничной хлебопекарной (ГОСТ 26574-2017), то значения влажности для муки из плодов рябины и черемухи не превышает допустимого значения – 15 %.

Титруемая кислотность муки из плодов рябины в 2,4 выше, чем аналогичный показатель муки плодов черемухи. Это может объясняться более высоким содержанием органических кислот в плодах рябины по сравнению с плодами черемухи.

Активная кислотность порошка облепихи имеет меньшее значение, а показатель окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) имеет большее значение, чем соответствующие показатели у порошка из черемухи.

Для определения крупности помола порошков просеивали навеску 50 г через сита с размером отверстий 0,5 мм и 0,25 мм. Результаты определения крупности помола порошка исследуемых образцов представлены в табл. 2.

Таблица 2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРУПНОСТИ ПОМОЛА ПОРОШКОВ

Размер частиц, мм	Порошок из плодов рябины,%	Порошок из плодов черемухи,%
≥0,50	9,50 ± 0,01	0,74 ± 0,01
0,50≤…≥0,25	27,94 ± 0,01	19,26 ± 0,01
≤0,25	62,56 ± 0,01	80,00 ± 0,01

Определение фракционного состава образцов показало, что порошок из плодов черемухи имеет более мелкий помол, чем порошок из рябины. Возможно, при использовании этих видов порошков в качестве функциональной добавки при производстве хлебобулочных изделий дисперсность порошка может оказать влияние на физико-химические и органолептические свойства готовых изделий.

Выводы

Разработан метод получения порошков функционального назначения из плодов рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia*). Исследованы показатели влажности, титруемой и активной кислотности, ОВП и крупность помола порошков из плодов рябины и черемухи. Результаты исследований позволяют рекомендовать исследуемые порошки с целью функциональных добавок при производстве хлебобулочных изделий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панкина И.А., Белокурова Е.С., Севастьянова А.Д. Использование семян нетрадиционных культур при создании мучных кондитерских изделий. Материалы всероссийской НПК «Здоровьесберегающие технологии в ВУЗе: состояние и перспективы». Орел. 2018: 142-147.

2. Функциональные продукты питания: учебное пособие/ Гаделева Х.К., Кунакова Р.В., Аверьянова Е.В. и др. – Москва: Кнорус, 2014: 302.

3. Апарышева В.В. Порошкообразный продукт из плодов шиповника и рябины в технологии хлебобулочных изделий // Известия высших учебных заведений. Пищевая биотехнология. 2011; №5: 102-103.

4. Остроумов Л.А., Кригер О.В., Карчин К.В., Щетинин М.П. Исследование химического состава плодов рябины обыкновенной (Sorbus aucuparia), произрастающей в Кемеровской области//Техника и технология пищевых производств. 2014; № 4: 38-42.

5. Типсина Н.Н., Яковчик Н.Ю., Глазырин С.В. Перспективы использования черемухи обыкновенной // Вестник Красноярского аграрного университета. 2013: 262-270.

SUMMARY

RESEARCH OF NATURAL PHITOGRAPHS FOR THE PURPOSE PRODUCTION OF FUNCTIONAL FOOD PRODUCTS

Krylova P.A., 4th year student
Peter the Great St.Petersburg Polytechnic University
29, Polytechnic St., St. Petersburg, 194064, Russian Federation

A procedure was developed for the production of functional flour from the ashberry (*Sorbus aucuparia*). The most important physicochemical parameters of ashberry and bird cherry powder were investigated. The expediency of using the powder of the studied fruits as an additive in order to obtain functional bakery products was shown.

Keywords: *functional ingredients, flour, vegetable raw materials, ashberry, bird cherry.*

REFERENCES

1. Pankina I.A., Belokurova E.S., Sevast'janova A.D. Ispol'zovanie semjan netradicionnyh kul'tur pri sozdanii muchnyh konditerskih izdelij. Materialy vserossijskoj NPK «Zdorov'esberegajushhie tehnologii v VUZe: sostojanie i perspektivy». Orel. 2018: 142-147.

2. Funkcional'nye produkty pitanija: uchebnoe posobie/ Gadeleva H.K., Kunakova R.V., Aver'janova E.V. i dr. – Moskva: Knorus, 2014: 302.

3. Aparysheva V.V. Poroshkoobraznyj produkt iz plodov shipovnika i rjabiny v tehnologii hlebobulochnyh izdelij // Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Pishhevaja biotehnologija. 2011; №5: 102-103.

4. Ostroumov L.A., Kriger O.V., Karchin K.V., Shhetinin M.P. Issledovanie himicheskogo sostava plodov rjabiny obyknovennoj (Sorbus aucuparia), proizrastajushhej v Kemerovskoj oblasti//Tehnika i tehnologija pishhevyh proizvodstv. 2014; № 4: 38-42.

5. Tipsina N.N., Jakovchik N.J., Glazyrin S.V. Perspektivy ispol'zovanija cheremuhi obyknovennoj // Vestnik Krasnojarskogo agrarnogo universiteta. 2013: 262-270.

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЦВЕТКОВ ЛИПЫ СЕРДЦЕВИДНОЙ И ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ

Кузьмин А.В., магистр. 2 года обучения
Руководитель: **Легостева А.Б**., доцент каф. ПТЛП, к.фарм.н
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Mrbc053@gmail.com

Проведено изучение кинетики экстракции цветков липы сердцевидной и плодов софоры японской двухфазной системой экстрагентов (ДСЭ) для введения в состав косметического средства.

Ключевые слова*: цветки липы сердцевидной, плоды софоры японской, лекарственное растительное сырье, биологически активные вещества, двухфазная система экстрагентов.*

Основной стадией получения препаратов природных соединений является экстрагирование лекарственного растительного сырья [1]. Растительное сырье, которое используется в производстве фитопре-

паратов, содержит обширный комплекс биологически активных веществ (БАВ) различной полярности, извлечение которых в полной мере не всегда удается достичь [1]. При использовании различных методов экстракции с применением одного извлекателя, значительное количество БАВ остается в шроте. Для решения данной проблемы целесообразно применить систему из двух несмешивающихся между собой растворителей – двухфазную систему экстрагентов. При изучении возможностей использования в качестве экстрагента двухфазных систем растворителей доказано, что совместное применение водно-спиртовых растворов (различной концентрации) и масел позволяет значительно увеличить выход липофильных соединений [2]. В большинстве случаев в качестве гидрофильной фазы используются различные водные растворы этилового спирта, глицерина и др., а в качестве липофильной фазы – масла, жиры, вазелин и вазелиновое масло, синтетические косметические эмоленты, компоненты суппозиторных основ, а также летучие органические растворители [1].

Принимая во внимание вышеперечисленные достоинства ДСЭ, именно этот метод выбран для экстрагирования лекарственного растительного сырья (ЛРС).

Экспериментальная часть

Получение комплекса БАВ осуществлено методом ультразвуковой экстракции с применением двухфазной системы растворителей. При извлечении БАВ учтено, что ультразвук может изменить активность извлекаемых веществ за счет разрушения химической структуры компонентов. Полученную вытяжку фильтруют от шрота, а затем центрифугируют и разделяют гидрофильную и гидрофобную фракции для анализа БАВ в каждой из частей.

В качестве масляной фазы выбрано масло из зародышей кукурузы, так как по содержанию незаменимых жирных кислот – линолевой и линоленовой – превосходит многие другие масла, в том числе подсолнечное, очищает стенки сосудов, снижает уровень холестерина в крови, уменьшает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а так же способствует восстановлению защитных функций кожи и улучшению цвета лица [3]. В качестве спиртовой фазы использован спирт этиловый 70%.

В качестве сырья применены цветки липы сердцевидной, а также плоды софоры японской. Липовый цвет содержит эфирное масло (около 0,05%), в состав которого входит сесквитерпеновый спирт фарнезол (главный компонент эфирного масла, от присутствия которого зависит запах свежего сырья); полисахариды (7-10%), включающие галактозу, глюкозу, рамнозу, арабинозу, ксилозу и галактуроновую кислоту, дубильные вещества, слизь и др. Что касается софоры японской, то содержащийся в составе рутин предупреждает образование тромбов, обладает противовоспалительными и антиокислительными свойствами. предупреждает образование тромбов, обладает противовоспалительными и антиокислительными свойствами.

При осуществлении экстракции выбранного лекарственного растительного сырья, флаконы, заполненные сырьем и ДСЭ, помещают в ультразвуковую ванну. Изучение кинетики извлечения БАВ проведено в следующих временных интервалах: 30 сек., 1 мин., 5 мин., 8 мин., 10 мин. После чего смесь фильтруют, полученное извлечение центрифугируют и разделяют на фракции. Далее в спиртовой фазе количественно определяют сумму БАВ. Результаты проведенных экспериментов представлены на рисунке 1.

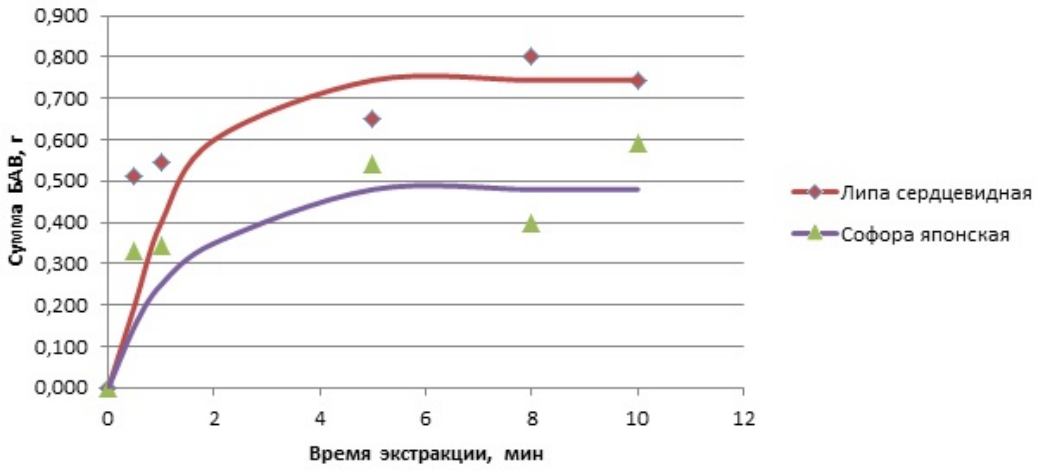


Рис. 1. Кинетика экстракции цветков лип сердцевидной и софоры японской

Выводы

Проведена экстракция цветков липы и плодов софоры японской ДСЭ под действием ультразвука. В соответствии с полученными данными сделано заключение, что как для липы сердцевидной, так и для софоры японской процесс экстрагирования целесообразно заканчивать через 6,0 минут. Следовательно данное сырье можно экстрагировать совместно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнштейн В.А., Каухова И.Е. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств – СПБ. : Прспект Науки, 2010. – 104 с.

2. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения : учебное пособие / под. ред. Г.П. Яковлева. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 847 с. : ил.

3. Растительные масла жирные // Большая российская энциклопедия. Том 28. – М., 2015. – С. 250-251.

SUMMARY

STUDY OF THE KINETICS OF EXTRACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF FLOWERS OF LYPE-HEART-SHAPED AND FRUITS OF SOFORA JAPANESE

Kuzmin A.V., 2nd year master

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

The kinetics of the extraction of heart-shaped linden flowers and Sophora Japanese fruits is studying for introduction into the composition of cosmetic product.

Keywords: *heart-shaped linden flower, Sophora Japanese fruits, biologically active substances, biphasic extractant system.*

REFERENCES

1. Vaynshteyn V.A., Kauhova I.E Dvuhfaznaya ekstrakciya v poluchenii lekarstvennyh I kosmeticheskih sredstv – SPB. : Prospekt Nauki, 2010/ – 104 s. (In Russian)

2. Farmakognoziya. Lekarstvennoe sirye rastitelnogo I zhivotnogo proishozhdeniya : uchebnoye posobie / pod red. G.P. Yakovleva. – 3-e izd., ispr. I dop. – SPB. : SpecLit, 2013. – 847 s. : il. (in Russian).

3. Rastitelnie masla jirniye // Bolshaya rossiyskaya enciklopedia. Tom 28. – M., 2015. – S. 250-251 (in Russian).

РАЗРАБОТКА ПРОЕКТА РЕКОНСТРУКЦИИ УЧАСТКА ПО ПРОИЗВОДСТВУ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Куленко А.О., студ. 4 курса, Кодаш А.А., магистр 1 года обучения

Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: kulenko.aleksandr@pharminnotech.com

В данной статье рассматривается технология и особенности проектирования участка по производству косметического крема.

Ключевые слова: *GMP, реконструкция, производство, крем, косметические средства, косметика.*

Косметика – это специальные средства по уходу за кожей лица, рук, тела, ногтями, волосами, применяемые для улучшения их состояния и внешнего вида. По характеру используемых биологически активных ингредиентов и по технологии производства косметические средства можно сравнить с лекарственными средствами наружного применения. Главное отличие в различном функциональном назначении: косметические средства применяются с целью очищения, профилактики или коррекции косметических недостатков кожи или волос, а лекарственные средства используются с целью лечения дерматологических проблем [3].

Косметические кремы представляют собой смесь синтетических и натуральных продуктов: жиров, воска, масел, настоев или экстрактов лекарственных трав, витаминов, красителей, антиоксидантов, консервантов, отдушек и других добавок, обеспечивающих потребительские свойства кремов и разрешенных к применению в установленном порядке [1].

В производстве косметических средств применяется оборудование, аналогичное применяемому в производстве мягких лекарственных форм:

1. Реакторы для приготовления концентратов
2. Реакторы для приготовления основ (реакторы-плавители)
3. Реакторы-гомогенизаторы
4. Мазетерки
5. Тубонаполнительные машины
6. Оборудование для вторичной и транспортной упаковки

Использование данного технологического оборудования предполагает наличие соответствующих производственных помещений и их взаимное расположение таким образом, который в полной степени обеспечивает логичную последовательность технологических стадий. Также необходимо учитывать потоки сырья, готовой продукции и персонала.

Существует ряд принципов, которым необходимо следовать, при проектировании производственного участка [2]. Помещения следует располагать, проектировать, строить и использовать таким образом, чтобы:

1. Гарантировать защиту продукции;
2. Обеспечивать эффективную очистку, санитарную обработку и техническое обслуживание;
3. Минимизировать риск перепутывания продукции, сырья и упаковочных материалов;
4. Выделить помещения или определённые зоны для промежуточного хранения и контроля качества продукции сырья;
5. Предусмотреть подсобные помещения для переодевания персонала в рабочую одежду, включающие душевые и туалеты, бытовые помещения.

Исходя из данных требований и специфики ведения технологического процесса, разрабатываются различного вида компоновочные решения, что и является основным этапом проектирования нового, или же реконструкции уже функционирующего производства.

Разработанное компоновочное решение представляет собой условную схему планировки производственных помещений и оборудования, выполненное с учетом поточности технологического процесса, чистых зон и требований по пожарной безопасности производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ 31460-2012 «Кремы косметические. Общие технические условия»

2. ГОСТ ISO 22716-2013 «Продукция парфюмерно-косметическая. Надлежащая производственная практика (GMP). Руководящие указания по надлежащей производственной практике»

3. КоролёвФарм [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.korolevpharm.ru/articles/gmp-v-kosmetike.html (дата обращения – 22.02.20)

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF THE RECONSTRUCTION PROJECT FOR THE PRODUCTION OF COSMETICS

Kulenko A.O., 4th year student, Kodash A.A., 1st year master
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

This article discusses the technology and design features of the site for the production of cosmetic cream.

Keywords: *GMP, reconstruction, cosmetics, production.*

REFERENCES

1. GOST 31460-2012 «Kremy kosmeticheskie. Obshchie tekhnicheskie usloviya» (in Russian)

2. GOST ISO 22716-2013 «Produktsiya parfyumerno-kosmeticheskaya. Nadlezhashchaya proizvodstvennaya praktika (GMP). Rukovodyashchie ukazaniya po nadlezhashchei proizvodstvennoi praktike» (in Russian)

3. KorolevFarm [Elektronnyi resurs] Rezhim dostupa: https://www.korolevpharm.ru/articles/gmp-v-kosmetike.html (data obrashcheniya – 22.02.20) (in Russian).

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ХОЛОДНОГО ТЕПЛОНОСИТЕЛЯ НА СКОРОСТЬ ОХЛАЖДЕНИЕ РАСТВОРА ПРИ ИЗОГИДРИЧЕСКОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ

Кушнерев Д.И., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Маркова А.В.**, доцент, кандидат технических наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** dmitrij.kushnerev@spcpu.ru

Проведено исследование по влиянию начальной температуры и расхода холодных теплоносителей, терминола и воды, на время и скорость охлаждения раствора при изогидрической кристаллизации парацетамола. Установлено, что быстрое охлаждение происходит при использовании воды. При использовании терминола наблюдается минимум времени охлаждения при начальной температуре примерно 5 °С независимо от расхода.

***Ключевые слова**: изогидрическая кристаллизация, раствор парацетамола, терминол, вода, охлаждение раствора.*

В производстве фармацевтической продукции надлежащего качества одной из ключевых стадий является очистка путем кристаллизации. Ввиду этого представляется крайне важным заранее определять набор оптимальных для проведения процесса параметров подаваемых холодных теплоносителей для интенсификации и ускорения процесса изогидрической кристаллизации. Помимо этого, размер получаемых кристаллов во многом зависит от скорости охлаждения раствора. В качестве хладагентов нами выбраны терминол и вода, исходя из их физико-химических свойств, а также доступности в использовании на фармацевтическом производстве. В данной работе проведена сравнительная характеристика влияния параметров выбранных теплоносителей на время и скорость охлаждения при изогидрической кристаллизации.

Экспериментальная часть

Последовательность вычислений строилась исходя из математической модели периодического процесса охлаждения в емкостном аппарате с рубашкой и мешалкой (таблица 1). В основу расчета периодического процесса положена обобщенная математическая модель периодического аппарата идеального смешения [1]. В рубашку аппарата подавались хладагенты: терминол или вода.

Расчеты по процессу кристаллизации проводились в среде автоматизированных вычислений Mathcad с использованием функциональных зависимостей с целью минимизации повторяющихся выражений что также позволяет исключить вариант появления ошибок при вводе разных значений.

Охлаждение партии весом 1 тонна проводилось в стандартном эмалированном аппарате, вместимостью 1 м^3 (таблица 1).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕМКОСТНОГО АППАРАТА С РУБАШКОЙ

Толщина эмалированной поверхности, м	0,0015
Толщина стенки аппарата, м	0,014
Толщина стенки рубашки, м	0,006
Диаметр штуцера, м	0,05
Диаметр рубашки, м	1,312
Диаметр аппарата без учета рубашки, м	1,231
Диаметр мешалки, м	0,85
Поверхность теплообмена, м	4,33
Высота рубашки, м	1,24
Интенсификация вращения мешалки, об/с	2,167

Начальные данные для раствора парацетамола и выбранных охлаждающих жидкостей приведены в таблице 2.

Таблица 2

ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ ДЛЯ РАСТВОРА ПАРАЦЕТАМОЛА И ОХЛАЖДАЮЩИХ ЖИДКОСТЕЙ

Начальная температура раствора парацетамола, °С	70
Конечная температура раствора парацетамола, °С	25
Начальная температура терминола варьировалась, °С	-5 ÷ 20
Начальная температура охлаждающей воды, °С	5 ÷ 20
Масса раствора парацетамола, кг	1000
Расход теплоносителя в рубашку варьировался, кг/ч	1000 ÷ 50000

Среди множества факторов, оказывающих влияние на процесс кристаллизации, варьировались расход подаваемого теплоносителя и его начальная температура (табл. 2).

Данные, полученные в результате расчетов по матричным значениям расходов, представлены на рисунке 1, что дает возможность определить время, затрачиваемое на проведение процесса охлаждения и темп охлаждения насыщенного раствора парацетамола.

По рисунку 1 можно заметить, что при использовании терминола наблюдается минимум времени охлаждения при начальной температуре примерно 5 °С независимо от расхода.

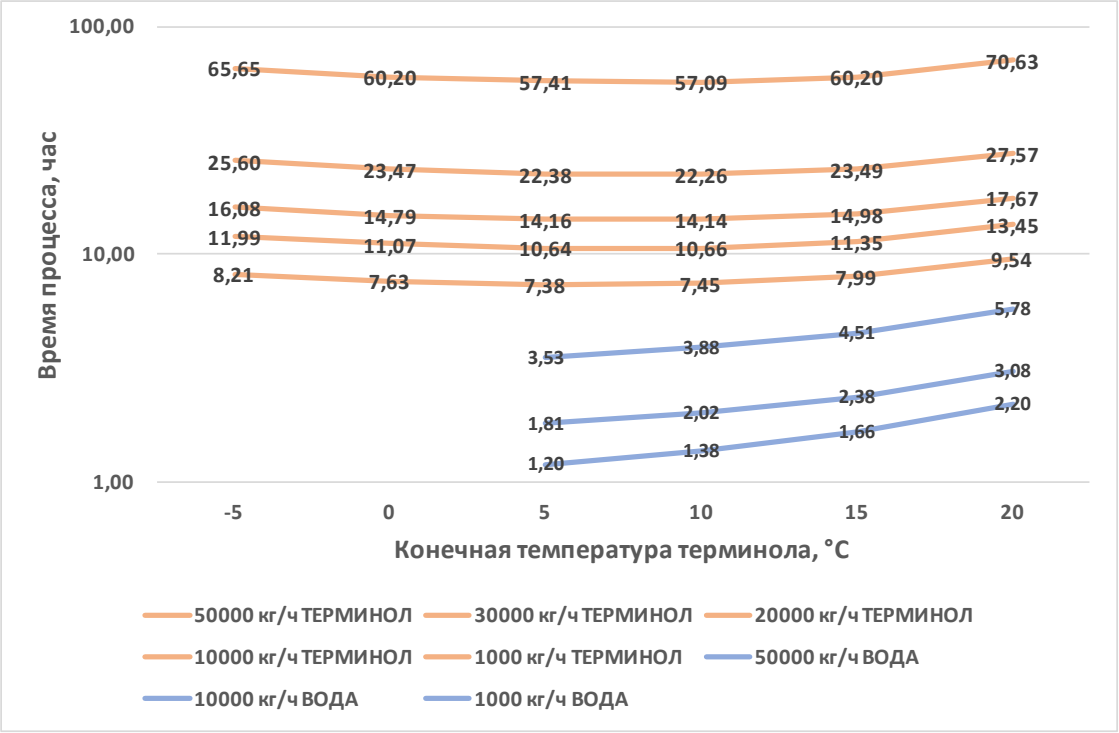


Рис. 1. Графики зависимости времени охлаждения водного раствора парацетамола от расхода и температуры теплоносителей, терминола и воды

Гораздо более сильное влияние на время охлаждения влияет именно расход теплоносителя. Так при расходе в 50 т/ч время охлаждения 1 тонны водного раствора парацетамола может достигать менее 10 часов, а при расходе 1 т/ч время охлаждения может достигать 70 часов – для терминола.

При охлаждении водой ситуация гораздо лучше: максимальное время охлаждения может достигать примерно 6 часов при расходе теплоносителя в 1000 кг/ч и 1,2 часа при расходе 50 т/час.

Такая разница между теплоносителями определяется их физико-химическими свойствами.

Вывод

Определено влияние параметров теплоносителей на проведение процесса охлаждения раствора парацетамола. Установлено, что охлаждения терминолом гораздо продолжительнее, чем охлаждающей водой при различных вариациях их расхода и температуры. Терминол целесообразно использовать в случае, когда требуется медленное охлаждение раствора. Воду следует использовать для быстрого охлаждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушнерев Д.И., Управляемое пересыщение при периодической изогидрической кристаллизации // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» – 2019, 291-293.

2. Erik Temmel, Sebastian Wloch, Uwe Müller, Detlef Grawe, Robert Eilers, Heike Lorenz, Andreas Seidel-Morgenstern Aufreinigung durch mehrstufige Gegenstromkristallisation zur Herstellung hochreiner Pharmazeutika // Chemie Ingeniur Technik – 2013; 85, No. 10, 1581-1588.

3. Javadzadeh Y., Dizaj S.M., Vazifehasl Z., Mokhtarpour M. Recrystallization of Drugs – Effect on Dissolution Rate // IntechOpen. – 2015; Chap. 6: 192–201.

4. Zoltan K. Nagy, Mitsuko Fujiwara, Xing Yi Woo, Richard D. Braatz Determination of the Kinetic Parameters for the Crystallization of Paracetamol from Water Using Metastable Zone Width Experiments // Ind. Eng. Chem. Res. – 2008, 47, 1245-1252.

5. Mitsuko Fujiwara, Zoltan K. Nagy, Jie W. Chew, Richard D. Braatz First-principles and direct design approaches for the control of pharmaceutical crystallization // Journal of Process Control 15 – 2005; 493-504.

SUMMARY

INFLUENCE OF COLD COOLANT PARAMETERS ON THE COOLING RATE OF THE SOLUTION DURING ISOHYDRIC CRYSTALLIZATION

Kushnerev D.I., 2th year master's student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A study was conducted on the effect of the initial temperature and flow of cold heat carriers, oil and water, on the time and speed of cooling of the solution during isohydric crystallization of paracetamol. It is established that rapid cooling occurs when using water. When using the terminal, there is a minimum cooling time at an initial temperature of approximately 5 °C, regardless of the flow rate

Keywords: *isohydric crystallization, paracetamol solution, terminol, water, solution cooling.*

REFERENCES

1. Kushnerev D.I., Controlled supersaturation at periodic etherically crystallization// Collection of materials of the IX all-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation « Young pharmacy – potential of the future » – 2019, 291-293 (in Russian)

2. Erik Temmel, Sebastian Wloch, Uwe Müller, Detlef Grawe, Robert Eilers, Heike Lorenz, Andreas Seidel-Morgenstern Aufreinigung durch mehrstufige Gegenstromkristallisation zur Herstellung hochreiner Pharmazeutika // Chemie Ingeniur Technik – 2013; 85, No. 10, 1581-1588.

3. Javadzadeh Y., Dizaj S.M., Vazifehasl Z., Mokhtarpour M. Recrystallization of Drugs – Effect on Dissolution Rate // IntechOpen. – 2015; Chap. 6: 192–201.

4. Zoltan K. Nagy, Mitsuko Fujiwara, Xing Yi Woo, Richard D. Braatz Determination of the Kinetic Parameters for the Crystallization of Paracetamol from Water Using Metastable Zone Width Experiments // Ind. Eng. Chem. Res. – 2008, 47, 1245-1252.

5. Mitsuko Fujiwara, Zoltan K. Nagy, Jie W. Chew, Richard D. Braatz First-principles and direct design approaches for the control of pharmaceutical crystallization // Journal of Process Control 15 – 2005; 493-504.

КЛОНАЛЬНОЕ МИКРОРАЗМНОЖЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Лобанова Е.Н., студ. 3 курса
Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, к. фарм.н., доцент, **Шебитченко Т.С.**, ассистент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** lobanova.elena@pharminnotech.com

В статье рассмотрены особенности технологии клонального микроразмножения для разных видов лекарственных растений.

Ключевые слова: *микроклональное размножение, питательные среды, in vitro, растительные экспланты, лекарственное растениеводство.*

Достижения в области культуры клеток и тканей привели к созданию нового метода вегетативного размножения – клонального микроразмножения (получение в условиях in vitro (в пробирке), неполовым путем растений, генетически идентичных исходному экземпляру). Этот метод имеет ряд преимуществ перед существующими традиционными способами размножения: получение генетически однородного материала, освобождение растений от вирусов за счет использования меристемной культуры, сокращение продолжительности селекционного периода, возможность проведения работ круглый год и экономия площадей, необходимых для выращивания посадочного материала. Микроклональное размножение – современный эффективный метод получения здоровых саженцев плодовых, ягодных, клубнеплодных, декоративных редких видов и древесных пород. Применение метода является перспективным направлением для получения посадочного материала лекарственных растений [1].

Процесс микроразмножения можно разделить на четыре этапа:

1. Выбор растения-донора, выбор условий культивирования и метода стерилизации, изолирование эксплантов и получение стерильной культуры
2. Микроразмножение (достижение максимального количества мериклонов)
3. Укоренение размноженных побегов в стерильных условиях
4. Выращивание растений в условиях теплицы и подготовка их к реализации или посадке в поле

Питательные среды для культивирования должны содержать все необходимые растениям макроэлементы (азот, фосфор, калий, магний, кальций, серу, железо) и микроэлементы (бор, марганец, цинк, медь, молибден и др.). Выбор питательной среды осуществляется согласно роду или виду растения и подбирается индивидуально, чаще всего экспериментальным путем. Чаще всего используется среда Мурасига-Скуга (MS), содержащая сбалансированный состав питательных веществ. Древесные формы выращивают на среде Woody Plant Medium WPM, бобовые культуры на среде Гамборга и Эвелега.

Основной метод, используемый при клональном микроразмножении растений – активация развития уже существующих в растении меристем. Это достигается добавлением в питательную среду веществ цитокининового типа действия, индуцирующих развитие многочисленных пазушных побегов. Как правило, для этого используют 6-бензиламинопурин (БАП), 6-фурфуриоаминопурин (кинетин), 2-изпентениладенин (2ip) или зеатин [2]. В качестве эксплантов используют семена или ростки растений, апикальные и пазушные почки, микрочеренки, а также каллусную культуру.

В исследовании Калашниковой Е.А. и соавторов получение лекарственных растений рода диоскореи с высоким содержанием биофлаваноидов осуществляли из боковых и верхушечных почек, листовых пластинок, многолетних клубней и семян. Культивирование проводили на питательной среде, содержащей минеральные соли по прописи MS, а также различные вещества с цитокининовой и ауксиновой активностью. В качестве цитокининов изучали влияние БАП, 2ip, кинетина в концентрациях от 0,5 до 1,0 мг/мл, а также препараты Дропп и Цитолеф в концентрациях 0,01 1,0 мг/мл. Из веществ с ауксиновой активностью изучали влияние α-нафтилуксусной кислоты (НУК), индолилмасляной кислоты (ИМК), индолил-3-уксусной кислоты (ИУК). Экспланты выращивали в условиях световой комнаты, где выдерживалась температура 24 ºС. Для укоренения микропобегов использовали модифицированную среду MS, содержащую ½ нормы макросолей, 20 г/л сахарозы, 7 г/л агара, а также ИУК 1мг/л [3].

В исследовании Марамохина Э. В. изучены особенности размножения культур таких адаптогенных растений, как лимонник китайский (*S. Chinensis)*, элеутерококк колючий (*E. senticosus*) и элеутерококк сидячецветковый (*E. Sessiliflorus)*. Были использованы микропобеги для индуцирования роста побега из

почек, листья для стимуляции каллусогенеза, семена для получения стерильных проростков. Основныме питательные среды – MS, а также среда Кворина-Лепорье (QL). Однако pH среды изменяли с целью подбора оптимального уровня для культивируемых объектов. Для культивирования микрочеренков, а также стимуляции каллусогенеза элеутерококков двух видов применяли среду MS с тидиозуроном, а также MS с БАП. Часть пробирок с семенами подвергнуты искусственной холодовой стратификации, а часть использовалась для культивирования в условиях с температурой в пределах 25-27°С. Для культивирования микрочеренков лимонника китайского применялись среды MS с pH – 5 и QL без модификации. Были опробованы и модифицированные среды MS с 6-БАП и кинетином. В качестве модификации в среде QL применялись 6-БАП и 2ip. Средняя продолжительность субкультивирования микропобегов элеутерококка составила 20-25 суток, лимонника китайского 15-20 суток. Начало каллусогенеза у элеутерококка наблюдалось через 18-27 сут., у лимонника китайского 16-23 сут. [4]

Для получения возобновляемого сырья лапчатки белой Тихомировой Л. И. и соавторами разработана технология микроклонального размножения и выращивания в условиях гидропоники. Вегетативные почки побегов в весеннее время отделяли от корневища. Стерилизацию проводили 0,1% раствором сулемы (10 мин). Питательные среды готовили по прописи MS, содержащие 1,0-2,5 мкМ БАП. Через 20-30 суток развившиеся побеги пересаживали на среды размножения, содержащие 0,5-1,0 мкМ БАП+0,25-0,5 мкМ ИУК+0,05 мкМ гиббереловой кислоты. Укореняли микропобеги на среде MS, дополненной 3 мкМ НУК. Выращивание растительного сырья осуществляли в питательном растворе на основе жидкой MS, содержащей ¼ состава макросолей, ¼ состава микросолей, полный набор витаминов, хелата железа и кальция хлористого. Растительную массу получали при температуре 24-26 °С, режим освещения: 16 ч день, 8 ч ночь [5].

Использование технологии клонального микроразмножения позволяет круглый год получать посадочный материал и сокращать время селекционного периода, а также имеет ряд других преимуществ перед традиционными способами размножения растений. Применение этой технологии для разных видов лекарственных растений способствует накоплению теоретической и практической базы, которая впоследствии позволяет применять эту технологию в промышленных масштабах для получения качественного растительного сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Некрасова, Д.А. Получение посадочного материала лекарственных растений методами микроклонального размножения / Д.А. Некрасова, Н.С. Пивоварова, М.Н. Повыдыш // Инновации в здоровье нации: матер. VII Всерос. научно-практич. конф. с междун. уч. (Санкт-Петербург, 07-08 ноября 2019 г.). – Санкт-Петербург, 2019. – С. 297-300.

2. В.С. Шевелуха, Е.А. Калашникова, С.В. Дегтярев и др.: Сельскохозяйственная биотехнология. Под ред. В.С. Шевелухи. – М.:Высш. Шк.: 1998: 416.

3. Калашникова Е.А., Зайцева С. М., Доан Тху Тхун, Киракосян Р. Н.. Особенности микроклонального размножения лекарственных растений рода Дискореи с высоким содержанием биофлаваноидов в условиях in vitro. Norwegian Journal of Development of the International Science, 2019; (36): 4-5.

4. Марамохин Э. В. Клональное микроразмножение некоторых лекарственных растений из семейства Schizandraceae и Araliaceae в культуре in vitro. Ростовский научный журнал, 2017; [Электронное издание]. Режим доступа: http://rostjournal.ru/?p=1907 (дата обращения 20.02.2020)

5. Тихомирова Л. И., Базарнова Н. Г., Ильичёва Т. Н., Сысоева А. В. Способ получения лекарственного растительного сырья лапчатки белой (Potentilla alba L.) в условиях гидропоники. Химия растительного сырья, 2016; 3: 59-60. DOI: 10.14258/jcprm.2016031228.

SUMMARY

CLONAL MICROPROPAGATION OF MEDICAL PLANTS

Lobanova E.N., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article discusses the features of clonal micropropagation technology for different types of medicinal plants.

Keywords: *microclonal propagation, growth media, in vitro, plant explants, medicinal plant growing.*

REFERENCES

1. Nekrasova, D.A. Poluchenie posadochnogo materiala lekarstvennyh rastenij metodami mikroklonal'nogo razmnozhenija / D.A. Nekrasova, N.S. Pivovarova, M.N. Povydysh // Innovacii v zdorov'e nacii: mater. VII Vseros. nauchno-praktich. konf. s mezhdun. uch. (Sankt-Peterburg, 07 – 08 nojabrja 2019 g.). – Sankt-Peterburg, 2019. – S. 297-300. (in Russian).

2. V.S. SHeveluha, E.A. Kalashnikova, S.V. Degtyarev i dr.: Sel'skohozyajstvennaya biotekhnologiya. Pod red. V.S. SHeveluhi.-M.:vyssh. SHk.: 1998: 416. (in Russian).

3. Kalashnikova E.A., Zajceva S. M., Doan Thu Thun, Kirakosyan R. N. Osobennosti mikroklonal'nogo razmnozheniya lekarstvennyh rastenij roda Diskorei s vysokim soderzhaniem bioflavanoidov v usloviyah in vitro. Norwegian Journal of Development of the International Science, 2019; (36): 4-5. (in Russian).

4. Maramohin E. V. Klonal'noe mikrorazmnozhenie nekotoryh lekarstvennyh rastenij iz semejstva schizandraceae i araliaceae v kul'ture in vitro. Rostovskij nauchnyj zhurnal, 2017; [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://rostjournal.ru/?p=1907. (in Russian).

5. Tihomirova L. I., Bazarnova N. G., Il'ichyova T. N., Sysoeva A. V. Sposob polucheniya lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya lapchatki beloj (Potentilla alba L.) v usloviyah gidroponiki. Himiya rastitel'nogo syr'ya, 2016; 3: 59-60. DOI: 10.14258/jcprm.2016031228. (in Russian).

ОПТИМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ЭКСТРАКЦИИ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ ИЗ ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО КОРНЕЙ

Лукашеня В.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Лукашов Р.И.,** канд.фарм.наук, доц.
Белорусский государственный медицинский университет,
220045, Минск, пр.Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

***E-mail*:**vikalhr98@gmail.com

В процессе выполнения работы определены оптимальные условия экстракции гидроксикоричных кислот (ГКК) из одуванчика лекарственного корней: температура экстракции – 80°, время экстракции – 60 минут.

Ключевые слова: *гидроксикоричные кислоты, одуванчика лекарственного корни, экстракция.*

Одуванчик лекарственный (*Taraxacum officinale*) – многолетнее травянистое растение, относящееся к семейству сложноцветных (*Asteraceae*). Широко распространен в лесостепной зоне. Встречается в дикорастущем виде в Беларуси, Украине, Европейской части России, Средней Азии [1].

Одуванчик лекарственный применяется в народной медицине в качестве ранозаживляющего, противовоспалительного и лактогенного средства. В официнальной медицине используют корни и траву одуванчика лекарственного для стимулирования аппетита, при диспепсических расстройствах, как диуретическое и желчегонное средство. Фармакологическая активность растения обусловлена биологически активными веществами, входящими в его состав. В корнях и траве одуванчика лекарственного обнаружены гидроксикоричные кислоты (ГКК), которые проявляют антиоксидантный, желчегонный, диуретический, противовоспалительный и антимикробный эффект [2].

Одуванчик лекарственный включён в Государственную фармакопею Республики Беларусь (ГФ РБ), Европейскую фармакопею, Немецкую и Французскую гомеопатические фармакопеи, Американскую травяную фармакопею. Стандартизацию одуванчика лекарственного корней по ГФ РБ проводят по сумме фенолкарбоновых кислот.

Согласно ГФ РБ ГКК из одуванчика лекарственного корней экстрагируют водой [3]. Однако в научной литературе представлены сведения о том, что органические растворители и их водные растворы лучше извлекают ГКК по сравнению с водой [4], что актуализирует поиск новых эффективных способов экстракции ГКК из данного сырья и определение ее оптимальных условий.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили одуванчика лекарственного корни производства ООО «НПК Биотест» (серия 941218, срок годности до 09.2022). В качестве экстрагента использована смесь, состоящая по объ-

ему из 10% ацетона, 50 % пропанола-1 и 40% воды. Состав смеси для экстрагирования был подобран в предыдущих исследованиях [5].

Экстракцию проводили при различных температурах (20°, 40°, 60°, 80°, 100°) в течение следующих временных промежутков: 30, 60, 90, 120, 180 и 360 мин.

Содержание ГКК определяли спектрофотометрически в пересчёте на хлорогеновую кислоту, используя методику, изложенную в ГФ РБ. Данная методика определения основана на образовании окрашенного соединения при последовательном добавлении к испытуемому извлечению раствора *хлористоводородной кислоты Р*, реактива Арнова (водный раствор *натрия нитрита Р* и *натрия молибдата Р*), раствора *натрия гидроксида Р* и последующем измерении оптической плотности системы при длине волны 525 нм.

В первой части работы определили зависимость содержания ГКК в извлечениях из одуванчика лекарственного корней от температуры экстракции (рисунок 1).

Рис. 1. Зависимость содержания ГКК в одуванчика лекарственного корнях от температуры экстракции

Из рисунка 1 следует, что содержание ГГК в одуванчика лекарственного корнях зависит от температуры экстракции. При экстракции при 80°С наблюдается максимальное содержание ГКК (0,851±0,183%), что можно объяснить интенсификацией массопереноса без значительного жидкофазного окисления ГКК в процессе экстракции. При 20°, 40° и 60° массоперенос меньше в сравнении с 80°, а при температуре 100° интенсифицируются процессы жидкофазного окисления, что приводит к разрушению ГКК.

Затем определена зависимость содержания ГКК в извлечениях из одуванчика лекарственного корней от продолжительности экстрагирования при 80° (рисунок 2).

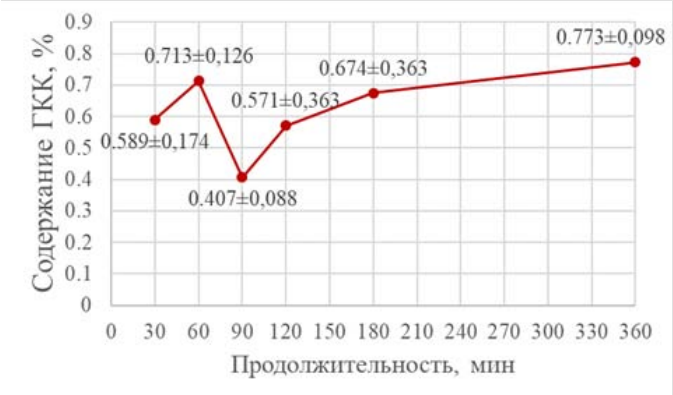


Рис. 2. Зависимость содержания ГКК (%) в одуванчика лекарственного корнях от продолжительности экстракции

В соответствии с рисунком 2 оптимальным промежутком времени для наиболее полной экстракции является 60 мин.

Выводы

В ходе работы установлены оптимальные условия экстракции гидроксикоричных кислот из одуванчика лекарственного корней. Оптимальная температура экстракции – 80°С, что связано с максимальной интенсификацией массопереноса без значительного окисления ГКК. Оптимальное время экстракции – 60 минут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова В.И. Флора Республики Беларусь: медицинское и хозяйственное значение. Витебск: ВГМУ, 2004–2005: 342 с.
2. Дитченко Т.И., Юрин В.М. Разработка состава продукционной питательной среды для культивирования каллусной ткани эхинацеи пурпурной в качестве источника гидроксикоричных кислот. Труды БГУ, 2011; 6: 39–46.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 2. "Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья". сост. С.И. Марченко [и др.], 2-е изд. Молодечно, 2016.
4. Лукашов Р.И., Гурина Н.С. Одуванчик лекарственный. Часть 1. Компонентный состав. Рецепт, 2019; 1: 71–80.
5. Лавшук В. В. Подбор экстракционной смеси для извлечения гидроксикоричных кислот из одуванчика лекарственного корней. Вестник ПГФА, 2019; 23: 213–215.

SUMMARY

OPTIMAL CONDITIONS FOR THE EXTRACION OF HYDROCINNAMIC ACIDS FROM DANDELION ROOTS

Lukashenya V.V., 5th year student
Belorussian State Medical University
83 Dzerzhinsky Ave. Minsk, 220045, Republic of Belarus

During the work, the optimal conditions of hydrocinnamic acids from dandelion roots were determined: extraction temperature is 80°, extraction temperature is 60 minutes.

Keywords: *hydrocinnamic acids, dandelion roots, extraction*.

REFERENCES

1. Karpova V.I. Flora Respubliki Belarus': medicinskoe i hozjajstvennoe znachenie. Vitebsk: VGMU, 2004–2005: 342 s.
2. Ditchenko T.I., Jurin V.M. Razrabotka sostava produkcionnoj pitatel'noj sredy dlja kul'tivirovanija kallusnoj tkani jehinacei purpurnoj v kachestve istochnika gidroksikorichnyh kislot. Trudy BGU, 2011; 6: 39–46.
3.Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Belarus'. Tom 2. "Kontrol' kachestva substancij dlja farmacevticheskogo ispol'zovanija i lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja". sost. S.I. Marchenko [i dr.], 2-e izd. Molodechno, 2016.
4. Lukashov R.I., Gurina N.S. Oduvanchik lekarstvennyj. Chast' 1. Komponentnyj sostav. Recept, 2019; 1: 71–80.
5. Lavshuk V. V. Podbor jekstrakcionnoj smesi dlja izvlechenija gidroksikorichnyh kislot iz oduvanchika lekarstvennogo kornej. Vestnik PGFA, 2019; 23: 213–215.

К РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Лукман А.К., студ. 3 курса, Изтелеуова Э.Е., студ. 3 курса,
Мухаметкали Ш.Т., студ. 3 курса
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
050012, г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан
Руководитель: **Абросимова О.Н.**, доцент, кандидат фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: lookman_a_k@mail.ru

Литературный обзор посвящен цикорию обыкновенному, обладающему антиоксидантной, антидиабетической, противовоспалительной, противовирусной, антибактериальной активностью и представляющему интерес для создания новых лекарственных средств на его основе.

Ключевые слова: *цикорий обыкновенный, фармакологическая активность, биологически активные вещества, лекарственное растительное сырье, фитосубстанция.*

Цикорий обыкновенный (в народе крысиный корень) – многолетнее растение семейства сложноцветных, достигающее в высоту до 1,5 метров, с мясистым веретенообразным стержневым корнем. Стебель полый, ребристый, который покрыт грубыми волосками и в разных местах изгибается и растопыренно ветвится. Нижние листья перистолопастные, по мере же продвижения вверх по стеблю становятся все более простыми, листья находящиеся в самом верху– ланцетные. Все растение содержит горький млечный сок. Цветки – голубого, иногда розового или белого цвета. Они располагаются по одному или небольшими группами на стебле, раскрываются только на солнце и очень быстро отцветают. Отцветшие цветки сразу же заменяются новыми [1].

Цикорий обыкновенный применяется в традиционной медицине всего мира и в лечебных целях используются экстракты, отвары, порошки, мази и сиропы из семян, корней, листьев, цветков, а также широко применяются выделенные из него и идентифицированные компоненты. Например в Древнем Египте цикорий обыкновенный находил применение при лечении сахарного диабета, желчных камней, заболеваний желудка а, так же как тонизирующее средство. В Индии семена цикория обыкновенного использовались в качестве лекарств при заболеваниях печени, корень при лечении желтухи, увеличении печени, подагры, ревматизма. В традиционной медицине Италии листья этого растения использовали для профилактики организма, для лечения высокого кровеносного давления. Корень применяли при лечении артериосклероза и артрита. В странах Европы корни цикория использовались при лечении нефритов, энуреза, заболеваний селезенки, геморроя [2].

Корни цикория обыкновенного содержат полисахарид инулин (40-60%), гликозиды интибин (0,032–0,2%), 8 илактуцин (1–2%), фруктозу (4–10%), пектиновые вещества (2–4%), жирные кислоты (линолевая, пальмитиновая, линоленовая, стеариновая) (2–3%), стерины (α-амирин, тараксастерол, β-ситостерол) (3–5%), смолы и холин (3–4%). В химический состав корней цикория обыкновенного входят также дубильные вещества, витамины С (0,02–0,03%), Е (0, 02– 0,04%) и В (0,03–0,05%), РР (0,24%), белки (1–2%) и ряд микроэлементов – никель (0,012%), цирконий (0,010%), ванадий (0,009%), в больших количествах – железо (0,07%), хром (0,04%), цинк (0,03%), медь (0,03%) [3]. На сегодняшний день из цикория обыкновенного учеными мира выделены и идентифицированы более 100 индивидуальных веществ, основная часть которых обладают различной фармакологической активностью, в том числе антиоксидантной, антидиабетической, противовоспалительной, противовирусной, антибактериальной активностью [4, 5].

Сухой экстракт цельного растения цикория и сухой экстракт семян, а так же порошки листьев цикория обыкновенного имеют антидиабетическую активность. Антимикробную активность против *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* и *Candida albicans* показывает сухой экстракт цельного растения по данным исследования проведенных в Индии 2012 году и в Болгарии 2007 году. Как показали исследования проведенные в 1990 году Японией компонент входящий в состав цикория обыкновенного, сесквитерпеноидный фитоалексин цихоралексин, имеет противогрибковую активность. Ученые Новой Зеландии и Дании 2003 и 2011 годах определили антигельминтную активность [4,5].

Создание лекарственных средств из лекарственного растительного сырья является актуальной тенденцией современной фармации. Лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья все больше привлекает внимание исследователей мира, так как они не уступают по эффективности синтетическим средствам и являются более безопасными. Вместе с тем, нужно отметить, что в современной фармацевтической практике экстракты, полученные из лекарственного растительного сырья, используются как самостоятельное лекарственное средство и как полупродукт для получения лекарственных и косметических форм. Основным доказательством актуальности их исследования являются зарегистрированные в Государственном реестре Республики Казахстан от 10.01.2017 г. экстракты (40 наименований), полученные из различного ЛРС [3, 6].

Кроме того, препараты растительного происхождения, являясь физиологически совместимыми для организма, более предпочтительны, а при лечении некоторых заболеваний, являются наиболее эффективными и на сегодняшний день остаются незаменимыми. Об этом свидетельствуют исследования, проведенные современными учеными всего мира. Анализ состояния использования цикория обыкновенного в современном мире показал, что ученые стран, занимающих ведущее положение в мировой науке, проявляют интерес к данному лекарственному сырью как к источнику биологически активных соединений. Следовательно, в условиях создавшейся в стране импортозависимости фармацевтического рынка, проведение комплексных исследований и создание собственного препарата на основе цикория обыкновенного является одной из важнейших стадий в процессе становления экономической независимости Казахстана. Проведенный обзор фармацевтического рынка Республики Казахстан показывает, что отечественный фармацевтический рынок развивается весьма динамично, но за счет импортной составляющей. На рынке отсутствуют препараты отечественного производства на основе цикория обыкновенного. Следует отме-

тить, что все 5 наименований лекарственных препаратов импортного производства, содержащих цикорий обыкновенный, выпускаются в следующих 41 лекарственных формах: жидкие (сироп, капли для приема внутрь), твердые (капсулы и таблетки) [3].

Таким образом, анализ фармацевтического рынка Казахстана показывает актуальность создания новых лекарственных средств на основе цикория обыкновенного, обладающего антиоксидантной, антидиабетической, противовоспалительной, противовирусной, антибактериальной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Санина И.Л. Травник. Полный справочник лекарственных растений. Харьков: Аргумент Принт, 2012: 496 с.

2. Radhakrishnan Srivedavyasasri, Omarova Roza, Datkhayev Ubaidulla, Samir A Ross. Chemical and Biological Studies on Cichorium intybus L. Natural Product Research, 2018; 32 (11): 1343–1347.

3. Сатмбекова Д.К. Разработка состава и стандартизация мягких лекарственных форм на основе Цикория обыкновенного. Диссертация на соискание степени доктора философии. АО «Национальный медицинский университет», Алматы 2018: 12-34.

4. Сатмбекова Д. К., Датхаев У. М., Омарова Р. А., Багдатова К. Б. Cichorium Intybus L. в медицине. Астана медицина журналы, 2017; 4: 293- 298.

5. Омарова Р.А., Датхаев У.М., Сатмбекова Д.К., Дүйсенова Т., Амангали. А. Изучение цикория обыкновенного (Cichorium Intybus L.) как источника БАВ для получения нового лекарственного средства. Материалы декабрьской конференции «Клиническая фармация: международный опыт и особенности развития в здравоохранении Казахстана», 2016; 77-81.

6. Омарова Р.А. и др. Технологические схемы получения углекислотного экстракта из корня и травы Cichorium Intybus L. А.: Вестник КазНМУ, 2017; 2: 284-287.

SUMMARY

TO DEVELOPMENT OF MEDICINES BASED ON CHICORY OF ORDINARY

Lukman A.K., 3th year student, Izteleuova E.E., 3th year student,
Mukhametkali Sh. T., 3th year student
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov
050012, Alma-Ata, st. Tole Bi, 94, Republic of Kazakhstan

The literature review is devoted to common chicory, which has antioxidant, antidiabetic, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial activity and is of interest for creating new drugs based on it.

Keywords**:** *common chicory, pharmacological activity, biologically active substances, medicinal plant materials, phytosubstance.*

REFERENCES

1. Sanina I.L. Herbalist. A complete directory of medicinal plants. Kharkov: Argument Print, 2012: 496 s.(in Russian).

2. Radhakrishnan Srivedavyasasri, Omarova Roza, Datkhayev Ubaidulla, Samir A Ross. Chemical and Biological Studies on Cichorium intybus L. Natural Product Research, 2018; 32 (11): 1343–1347.

3. Satmbekova D.K. Development of the composition and standardization of soft dosage forms based on Chicory ordinary. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy. National Medical University JSC, Almaty 2018: 12-34. (in Russian).

4. Satmbekova D. K., Dathaev U. M., Omarova R. A., Bagdatova K. B. Cichorium Intybus L. in medicine. Astana Medicine Journals, 2017; 4: 293- 298. (in Russian).

5. Omarova R.A., Dathaev U.M., Satmbekova D.K., Dysenova T., Amangali A. The study of chicory ordinary (Cichorium Intybus L.) as a source of biologically active substances for obtaining a new drug. Materials of the December conference “Clinical Pharmacy: International Experience and Features of Development in Health Care of Kazakhstan”, 2016; 77-81. (in Russian).

6. Omarova R.A. et al. Technological schemes for obtaining carbon dioxide extract from the root and grass of Cichorium Intybus L. A .: Vestnik KazNMU, 2017; 2: 284-287. (in Russian).

ПРОИЗВОДСТВО КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ: КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ НА ЭТАПЕ ПРОЕКТИРОВАНИЯ

Медзаковский А.В., студ. 1 курса магистратуры
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Motorlain@yandex.ru

Работа посвящена выявлению контрольных точек менеджмента качества на этапе проектирования производства косметически средств.

Ключевые слова: *ISO 9001, специфические правила и стандарты, нормативные документы, система HACCP, критические контрольные точки (ККТ).*

Одной из основных задач любого предприятия является организация системы качества выпускаемой продукции, которая решается путем создания, развития и поддержания системы менеджмента в соответствии с требованиями стандартов серии ISO 9000 (в России – ГОСТ Р ИСО 9001 – 2001 и ГОСТ Р ИСО 9004 – 2001). Предприятия фармацевтические и косметические, имеют свою специфику, поэтому для таких производств разработаны международные правила и стандарты, которые в настоящее время широко внедряются в России путем гармонизации международных в национальные стандарты (ГОСТ Р). Эти документы регламентируют основные сферы деятельности в области организации системы и управления качеством продукции фармацевтических производств. Концепция тотального контроля качества вошла в виде отдельных тезисов в систему менеджмента качества, которая описана международным стандартом ИСО 9001 [3] и которая постоянно развивается. Основной идеей системы является процессный подход к любому виду деятельности, т.е. последовательное циклическое прохождение стадий «планирование – реализация процесса – контроль – действие».

Среди основных нормативных документов в сфере обращения косметических средств можно выделить следующие:

1. ТР ТС 009/2011 О безопасности парфюмерно-косметической продукции.
2. ГОСТ 29188.0-91 Изделия парфюмерно-косметические. Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний.
3. ГОСТ 31679-2012 Продукция косметическая жидкая. Общие технические условия.
4. ГОСТ 31695-2012 Гели косметические. Общие технические условия.
5. ГОСТ 32117-2013 Продукция парфюмерно-косметическая. Информация для потребителя. Общие требования.
6. ГОСТ Р ИСО 21148-2011 Изделия косметические. Микробиология. Общие требования к микробиологическому контролю.
7. ISO 22716:2007 Косметика.
8. 76/768/EEC Требования косметической директивы для европейской сертификации косметики

На сегодняшний день одной из основных моделей управления качеством и безопасностью фармацевтической и косметической продукции предприятий промышленно развитых стран является система HACCP. В переводе с английского Hazard Analysis Critical Control Points – разбор опасностей по критическим точкам контроля. HACCP – это система определения рисков, опасных факторов, установления критических контрольных точек (ККТ) по всей цепочке изготовления, допустимых пределов и, опять же, контроль с целью исключения или снижения рисков.

Нужным условием ККТ является наличие на анализируемой операции контроля признаков риска (идентификации опасного фактора и (или) предупреждающих (управляющих) воздействий, ликвидирующих риск или уменьшающих его до приемлемого уровня).

В основе современной методики HACCP лежит семь принципов, последовательное осуществление которых позволяет разработать, внедрить и успешно распоряжаться HACCP на предприятии:

- 1. Проведение анализа рисков
- 2. Определение Критических Контрольных Точек (ККТ)
- 3. Определение критических пределов для каждой ККТ
- 4. Установление системы мониторинга ККТ
- 5. Установление корректирующих действий

• 6. Установление процедуры ведения записей

• 7. Установление процедур проверки системы НАССР

Опасный фактор в системе ХАССП – биологический, химический или физический фактор, который с достаточной вероятностью может привести к заболеванию или повреждению, если его не контролировать.

Для каждого учитываемого опасного фактора нахождение ККТ проводится с помощью использования алгоритма метода «Дерева принятия решений». Следует задавать вопросы данного алгоритма в отношении каждого вида используемого сырья и каждого этапа технологического процесса. Алгоритмы выбора ККТ по видам сырья и по технологическому процессу представлены на рис. 1.

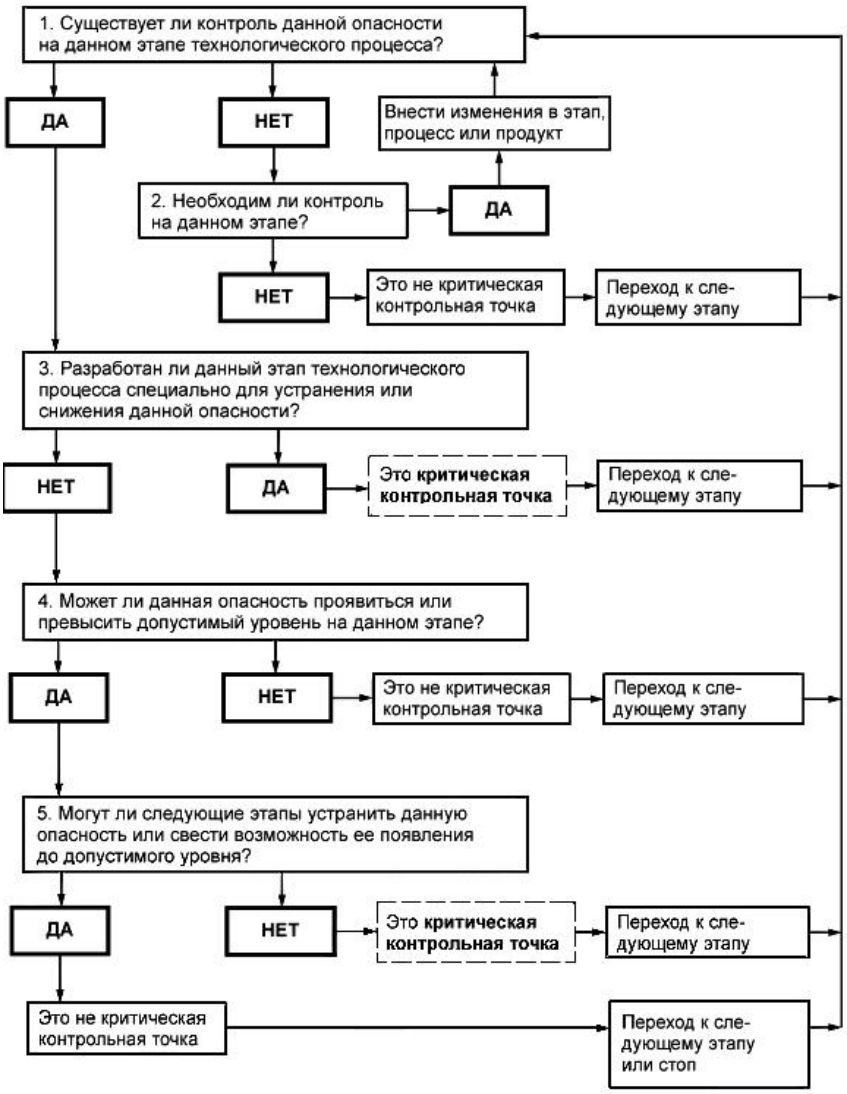


Рис. 1. Дерево принятия решений

Результаты анализа опасных факторов и выявления критических контрольных точек должны быть обоснованы и документированы.

Вывод

В ходе выполнения работы, были выявлены основные контрольные точки при проектирование производства косметических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рязанова К. С., Елисеева М. В. Определение контрольных критических точек при производстве мясных рубленых полуфабрикатов // Молодой ученый. – 2015. – №2. – С. 195-198. – URL https://moluch.ru/archive/82/14908/ (дата обращения: 29.02.2020).

2. ГОСТ Р 51705.1-2001 Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования

3. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 Системы менеджмента качества. Требования.

4. Шапиро А.А., менеджмент качеств производственной фирмы, тех. директор ООО «ТРАВЕРС».

SUMMARY

COSMETIC MANUFACTURING: MILESTONES AT THE DESIGN STAGE

Medzakovsky A.V., student. 1 master's course
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article is devoted to control points at the stage of designing quality management.

Keywords: *ISO 9001, specific rules and standards, regulatory documents, HACCP system, critical control points (CCP).*

REFERENCES

1. Ryazanova K.S., Eliseeva M.V. Determination of control critical points in the production of meat chopped semi-finished products // Young scientist. – 2015. – No. 2. – S. 195-198. – URL https://moluch.ru/archive/82/14908/ (accessed: 02.29.2020).

2. GOST R 51705.1-2001 Quality systems. Food quality management based on the principles of HACCP. General requirements.

3. GOST R ISO 9001-2015 Quality Management Systems. Requirements.

4. Shapiro A.A., quality management of a manufacturing company, tech. Director of TRAVERS LLC.

ОСНОВНЫЕ КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ В ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Мельник М.В., магистр 1 года обучения
Руководитель: **Марченко А.Л.,** канд.фарм.н.
Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул., проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** Maryana.Melnik@pharminnotech.com

Изучены технологические схемы производства твердых лекарственных форм и определены основные специфические факторы влияющие на качество.

Ключевые слова: *твердые лекарственные формы, риски, качество, критические стадии.*

В настоящее время значительный объем фармацевтического рынка составляют твердые лекарственные формы (ТЛФ). К ним относятся таблетки, драже, гранулы, порошки, капсулы и др.

При оценке номенклатуры лекарственных препаратов в виде ТЛФ установлено, что в государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС) на начало февраля 2020 года зарегистрировано 21116 товарных позиций.

На предприятиях, выпускающих такую значимую продукцию, внедрены системы управление рисками с целью обеспечения качества лекарственных препаратов, предусматривающие документально оформленные, понятные и воспроизводимые методы по осуществлению этапов процесса производства на основании имеющихся знаний относительно оценки вероятности, тяжести и иногда способности к выявлению рисков.

Согласно ICH Q9 риски, возникающие на предприятиях, можно разделить на четыре больших, общих раздела [1]. Данные разделы представлены в таблице 1.

Таблица 1

ВИДЫ РИСКОВ, СОГЛАСНО КЛАССИФИКАЦИИ ICH Q9

Виды рисков	Примеры применения
Системный риск (объект и люди)	интерфейсы, риск операторов, окружающая среда, компоненты, такие как оборудование, элементы конструкции
Системный риск (организация)	системы качества, измерения, документация, нормативные требования
Риск процесса	технологические операции и параметры качества
Риск продукта	атрибуты качества: показатели данных и соответствие их спецификациям

Обычно при разработке проектов ставятся три главных вопроса при определении возможности возникновения риска.

1. Что может происходить неверно?
2. Какова вероятность возникновения данного события?
3. Каковы последствия и их тяжесть?

Рассматривая технологии производства наиболее известных видов ТЛФ, необходимо выделить некоторые общие процессы:

1. Водоподготовка
2. Воздухоподготовка
3. Подготовка производственных помещений, персонала и одежды
4. Измельчение, просеивание, взвешивание ингредиентов
5. Фасовка, упаковка, маркировка

Риски на этих стадиях являются важными, их характеристике посвящено достаточно большое количество работ [2], но при этом они не имеют специфики, связанной с видом лекарственной формы.

В рамках данной работы был проведен системный анализ стадий, обусловливающих особенности различных твердых лекарственных форм, их необходимо выделить в особые критические стадии (таблица 2).

Таблица 2

КРИТИЧЕСКИЕ СТАДИИ ПРОИЗВОДСТВА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Стадии	Смешение	Грануляция	Таблетирование, обеспыливание	Нанесение покрытия, сушка	Капсулирование
Таблетки	+	+	+	+	
Гранулы	+	+			
Драже				+	
Порошки	+				
Капсулы	+	+			+

При определении рисков на каждой из представленных в таблице стадий установлено, что на стадии смешения основными параметрами будут тип используемого аппарата, скорость смешивания, время процесса, при грануляции критическими параметрами являются: время сухого перемешивания, вязкость увлажняющего раствора, скорость подачи увлажняющего раствора, продолжительность гранулирования, температура процесса и давление подаваемого воздуха.

На стадии таблетировании – скорость таблетирования, используемое давление пресса, скорость подачи таблетной массы в матрицу.

На стадии нанесения покрытия и сушки – скорость подачи раствора, скорость подачи воздуха, расположение форсунки, тип форсунки, температурный режим.

На процесс капсулирования влияют следующие факторы: характеристики желатиновой массы, скорость формования капсул, характеристики наполнителя, скорость подачи наполнителя, параметры сушки капсул.

Вывод

Таким образом, определены основные факторы в технологии ТЛФ, которые считаем необходимым отнести к группе специфических факторов влияющих на качество ТЛФ. Для оценки значимости указанных факторов для качества ТЛФ планируется использовать экспертный метод «Диаграмма Исикавы», с помощью которого будут разработаны анкеты для экспертов – специалистов фармацевтических предприятий и проведено ранжирование данных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quality Risk Management ICH Q9 // INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2005.

2. Басевич А.В., Каухова И.Е. Современные аспекты системы обеспечения качества на фармацевтическом предприятии./ А.В. Басевич, И.Е. Каухова. – Москва: КНОРУС, 2019. – С. 5-16.

SUMMARY

BASIC CRITICAL POINTS IN THE TECHNOLOGY OF SOLID DOSAGE FORMS

Melnik M.V., master of the 1st year of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The technological schemes for the production of solid dosage forms were studied and the main specific factors affecting the quality were determined.

Keywords: *solid dosage forms, risks, quality, critical stages.*

REFERENCES

1. Quality Risk Management ICH Q9 // INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2005

2. Basevich A.V., Kaukhova I.E. Sovremennye aspekty sistemy obespecheniya kachestva na pharmacevticheskom predptiyatii./ A.V. Basevich, I.E. Kaukhova. – M: KNORUS, 2019. – S. 5-16. (in Russian).

DEVELOP INTERNAL REGULATORY DOCUMENTATION FOR QUALITY CONTROL LABORATORY CERTIFICATION ACCORDING TO ISO/IEC 17025

Mirzakulova N.S., 4th year student
Scientific adviser: **Omarkulova N.S.** senior lecturer of the Department
NCJSC «Asfendiyarov Kazakh national medical university»;
94, Tole bi St., Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan

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

Currently, laboratory certification, in particular, the assessment of the state of measuring instruments, is a voluntary procedure. Operating companies seek to certify laboratories to improve the status of the company and its products. The presence of a certified laboratory allows for strict control at all stages of the production process, timely identification of weaknesses and elimination of inconsistencies.

Keywords: *regulatory document, development, certification, testing laboratory.*

ISO/IEC 17025 (“General requirements for the competence of testing and calibration laboratories”) is a quality management standard for testing and calibration laboratories. The English version was first adopted in 1999. The standard sets out a number of requirements that testing and calibration laboratories must meet if they want to demonstrate that they are technically competent and capable of obtaining technically sound results.

It is possible to prove that the FSK meets the established requirements when the system is presented in a documented form.

Internal regulatory document – a regulatory document developed in the laboratory and approved by its management.

Management system documentation – a set of documents necessary for the proper functioning of the management system and confirmation of the effectiveness of the management system.

Experimental part

1. Generalities

1.1. This "Internal regulatory documentation" procedure is designed to manage the internal regulatory documentation of the laboratory

1.2. The requirements of this procedure apply to the following internal regulatory documents of the laboratory: guidelines, procedures, forms, regulations, rules, instructions, recommendations, requirements, and instructions.

2. Development of internal regulatory documents

2.1. Any employee of the laboratory, having determined the need for the development of new (internal regulatory documents) of the IRD, can submit a corresponding recommendation, issued in the form of a memo to the management.

2.2. In its decision, the management appoints the person Responsible for developing the new IRD (hereinafter referred to as the IRD developer).

2.3. The developer of the normative document:

- defines the purpose (goals) and scope of the IRD;
- identifies interested parties-negotiators;
- selects regulatory documents related to the issue and purpose of the document being developed.

2.4. After that, the IRD developer performs the following actions:

- normative documents that establish requirements for the problem of the document being developed are analyzed;
- comments on previous publications or similar documents are analyzed;
- collects and analyzes available laboratory experience (as well as other available sources) on the issues covered by the document. For this purpose, the contractor may consult with competent persons;
- collects applicable forms (forms, templates, and so on).

2.5. Based on the analysis, the IRD developer prepares a draft document. All necessary forms are also developed for the draft document. An electronic version of one of the (quality management system) QMS procedures may be used as a sample (template).

2.6. The IRD developer sends the draft document in electronic form to the expert.

2.7. When accepting a draft internal regulatory document, you must:

- check whether the document is correct;
- check whether the document code is assigned correctly;
- check for a list of negotiators;
- to check availability of all forms IRD;

3. Implementation of internal regulatory documents

3.1. To implement an internal regulatory document, experts perform the following actions:

- the required number of copies is issued, on the covers of which the serial numbers of copies taken from the journal of accounting for copies of documents are put in the column "copy №"..." ;
- issues recipients with appropriate copies of documents for signature in the document copy log. From this point on, the recipient of the copy becomes its owner.

Conclusion

A reliable laboratory must have a standardized management system and strictly comply with specific technical requirements. I tried to show the internal regulatory documentation for testing and calibration laboratories.

REFERENCES

1. ISO/IEC 17025:2015. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
2. Orlov D.Yu. Pharmaceutical quality system and good manufacturing practices. Yaroslavl, 2018.
3. Certification rules and basic requirements for laboratories. Series 28, issue 1, 2016.
4. Documents on accreditation of inspection bodies and testing laboratories. Series 32,issue 5, 2008.

SUMMARY

РАЗРАБОТКА ВНУТРЕННЕЙ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ ПРИ АТТЕСТАЦИИ ЛАБОРАТОРИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПО ISO – 17025

Мирзакулова Н.С., студ. 4 курса
Некоммерческое акционерное общество
«Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»,
050012, г. Алматы, ул. Толе би, 94, Республика Казахстан

В настоящее время аттестация лаборатории, в частности, оценка состояния средств измерений, является добровольной процедурой. Действующие предприятия стремятся аттестовать лаборатории для повышения статуса предприятия и выпускаемой продукции. Наличие аттестованной лаборатории позволяет осуществлять строгий контроль на всех этапах производственного процесса, своевременно выявлять слабые места и устранять несоответствия.

Ключевые слова: *нормативный документ, разработка, аттестация, испытательная лаборатория*

ЛИТЕРАТУРА

1. ISO/IEC 17021-1:2015. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.

2. Цивов Ф.В., Орлов В.Ю. Фармацевтическая система качества и надлежащие производственные практики. Ярославль, 2018.

3. Правила аттестации и основные требования к лабораториям. Серия 28, выпуск 1, 2016.

4. Документы по аккредитации инспекционных органов и испытательных лабораторий. Серия 32, выпуск 5, 2008.

РАЗРАБОТКА ОСНОВ РЕСУРСОСБЕРЕГАЮЩЕЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ ИЗ СТВОРОК БОБОВЫХ КУЛЬТУР

Михайлова П.Д., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Ожимкова Е.В.,** к.х.н., доцент
Тверской государственный технический университет,
170026, Тверь, наб. Афанасия Никитина, д.22, Российская Федерация

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

Разработана методика получения экстрактов, обладающих антиоксидантой активностью, из крупнотоннажных отходов заготовки бобовых культур.

Ключевые слова: *растительный экстракт, антиоксидантная активность, бобовые, возобновляемые ресурсы.*

Перспективность растительного сырья как источника натуральных антиоксидантов заключается в том, что это возобновляемое сырье, которое может быть использовано для постоянного и экономически выгодного получения востребованных биологически активных веществ. Кроме того, растительные экстракты чаще всего содержат комплекс биологически активных веществ, обладающих широким спектром действия (противовоспалительное, антимикробное, иммуностимулирующее и антиоксидантное и т.д.).

Антиоксиданты (АО) – вещества, которые обладают способностью вступать во взаимодействие с различными реактогенными окислителями, активными формами кислорода (АФК), другими свободными радикалами и приводить их к частичной или полной инактивации. Биологически активные вещества, обладающие антиоксидантной активностью, широко применяются в медицине с целью коррекции процессов свободнорадикального окисления при различных заболеваниях [1].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили створки бобов, которые были использованы для получения экстрактов, проявляющих антиоксидантную активность.

Экстракты получали путём настаивания измельченного растительного сырья с дистиллированной водой при комнатной температуре. В ходе поисковых экспериментов для получения экстрактов из створок бобовых культур варьировались следующие условия: гидромодуль (1:10, 1:15, 1:20, 1:30) и продолжительность процесса (от 1 часа до 2 суток).

Для определения антиоксидантной активности использовали перманганатный метод, в котором показателем антиоксидантной активности служит объем образца в миллилитрах, израсходованный на титрование 1 мл 0,05н раствора марганцевокислого калия. Чем меньше расходуется на титрование образца, тем выше его антиоксидантная активность.

Для количественной оценки антиоксидантной активности (АОА) препаратов вводится показатель активности – А. Эта величина представляет собой сумму биологически активных веществ (БАВ) восстанавливающего характера и выражается количеством миллиграммов кверцетина или аскорбиновой кислоты в 1 мл препарата. Чем выше величина А, тем более высокой АОА обладает объект. В работе Ниловой Л.П. [2] установлен коэффициент пересчета с одного стандартного вещества на другое, который составляет кверцетин/аскорбиновая кислота – 5,40.

Расчет показателя А, которому соответствует концентрация БАВ восстанавливающего характера в пересчете на кверцетин (мг/мл), производится по формуле:

$$A = \frac{X}{V_x}, \quad (мг/мл) \qquad (1)$$

где X – количество кверцетина, соответствующее 1 мл 0,05н раствора перманганата калия, мг; V_x – объем раствора исследуемого вещества, израсходованный на титрование 1 мл 0,05н раствора марганцевокислого калия, мл.

Результаты экспериментов приведены на диаграммах (рисунки 1 и 2).

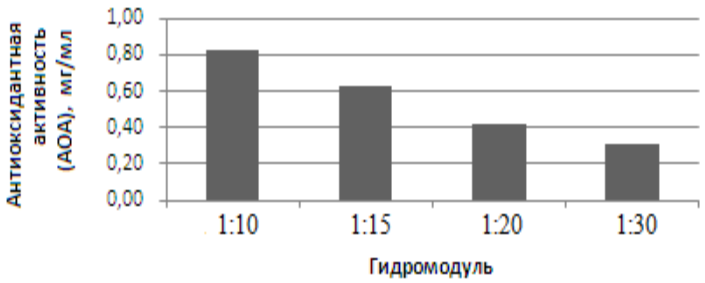


Рис. 1. Зависимость антиоксидантной активности экстрактов от используемого гидромодуля

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, наибольшая антиоксидантная активность отмечена образцов, при получении которых использован гидромодуль 1:10. Однако следует отметить, что при использовании данного гидромодуль выход экстракта крайне низкий, следовательно, целесообразнее использовать гидромодуль 1:15.

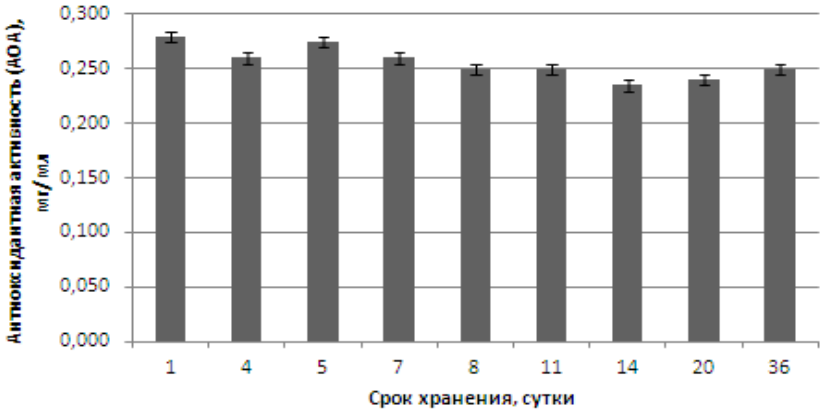


Рис. 2. Изменение антиоксидантной активности экстрактов при хранении без внесения дополнительных консервантов

Выводы

В результате проведенных экспериментов были подобраны условия, обеспечивающие получение из створок бобов экстрактов с антиоксидантной активностью. Полученные экстракты характеризуются не только довольно высокой антиоксидантной активностью (0,63 мг/мл в пересчете на кверцетин), но и стабильностью при хранении без использования дополнительных консервантов и стабилизаторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sweetie, R. Antioxidant and antimicrobial activity of legume hulls. Food Research International, 2011; 44 (10): 3182-3187. DOI: 10.1016/j.foodres.2011.08.022

2. Нилова Л.П., Вытовтов А.А., Камбулова Е.В. Определение антиоксидантной активности порошков из растительного сырья перманганатным методом. Потребительский рынок Евразии: современное состояние, теория и практика в условиях Евразийского экономического союза и ВТО: Сборник статей. Екатеринбург, 2015: 118-122.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE BASIS OF RESOURCE-SAVING TECHNOLOGY FOR PRODUCING ANTIOXIDANTS FROM HULL LEGUMES

Mikhailova P.D., magister 1 year of study
Tver State Technical University;
22, Afanasy Nikitina Qy, Tver, 170026, Russian Federation

A procedure has been developed for obtaining extracts with antioxidant activity from large-tonnage waste procurements from legumes.

Keywords: *plant extract, antioxidant activity, legumes, renewable resources.*

REFERENCES

1. Sweetie, R. Antioxidant and antimicrobial activity of legume hulls. Food Research International, 2011; 44 (10): 3182-3187. DOI: 10.1016/j.foodres.2011.08.022

2. Nilova L.P., Vytovtov A.A., Kambulova E.V. Opredelenie antioksidantnoj aktivnosti poroshkov iz rastitel'nogo syr'ja permanganatnym metodom. Potrebitel'skij rynok Evrazii: sovremennoe sostojanie, teorija i praktika v uslovijah Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza i VTO: Sbornik statej. Ekaterinburg, 2015: 118-122. (in Russian).

КОМПЛЕКСНАЯ ПЕРЕРАБОТКА БИОМАССЫ ПОЛИСЦИАСА ПАПОРОТНИКОЛИСТНОГО

Мишкольц Е.П., студ. 4 курса
Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, к. фарм.н., доцент кафедры ПТЛП
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: mishkolc.ekaterina@pharminnotech.com

Разработана технология комплексной переработки биомассы полисциаса папоротниколистного.

Ключевые слова: *гидролат, полисциас, биомасса, пародистилляция.*

В 21 веке популярными становятся лекарственные и парафармацевтические средства, средства по уходу за телом на основе природного растительного сырья, являющегося источником биологически активных веществ. Предпочтительными становятся средства, в которых содержание сопутствующих и балластных веществ минимально. В технологии фитопрепаратов часто используют суммарные вытяжки и экстракты, полученные с использованием в качестве экстрагентов водно-спиртовых смесей, ацетона, дихлорэтана, растительных масел, двухфазных смесей и т.д. [1]. Полученные вытяжки применяют как готовые средства, используют в технологии сухих и густых экстрактов для дальнейшего их введения в таблетки, кап-

сулы, растворы густых и сухих экстрактов, а также в составе различных косметических средств. Сейчас большую популярность приобрели гидролаты – средства, полученные путём паровой дистилляции воды через растительный материал. Водяной пар насыщается водорастворимыми БАВ, в том числе и эфирными маслами, которые, впоследствии, конденсируются, остаются в нативном состоянии, при этом в гидролат попадет минимум балластных веществ. Конденсат, полученный в результате перегонки, используется в косметических, кулинарных и лечебных целях [2]. Гидролаты сохраняют свойства эфирных масел, безопасны для использования на чувствительных участках кожи, являются натуральными ароматизаторами с выраженным запахом соединений, содержащихся в растении, из которого были получены. Основное преимущество использования гидролатов по сравнению с чистыми эфирными маслами состоит в более щадящем воздействии их на кожу, слизистые и т. д. [3, 4]. На рынке косметической продукции широко представлены средства на основе гидролатов лаванды, мяты, лимона.

После паровой обработки в шроте остаётся комплекс ценных нелетучих БАВ, которые могут быть извлечены путём экстракции с использованием экстрагентов различной природы. При таком подходе происходит углубление степени переработки сырья, увеличивается общий выход БАВ. Таким образом, технология комплексной переработки растительного сырья с получением гидролатов и фитопрепаратов является актуальным исследованием.

Экспериментальная часть

В качестве объекта для исследований выбрана сухая биомасса полисциаса папоротниколистного – сырьё, полученное при культивировании каллуса в условиях *in vitro*. В биомассе содержатся такие БАВ как: тритерпеновые гликозиды, β-ситостерин, кампестерин, фруктоза (до 2%), аминокислоты, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, а также витамины, макро и микроэлементы (Mn, Cr, Zn, Co и др.). Одна из технологических особенностей такого вида сырья – нет прочной связи между соседними клетками, соответственно экстрагент получает более полный доступ к содержащимся в клетках веществам. Процесс пародистиляции проводили на оригинальной лабораторной установке. Соотношение сырьё : вода очищенная – 1:25, сырьё : гидролат – 1:4. Готовый гидролат упаковывается в прокаленные флаконы для хранения продукции, маркируется. После обработки паром получается «красная биомасса полисциаса», которая обладает адаптогенным, иммуномодулирующим, тонизирующим, общеукрепляющим действием [5]. Также у шрота после перегонки с водяным паром и сушки наблюдается увеличение пористости. Затем проводится ремацерация с делением экстрагента. Экстрагент спирт этиловый 70%. Соотношение сырьё : экстрагент – 1:5.

Для гидролата проведены качественные реакции на основные группы веществ. Положительный результат получен в реакции с реактивом Драгендорфа и с раствором пикриновой кислоты. Также снят спектр поглощения в диапазоне длин волн 200-600 нм. Максимумы спектра поглощения наблюдаются при длинах волн 215 и 278 нм.

Для спиртовой вытяжки проведены качественные реакции на основные группы веществ, в результате которых удалось установить содержание фенолгликозидов, дубильных веществ, алкалоидов, аминокислот.

Выводы

Рассмотрен комплексный подход к переработке биомассы полисциаса папоротниколистного. Дальнейшие исследования будут посвящены исследованию количественного содержания основных веществ в вытяжках; получению сухих экстрактов, разработке технологии косметических средств на основе гидролата, а также БАД на основе сухого экстракта.

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. [Электронное издание]. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/ ekstrakty-rastitelnogo-syrya-kak-komponenty-kosmeticheskih-i-naruzhnyhlekarstvennyh-sredstv-assortiment-produktsii-osobennosti [Дата обращения – 19.10.2019]

2. В.И. Чуешов и др. Промышленная технология лекарств: [Учебник. В 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов,Л.М. Хохлова и др.]; Под редакцией профессора В.И. Чуешова.-Х.:МТК-Книга; Издательство НФАУ, 2002. Стр.73, 129

3. Гуринович Л.К. Эфирные масла: химия, технология, анализ и применение/ Т.В. Пучкова. – М.: Школа Косметических химиков, 2005. – 192 с.

4. Мишкольц, Е.П. Гидролаты: получение и применение [Текст] / Е.П. Мишкольц, Н.С. Пивоварова // Инновации в здоровье нации: матер. VII Всерос. научно-практич. конф. с междун. уч. (Санкт-Петербург, 07-08 ноября 2019 г.). – Санкт-Петербург, 2019. – С. 284-286.

5. Роль банков лекарственных растений в биотехнологии и фармации / Л. И. Слепян, Н. В. Кириллова, И. Е. Каухова и др. // Междисциплинарный научный и прикладной журнал Биосфера. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 142–149.

SUMMARY

INTEGRATED PROCESSING OF BIOMASS POLYSISIAS FERRY

Mishkolts E.P., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A technology has been developed for the integrated processing of biomass of fern polyscias.

Keywords: *hydrolyte, polyscias, biomass, steam distillation.*

REFERENCES

1. Evseeva S.B., Sysuev B.B. Jekstrakty rastitel'nogo syr'ja kak komponenty kosmeticheskih i naruzhnyh lekarstvennyh sredstv: assortiment produkcii, osobennosti poluchenija (obzor). Farmacija i farmakologija. 2016; №3. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrakty-rastitelnogo-syrya-kak-komponenty-kosmeticheskih-i-naruzhnyhlekarstvennyh-sredstv-assortiment-produktsii-osobennosti [Accessed: 19.10.2019] (in Russian)

2. V.I. Chueshov i dr. Promyshlennaja tehnologija lekarstv: [Uchebnik. V 2-h t. Tom 2/V.I. Chueshov, M.Ju. Chernov,L.M. Hohlova i dr.]; Pod redakciej professora V.I. Chueshova.-H.:MTK-Kniga; Izdatel'stvo NFAU,2002. Str.73, 129 (in Russian)

3. Gurinovich L.K. Jefirnye masla: himija, tehnologija, analiz i primenenie/ T.V. Puchkova. – M.: Shkola Kosmeticheskih himikov, 2005. -192s.(in Russian)

4. Mishkol'c, E.P. Gidrolaty: poluchenie i primenenie / E.P. Mishkol'c, N.S. Pivovarova // Innovacii v zdorov'e nacii: mater. VII Vseros. nauchno-praktich. konf. s mezhdun. uch. (Sankt-Peterburg, 07 – 08 nojabrja 2019 g.). – Sankt-Peterburg, 2019. – S. 284 – 286.(in Russian)

5. Rol' bankov lekarstvennyh rastenij v biotehnologii i farmacii / L. I. Slepjan, N. V. Kirillova, I. E. Kauhova i dr. // Mezhdisciplinarnyj nauchnyj i prikladnoj zhurnal Biosfera. – 2012. – T. 4, № 2. – S. 142–149. (in Russian)

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ URS НА УСТАНОВКУ BFS

Немков С.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nemkov.sergej@pharminnotech.com

Рассмотрены современные требования к производству стерильных лекарственных препаратов для парентерального введения. Изучены тенденции развития рынка оборудования для розлива стерильных лекарственных препаратов по технологии BFS (Blow-Fill-Seal), приведены требования к установкам базового оснащения, а также к интегрированным вспомогательным системам.

Ключевые слова: *система «выдувания – наполнения – герметизации» (BFS), требования GMP, парентеральное введение, асептические условия, контаминация.*

В производстве лекарственных препаратов приоритетной задачей является обеспечение качества выпускаемой продукции. Наиболее «требовательными» считаются препараты для парентерального введения,

так как от условия их производства зависит не только сила и правильность ожидаемого терапевтического эффекта, но и жизнь пациента. Качество выпускаемой продукции напрямую зависит не только от условий производства, но и от используемого оборудования. Выбор оборудования осуществляется в зависимости от требований к готовому продукту и технологии производства.

На данный момент существует несколько технологий производства парентеральных лекарственных препаратов для инъекционного и инфузионного путей введения, которые принципиально отличаются материалом и дизайном упаковки: розлив в стеклянную тару – ампулы и флаконы; технология FFS (Form-Fill-Seal) – полимерные пакеты для инфузий; технология BFS – полимерные ампулы и флаконы. По мнению специалистов фармацевтической отрасли, наблюдается активная разработка нового оборудования, обеспечивающего асептическое наполнение в «автоматически роботизированном» режиме для осуществления защиты продукта от контаминации, а также защиты оператора и окружающей среды в случае производства сильнодействующих лекарственных препаратов [2]. Наиболее современной и технологичной считается система “выдувания – наполнения – герметизации” (BFS), которая позволяет в автоматическом режиме осуществить формирование упаковки, наполнение ее содержимым с последующей герметизацией. В связи с этим использование установки BFS позволяет снизить требуемый класс чистоты помещения, где она устанавливается.

Учитываю полную изоляцию производственного процесса от вмешательства человека, технология BFS обеспечивает максимально возможный уровень стерильности. Для сравнения на рисунке 1 приведены данные по потенциальному риску контаминации в зависимости от технологии заполнения. Так, при розливе в открытый флакон процент контаминированных упаковок равен 0,00057%, а при использовании технологии BFS процент снижается в 285 раз и составляет 0,000002%. Технология BFS – это особая технология упаковки, соответствующая асептическим условиям, одобренная US FDA и EU.

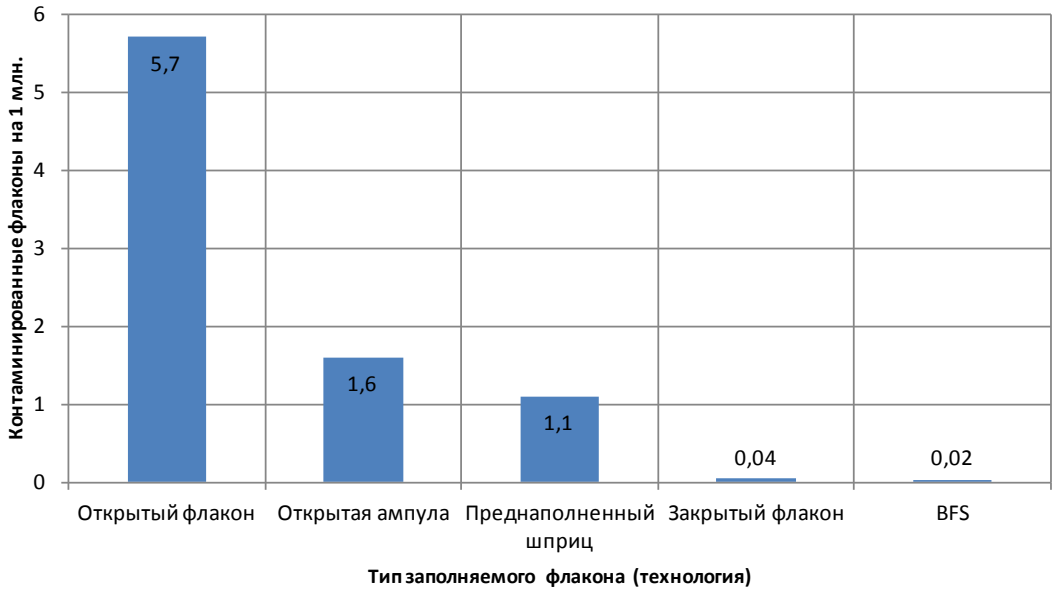


Рис. 1. Потенциальный риск контаминации в зависимости от технологии заполнения.
[Verjans, B. Reed, C. (2012).
“Assessing Filling Technologies for Contamination Risk.” Biopharm International. 25(3), pp. 46-58]

Тенденции рынка установок технологии BFS

По данным Global Blow Fill Seal Technology Market Forecast Report, 2019-2024 – ResearchAndMarkets.com, ожидается, что рынок технологии BFS будет расти с совокупным ежегодным темпом роста в 5,23% в период с 2019 по 2024 год, достигнув размера рынка 473,751 млн. долл. США к 2024 году [3] (начиная с 348,873 млн. долл. США в 2018 году). Предполагается, что в предстоящие годы растущий спрос будет обусловлен применением технологии BFS со стороны ряда различных отраслей промышленности, таких как фармацевтика, продукты питания и напитки. Географически, Азиатско-Тихоокеанский регион по прогнозам будет расти заметными темпами благодаря растущей фармацевтической промышленности наряду с растущей упаковочной промышленностью в таких странах, как Китай и Индия.

Производственные ноу-хау для установок BFS

В соответствии с современными изменениями в требованиях к производству стерильных лекарственных средств, производителям лекарственных препаратов требуется применение большого количества систем контроля работы оборудования, моментально оценивающее изменение параметров в критических зонах. Кроме того, применение таких систем упрощает осуществление валидации процессов и квалификации этого оборудования. В связи с этим, при формировании технического задания при выборе и покупке оборудования, производитель лекарственных средств должен определиться с выбором, как базовой установки, так и различных интегрированных систем. В установках BFS необходим мониторинг состояния окружающей и внутренней среды оборудования по наличию и количеству жизнеспособных частиц. Кроме того, необходимо в автоматическом режиме контролировать состояние и целостность фильтров, осуществлять хранение и систематизацию информации. Современные установки BFS также должны быть оборудованы системами автоматической мойки и стерилизации.

Современные производители оборудования предлагают данные дополнения для интеграции непосредственно в установку BFS. Так, компания Rommelag (Германия) предлагает для интеграции в линию розлива системы инспекции: система контроля ампул (VIM), детектор частиц (PIM), высоковольтный детектор утечек (HVLD). Weiler Engineering, Inc. – ведущий американский производитель оборудования для асептической упаковки для применения в фармацевтике и здравоохранении предлагает целый спектр систем, интегрированных непосредственно в машины розлива, среди них: система проверки целостности фильтра, KleenKut® – механизм обрезки облоя для полиэтилена высокой плотности, системы по безопасному сбору, ведению журнала и отчетности по критически важным рабочим данным, системы мониторинга окружающей и внутренней среды.

ВЫВОД

Рассмотрены современные подходы к формированию URS для установок BFS с учетом изменений в требованиях к производству стерильных лекарственных средств. Изучены тенденции современного рынка выбранного оборудования, особенности технологии розлива стерильных лекарственных средств для парентерального введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

2. Market View: Parenteral Drugs [Электронный ресурс] / Patricia Van Arnum – DCAT Editorial Director. – Электрон. журн. – DCAT Value Chain Insights, 2019. – Режим доступа: https://www.dcatvci.org/6175-inside-the-market-for-parenteral-drugs, свободный.

3. Blow Fill Seal Technology Market – Forecasts from 2019 to 2024 [Электронный ресурс] /. – Электрон. журн. – Knowledge Sourcing Intelligence LLP, 2019. – Режим доступа к журн.: https://www.researchandmarkets.com/reports/4858258/. – Report, ID: 4858258.

SUMMARY

MODERN APPROACHES FOR THE FORMATION OF URS FOR THE BFS FILLING MACHINES

Nemkov S.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University

The current requirements for production of sterile drugs for parenteral administration are considered. Trends in the development of the market for equipment for filling sterile drugs using BFS technology are studied, basic equipment installations, as well as integrated auxiliary systems are presented.

Keywords**:** *"blow – fill – seal" system (BFS), GMP requirements, parenteral administration, aseptic conditions, contamination.*

REFERENCES

1. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 No. 77 "On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union".

2. Market View: Parenteral Drugs [Electronic resource] / Patricia Van Arnum – DCAT Editorial Director. – Electron. journal – DCAT Value Chain Insights, 2019. – Available at: https://www.dcatvci.org/6175-inside-the-market-for-parenteral-drugs/

3. Blow Fill Seal Technology Market – Forecasts from 2019 to 2024 [Electronic resource] /. – Electron. journal – Knowledge Sourcing Intelligence LLP, 2019. – Available at: https://www.researchandmarkets.com/reports/4858258/. – Report, ID: 4858258.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДИК АНАЛИЗА СУСПЕНЗИИ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЯ МСТ-24, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Новоселова А.А., студ. 5 курса

Руководители: **Малахова А.Ю.**, канд. фарм. наук, ст. преп.,

Русак А.В., кандидат фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: anastasija.novoselova@pharminnotech.com

Исследования в области разработки современных высокоэффективных, малотоксичных, доступных отечественных средств для борьбы с гельминтозами человека и животных чрезвычайно актуальны. В этом плане заслуживает внимания синтезированная в СПХФУ субстанция соединения МСТ-24(N-(4-этилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамид), на основе которой планировалось создать новый цестодозоцидный препарат − 2% суспензия.

Ключевые слова: *суспензия, салициланилиды, МСТ-24.*

В настоящее время в России обнаружено более 70 из 287 видов гельминтов, паразитирующих у человека, из них более 30 имеют массовое распространение. В настоящее время арсенал антигельминтных средств крайне ограничен и представлен большей частью устаревшими и высокотоксичными импортными и отечественными препаратами [1]. Поэтому исследования в области разработки современных высокоэффективных, малотоксичных, доступных отечественных средств для борьбы с гельминтозами человека и животных чрезвычайно актуальны.

В этом плане заслуживает внимания синтезированная в СПХФУ субстанция соединения МСТ-24(N-(4-этилокси-3-хлорфенил)-2-гидрокси-3,5-дихлорбензамид), на основе которой планировалось создать новый цестодозоцидный препарат [2].

Экспериментальная часть

Изучив физические и технологические свойства предоставленной нам субстанции МСТ-24, мы решили, что наиболее оптимальной лекарственной формой будущего препарата будет 2% суспензия.

Суспензиями называются жидкие лекарственные формы, содержащие в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде [3].

С точки зрения эффективности действия суспензии занимают промежуточное положение между растворами и тонкими порошками.

Фармакологический эффект суспензии зависит от правильного выбора и свойств основы, являющейся активным носителем лекарственного вещества.

Перспективными основами, обеспечивающими высокое высвобождение и всасывание лекарственных веществ из лекарственных препаратов, являются основы из производных целлюлозы.

Нами были изучены свойства различных производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза. В связи с оптимальными свойствами (растворимость, вязкость готового раствора),а так же легкой доступности мы остановили свой выбор на гидроксипропилметилцеллюлозе (ГПМЦ). В качестве экспериментального была использована марка субстанции Selectchemie AG (Switzerland).

Для подбора концентрации гидроксипропилметилцеллюлозы проводились исследования по различным методикам.

Для этого были приготовлены гели ГПМЦ с концентрацией полимера 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,5% и 2,0% в соответствии с методикой изготовления. Растворы представляли собой бесцветные прозрачные гели. Были изучены их структурно – механические свойства, внешний вид и значение pH, а так же на основе таблицы построены реограммы растворов ГПМЦ. На этом этапе мы остановили свой выбор на растворах 1,5 и 2% концентрации.

Так же нами впоследствии были проанализированы смеси ГПМЦ- глицерин и суспензии вивалина с глицерином на основе гелей ГПМЦ концентрации 1,5 и 2%, построены реограммы. На основании полученных результатов решено было использовать при изготовлении суспензии 1,5% раствор ГПМЦ.

Чтобы достигнуть максимальной стабильности суспензии, перед нами стояла задача подобрать подходящий стабилизатор.

На основании современных данных о преимущественном использовании в технологии суспензий в качестве стабилизаторов глицерина, полиэтиленоксида-400, раствора и субстанции ГПМЦ нами были приготовлены суспензии шести аналогичных по лиофильности и лиофобности лекарственных веществ с помощью девяти технологических методов. Методы получения модельных заключались в диспергировании веществ с различным количеством стабилизаторов и различались последовательностью введения стабилизаторов.

В качестве модельных использованы различные лекарственные вещества, образующие суспензии и обладающие различными поверхностно-гидрофобными свойствами: сера, сульфадимезин, камфора, ментол, терпингидрат, а также МСТ-24.

Выбор консерванта осуществлялся на основе литературных данных о совместимости различных консервантов, используемых в технологии различных лекарственных форм.

В качестве консерванта были выбраны нипагин и нипазол в соотношении 7:3.

Вывод(ы)

Таким образом, на основании проведенных исследований нами определен оптимальный состав антигельминтного лекарственного препарата суспензии соединения МСТ-24 и доказано отсутствие взаимодействия его компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bethony J., Brooker S., Albonico M. [et al.] Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet.2006;Vol. 367 (9521) :P. 1521–1532.

2. Малахова А.Ю., Сафарова А. Я., Трусов С. Н., Севбо Д. П., Михайлицын Ф. С., Гицу Г. А., Лебедева М. Н., Самочатова Е. И. Получение салициланилида МСТ-24 и изучение его противогименолепидозной активности. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2013; № 3: С. 46-47.

3. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0014.15 «Суспензии». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION, TECHNOLOGY AND METHODS OF ANALYSIS OF SUSPENSION BASED ON THE MST-24 COMPOSITION HAVING ANTIHELMINTIC ACTIVITY

Novoselova A.A., 5th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

Research in the field of the development of modern highly effective, low-toxic, affordable domestic agents for combating human and animal helminth infections is extremely relevant. In this regard, the substance of the compound MCT-24 (N-(4-ethyloxy-3-chlorophenyl)-2-hydroxy-3,5-dichlorobenzamide) synthesized in PCFCI deserves attention, on the basis of which it was planned to create a new cestodosocide preparation – 2% suspension.

Keywords: *suspension, salicylanilides, MST-24.*

REFERENCES

1. Bethony J., Brooker S., Albonico M. [et al.] Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet. 2006; Vol. 367 (9521): P. 1521-1532.

2. Malakhova A.Yu., Safarova A. Ya., Trusov S.N., Sevbo D.P., Mikhaylitsyn F.S., Gitsu G.A., Lebedeva M.N., Samochatova E.I. salicylanilide MCT-24 and the study of its anti-hymenolepidosis activity. Medical parasitology and parasitic diseases. 2013; No. 3: S. 46 – 47.

3. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 2. OFS.1.4.1.0014.15 "Suspensions". [Electronic Edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКТА ВОДЯНИКИ ЧЕРНОЙ ТРАВЫ

Осина К.К., студ. 4 курса

Руководитель: **Буракова М.А.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: kseniya Osina @pharminnotech.com

На основании проведенных исследований предложен метод экстрагирования водяники черной травы с применением ультразвука.

Ключевые слова: *водяника черная трава, дубильные вещества, стандартизация, мацерация с ультразвуком.*

Водяника (Empetrum) – вечнозелёный низкорослый стелющийся кустарничек семейства Вересковые с листьями, похожими на хвоинки, и невзрачными цветками. Имеет восточно-азиатский тип ареала. На территории России распространена в Арктике, Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке. Водяника черная (Empetrum nigrum L.) семейство Вересковые (Ericaceae) – самый широко распространенный вид. [1]. Растения рода водяника (Empetrum) широко используются в народной медицине для лечения эпилепсии, параличей, нервных заболеваний, сибирской язвы, а в составе сборов – для лечения заболеваний печени и почек, плоды водяники применяются как противоцинготное средство. Фармакологические исследования выявили противосудорожную активность экстрактов водяники, сравнимую с активностью синтетических антиконвульсантов [2].

Экспериментальная часть

Цель настоящего исследования: разработка технологии экстракта водяники черной травы.

Объектом исследования служило высушенное и измельченное растительное сырье – водяники черной трава производства ООО «Компания Хорст» (Россия). Определены числовые показатели сырья: влажность – 7,0±0,2%, зола общая – 6,21±0,18%, зола, нерастворимая в 10% растворе HCl – 0,20±0,05%.

Фармакологическая активность водяники черной травы и препаратов на ее основе обусловлена комплексом биологически активных веществ (БАВ), среди которых важная роль принадлежит фенольным соединениям, в том числе дубильным веществам [3]. Наличие дубильных веществ в сырье подтверждали несколькими качественными реакциями.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА СЫРЬЯ НА ДУБИЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Качественный анализ	Ожидаемая реакция	Реакция с извлечением водяники черной травы
Со свинцом основным уксуснокислым	Выпадение белого осадка	Помутнение, выпадение белого осадка
С железоаммониевыми квасцами	Черно-синее окрашивание	Черно-синее окрашивание
С нитратом натрия	Коричневое окрашивание	Коричневое окрашивание

Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье ГФ рекомендует проводить окислительно-восстановительным титрованием в присутствии индикатора – индигосульфокислоты. Конечная точка титрования считается достигнутой при проявлении золотисто-желтого окра-

шивания [4]. Однако, перманганатометрический метод не совсем точный так как окислению поддаются не только дубильные вещества, но и другие полифенольные соединения. Для определения количества других окисляющихся веществ использовали осаждение дубильных веществ желатином.

Количественное определение дубильных веществ проводили следующим образом: точную навеску измельченной водяники черной травы помещали в коническую колбу вместимостью 500 мл, заливали 250 мл нагретой до кипения воды очищенной и кипятили в течение 30 мин . Полученное извлечение охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через марлю в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводили объем раствора водой очищенной до метки и перемешивали. 25,0 мл полученного водного извлечения помещали в коническую колбу вместимостью 1000 мл, прибавляли 500 мл воды очищенной, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титровали при постоянном перемешивании калия перманганата раствором 0,02 М до золотисто-желтого окрашивания. Параллельно проводили контрольный опыт: в коническую колбу вместимостью 1000 мл помещали 525 мл воды очищенной, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титровали при постоянном перемешивании калия перманганата раствором 0,02 М до золотисто-желтого окрашивания. 1 мл калия перманганата раствора 0,02 М соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин . Общее содержание веществ в пересчете на танин в абсолютно сухом сырье в процентах (X_1) вычисляли по формуле:

$$X_1 = \frac{(V-V1)*0,004157*250*100*100}{a*25*(100-W)}, \quad (1)$$

где: V – объем калия перманганата раствора 0,02 М, израсходованного на титрование водного извлечения, мл;

V_1 – объем калия перманганата раствора 0,02 М, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл;

0,004157 – количество дубильных веществ, соответствующее 1 мл калия перманганата раствора 0,02 М (в пересчете на танин), г;

а – навеска сырья или лекарственного растительного препарата, г;

W – влажность лекарственного растительного сырья или лекарственного растительного препарата, %;

250 – общий объем водного извлечения, мл;

25 – объем водного извлечения, взятого для титрования, мл.

Для определения дубильных веществ в сырье 40 мл извлечения осаждали 1% раствором желатина в 10% растворе натрия хлорида. Образовавшийся осадок отфильтровывали, а 25 мл фильтрата подвергали титрованию аналогично описанной выше методике. Расчет проводили по формуле 1,

Где :

V – объем раствора калия перманганата (0,02 моль/л), израсходованное на титрование извлечения после осаждения.

Содержание дубильных веществ (Х) рассчитывали по формуле 2:

$$X = X_1 - X_2 \quad (2)$$

где: X_1 – общее содержание веществ, окисляющихся при титровании раствором калия перманганата;

X_2 – содержание других окисляющихся веществ.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПЕРМАНГАНАТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ В СОЧЕТАНИИ С ОСАЖДЕНИЕМ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ЖЕЛАТИНОМ

Номер партии	Масса навески,г	V, мл	$X_{1,\%}$	V_2, мл	$X_{2,}$ %	X, %
партия 01.06.2019	2,007	14,7	19,61	7,5	3,75	15,85
	1,004	12,1	18,90	8,6	3,51	15,39
партия 02. 10.2019	2,008	19,1	19,61	10,9	2,90	16,07
	1,009	13,4	21,81	9,0	4.40	17,41

Результаты анализа каждого показателя получены как среднее из трех определений.

Одной из наиболее продолжительных стадий переработки растительного сырья является процесс его экстрагирования. Одним из наиболее перспективных методов интенсификации процесса является применение ультразвука. Ультразвук создает в экстрагенте акустическую кавитацию, которая способствует более интенсивному перемешиванию сырья и экстрагента, интенсификации массообменных процессов, улучшению проникновения растворителя в поры растительного сырья и вымыванию БАВ из стенок растительных клеток. Установлено, что ультразвуком частотой 19-44 кГц из растительного сырья с сокращением процесса экстракции на 1-2 порядка можно извлекать флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, фенолкарбоновые кислоты. [5]

Для проведения процесса экстрагирования дубильных веществ из водяники черной травы методом мацерации с ультразвуком были применены следующие условия: рабочая частота ультразвука 34 кГц, экстрагент – вода очищенная, соотношение сырье экстрагент (1:10), время проведения процесса –10, 15, 30, 45, 60 минут, температура – 30^0С, 50^0С. Экстракцию осуществляли на ультразвуковой ванне ПСБ-Галс (Россия).

Оценку эффективности процесса проводили по сумме экстрактивных веществ (наличие дубильных веществ контролировали качественной реакцией). На основании проведенных исследований установили режим экстрагирования, позволяющий получить выход дубильных веществ из водяники черной травы 72,0±7,5% от содержания в исходном сырье.

Выводы

На основании проведенных исследований предложен метод экстрагирования водяники черной травы с применением ультразвука.

ЛИТЕРАТУРА

1. Empetrum nigrum L. Список растений. Доступно по адресу: http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/gcc-107206 [Дата обращения 20 сентября 2019 года].

2. Ермилова В.Е. Химическое изучение растений рода Empetrum и возможности использования их в медицине : автореферат дис. ... доктора фармацевтических наук : 15.00.02 / Перм. гос. фармацевт. акад. – Пермь, 2002. – 44 с.

3. Белокуров С.С., Морозко О.Н. Изучение технологии получения быстрорастворимого киселя из экстрактов водяники черной побегов, полученных разными методами. Science, 2018; 2 : 8-10

4. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1 ОФС .1.5.3.008.15 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

5. Молчанов Г.И. Ультразвук в фармации. Москва; Медицина, 1980: 176 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR EXTRACT OF EMPETRUM NIGRUM GRASSES

Osina K.K., 4th year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

On the basis of their studies proposed a method of extraction of empetrum nigrum grasses with the application of ultrasound.

Keywords*: empetrum nigrum grass, tannins, standardization, maceration with ultrasound*.

REFERENCES

1. Empetrum nigrum L. List of plants. Available at: http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/gcc-107206 [accessed 20 September 2019].

2. Ermilova V. E. Chemical study of plants of the genus Empetrum and the possibility of using them in medicine: abstract of the dis. ... doctor of pharmaceutical Sciences: 15.00.02 / Perm. state pharmacist. Acad. – Perm, 2002. – 44 p.

3. Belokurov S. S., Mozko O.N. Study of the technology for obtaining instant jelly from extracts of empetrum nigrum grass obtained by different methods. Science, 2018; 2; 8-10

4. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume 1 OFS .1.5.3.008.15 "Determination of the content of tannins in medicinal plant materials and herbal medicines." [Electronic Edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

5. Molchanov, G. I., Ultrasound in pharmacy. Moscov: Medicine, 1980: 176 p.

СУСПЕНЗИОННОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

Подборонова А.Г., студ. 3 курса

Руководители: **Пивоварова Н.С.**, к. фарм. н., доц., **Шебитченко Т.С.**, асс.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** i.flame.sasha@gmail.com

Обзорная статья с общим описанием характеристик и преимуществ, способов культивирования и основных параметров суспензионных культур растительных клеток.

Ключевые слова: *суспензия, каллус, инокулюм, агрегированность, культивирование.*

Суспензионные культуры – это отдельные клетки (группы клеток), выращиваемые в жидкой среде, во взвешенном состоянии. Такие культуры используются для изучения метаболизма и роста клеток, биохимических, физиологических, молекулярно-биологических исследований и т.д. Преимущества суспензионных культур для использования в биотехнологии, заключаются в следующем: возможность изучения влияния экзогенных факторов на метаболизм и рост клеток; возможность регенерации растений из протопластов, клеток и тканей; быстрое получение многочисленных популяций в управляемых и контролируемых условиях среды на ограниченном пространстве; идентифицирование линий растений с повышенной биологической продуктивностью; суспендированные растительные клетки (по сравнению с клетками каллуса) более гомогенны, быстрее растут и имеют высокие адаптивные возможности. Суспензионные культуры используются в качестве модельных систем для изучения индукции ферментов и экспрессии генов, деградации чужеродных соединений, цитологических исследований [1]. Также появляется возможность получения рекомбинантных белков в суспензиях растительных клеток [2]. К недостаткам относят агрегацию и дифференцировку клеток суспензии, а также постоянное перемешивание культуральной жидкости, в результате чего снижается их активность [1].

Способы получения суспензионных культур

Из каллусов рыхлого типа (основной способ). Получают путем перемешивания рыхлой каллусной ткани в колбах-шейкерах или ферментаторах с образованием одиночных клеток и мелких агрегатов. Первичную суспензию получают из 2–3 г свежей массы каллусной ткани на 60–100 мл жидкой питательной среды. Колбы помещают на качалку, скорость вращения качалки 100–120 об/мин [3]. Рыхлые, оводненные культуры каллусных тканей более пригодны для перевода в суспензию, чем структурированные, плотные каллусы. Перенос инокулюма (части суспензионной культуры, используемой для пересадки на свежую среду) осуществляется в стерильных условиях с помощью пипеток, шприцов или просто переноса в новый сосуд с градуировкой объема [1]. Необходимо учесть, что для каждой линии культуры клеток существует свой минимальный объем инокулюма, при меньшем размере которого культура расти не будет [2].

Непосредственно из ткани экспланта. При получении суспензионной культуры из ткани экспланта используют ферменты, в основном пектиназу. Из питательной среды исключают ионы кальция, для облегчения суспендирования. Пектиназа разрушает пектат кальция, склеивающий отдельные клетки. Рекомендуется использовать среды, содержащие 2,4-дихлорфеноксиуксусную кислоту и не содержащие ионы кальция [3].

Типы суспензионных культур

Суспензия не бывает однородной. Одиночные клетки составляют около 50-60% от общего объема клеточной массы, остальное – это группы из нескольких клеток (2-10) и многоклеточные агрегаты. По

степени агрегированности различают: слабоагрегированные (одиночные клетки – 40% и мелкие агрегаты (состоят из не более 10-12 клеток) – 60%); среднеагрегированные (одиночные клетки – 40%, мелкие агрегаты – 40% и крупные агрегаты – 20%); высокоагрегированные (мелкие агрегаты – 40% и крупные агрегаты – 60%). Чтобы избавиться от крупных агрегатов, кусочков каллусной ткани и остатков экспланта суспензии подвергают фракционированию (фильтрованию) с помощью марлевых, нейлоновых или металлических фильтров [4].

На степень агрегированности влияют следующие факторы: состав питательной среды (соотношение ауксинов и цитокининов, концентрация сахара, наличие ферментов), способ аэрации и скорость перемешивания, соотношение объема среды и биомассы, частота субкультивирования [1].

Основные характеристики клеточных суспензий

Подходящая клеточная линия. Характеризуется способностью клеток к перестройке метаболизма и высокой скорости размножения в конкретных условиях культивирования. Морфологические характеристики такой линии: высокая степень дезагрегации (5-10 клеток в группе); морфологическая выравненность клеток (небольшие размеры, сферическая или овальная форма, плотная цитоплазма); отсутствие трахеидоподобных элементов (клеток ксилемы) [2].

Жизнеспособность клеток. Определяется по их окрашиванию красителем (метиленовая синь, или синька Эванса). Живые клетки плохо окрашиваются, т.к. клеточные мембраны плохо проницаемы для красителя. В мертвые клетки краска проникает легко, окрашивая их в синий цвет [6].

Скорость роста (ростовые кривые). Ростовые кривые для разных критериев не идентичны. Дисбаланс между скоростями клеточного размножения (число клеток), синтеза структурных элементов клетки (сухая масса) и увеличения объема и содержания вакуолей (сырая масса) отражает специфику онтогенеза высшего растения [2].

Плотность клеточной суспензии. Определяется числом клеток с помощью счетной камеры Фукса-Розенталя или Горяева под микроскопом после мацерации культуры [6].Оптимальная плотность клеток в суспензии составляет 105 – 106 в 1 мл среды.

Способы культивирования

Для глубинного культивирования растительных клеток применяются способы, разработанные для микробиологических целей. Используют закрытые или открытые системы в периодическом или проточном режимах. В закрытой системе клеточная суспензия лишена притока свежей питательной среды до конца выращивания, при непрерывном режиме выращивания в открытой системе питательную среду частично меняют на свежую. При периодическом и проточном режимах в открытой системе клетки остаются в питательной среде и не удаляются даже при ее замене. Но в открытых системах культивирования при замене питательной среды вместе со средой отбирается и часть суспензионных клеток. В установках непрерывного культивирования суспензии выращивают по принципу хемостата для изучения метаболизма клеток, стабильно поддерживающихся в разных фазах клеточного цикла, для промышленного выращивания клеточной биомассы с целью получения экономически важных продуктов. Турбидостатный способ практически не применяется, из-за разрушения большого числа клеток [5].

Наиболее изученным режимом глубинного культивирования является закрытая периодическая система. В этом случае для аэрации и перемешивания суспензии используют роллеры, качалки (обычно круговые), ферментеры с механическими и магнитными мешалками или ферментеры барботажного типа, где аэрация и перемешивание осуществляется воздушным потоком [1].

Таким образом, при работе с суспензионными культурами используются методы, разработанные для культивирования микроорганизмов: получение клонов из одиночных клеток, использование селективных сред, выращивание клеток в биореакторах и т.д. Суспензионные культуры растительных клеток являются перспективными объектами для изучения различных физиологических процессов, а также для производства БАВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеева О.А., Румянцева Н.И. Культура клеток и тканей растений. Учебное пособие. Казань: Казанский (Приволжский) Федеральный университет; 2012: 91.

2. Загорская А. А., Дейнеко Е. В. Суспензионные культуры клеток растений как платформа для получения рекомбинантных белков. Физиология растений. 2017; том 64, № 6, с. 403–417. DOI: 10.7868/S0015330317050177.

3. Загоскина Н.В., Назаренко Л.В. Биотехнология: теория и практика: учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений. М.: Оникс; 2009. – 493 с.

4. Мурашкина И. А, Васильев И. Б., Гордеева В. В. Использование культуры клеток растений в биотехнологии лекарственных средств : учебное пособие. Иркутск : ИГМУ; 2015. – 83с.

5. Блажевич О. В. Культивирование клеток: Курс лекций. Минск: БГУ; 2004. – 78 с.

6. Хлебова Л.П., Яценко Е.С., Сперанская Н.Ю. Практикум по биотехнологии. Культура клеток, тканей и органов: учебное пособие. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та; 2016. – 137 с.

SUMMARY

SUSPENSION CULTIVATION OF PLANT CELLS

Podboronova A. G., 3th year student

St Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

Overview article with a general description of the characteristics and advantages, methods of cultivation and main parameters of suspension cultures of plant cells.

Keywords: *cell suspension, callus, inoculum, degree of aggregation, cultivation.*

REFERENCES

1. Timofeeva O.A., Rumjanceva N.I. Kul'tura kletok i tkanej rastenij. Uchebnoe posobie. Kazan': Kazanskij (Privolzhskij) Federal'nyj universitet; 2012: 91. (in Russian).

2. Zagorskaja A. A., Dejneko E. V. Suspenzionnye kul'tury kletok rastenij kak platforma dlja poluchenija rekombinantnyh belkov. Fiziologija rastenij. 2017; tom 64, № 6, s. 403–417. DOI: 10.7868/S0015330317050177. (in Russian).

3. Zagoskina N.V., Nazarenko L.V. Biotehnologija: teorija i praktika: ucheb. posobie dlja studentov vyssh. ucheb. zavedenij. M.: Oniks; 2009. – 493 s. (in Russian).

4. Murashkina I. A, Vasil'ev I. B., Gordeeva V. V. Ispol'zovanie kul'tury kletok rastenij v biotehnologii lekarstvennyh sredstv : uchebnoe posobie. Irkutsk : IGMU; 2015. – 83s. (in Russian).

5. Blazhevich O. V. Kul'tivirovanie kletok: Kurs lekcij. Minsk: BGU; 2004. – 78 s. (in Russian).

6. Hlebova L.P., Jacenko E.S., Speranskaja N.Ju. Praktikum po biotehnologii. Kul'tura kletok, tkanej i organov: uchebnoe posobie. Barnaul: Izd-vo Alt. un-ta; 2016. – 137 s. (in Russian).

К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ «АНАЛФЕНОН»

Равшанова С.Э., докторант 2 года обучения

Руководитель: **Юнусова Х.М.**, докт. фарм. наук, проф.

Ташкентский фармацевтический институт,

100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: sravshanova@gmail.com

В данном сообщении приводятся результаты исследования разработки технологии комбинированной капсульного лекарственной формы на основе метамизола натрия, дротоверина гидрохлорида и дифенгидрамина гидрохлорида, имеющего обезболивающие, анальгетического и спазмолитического действия. Представлены результаты изучения физико-химических и технологических свойств субстанции капсул «Аналфенон» в композиции с разными вспомогательными веществами с целью прогнозирования разработки технологии.

Ключевые слова: *капсула, кинетика влагосорбции, технологические свойства, вспомогательные вещества, сыпучесть, насыпная плотность, фракционный состав.*

Ненаркотические анальгетики – это обезболивающие, анальгезирующие средства, не оказывающие существенного влияния на ЦНС, не вызывающие наркомании и наркоза. Другими словами, в отличие от

наркотических анальгетиков, они не обладают седативным и снотворным эффектом, т.е. эйфория, привыкание и лекарственная зависимость при их применении не возникают [1].

Комбинация анальгезирующего и спазмолитических действующих веществ, сочетание которых приводит к взаимному потенцированию их фармакологического дейтсвия [3].

К таким препаратам можно отнести наши рекомендуемые составы вишеприведенными субстанциями.

В последные годы всё большую актуальность приобретают использование лекарственных средств в комбинации. Поскольку длительное применение отдельных препаратов вызывает возникновение различных неудобств при применении, оправдан возрастающий интерес медиков к комбинированным препаратам [4].

Капсулированная лекарственная форма, в отличие от других, не требует обязательного введения вспомогательных веществ, если лекарственные вещества имеют удовлетворительные технологические характеристики, что позволяет непосредственно заполнять капсулы лекарственным веществом и значительно упрощает технологический процесс производства. Если это условие не выполняется, необходимо вводить вспомогательные вещества, которые бы улучшали технологические свойства лекарственных веществ, чаще для этих целей используются наполнители [2].

Экспериментальная часть

Цель наших исследований – разработка оптимального состава и научно-обоснованной технологии комбинированный гранулированной массы «Аналфенон» в капсулах. Объектами исследований был композиция состоящих из трех биоактивных субстанции «Аналфенон» предложенный профессором Х.М.Юнусовой с соавторами. Эти субстанции: метамизол натрия –производное пиразола, который в наших комбинации оказывает анальгезирующее, жаропонияжающее и противовоспалительное действие. Дротаверина гидрохлорид обладает спазмолитичеким действием. Дифенгидрамин в рекомендуемой комбинации играет роль антигистаминного характера.

С целью теоретического обоснования технологии получения капсулированной лекарственной формы были изучены физико-химические и технологические свойства (фракционный состав, влагосодержание, сыпучесть, насыпной объем и др.) данной композиции Насыпная масса при свободном падении – 0,75 г/см^3, насыпная масса при уплотнении – 0,82 г/см^3; сыпучесть – 2,25 г/с; уголь естественного откоса 48 градус. Определение кристаллографических характеристик проводилось с помощью микроскопа «Неофот-21» производства фирмы Карл Цейс при увеличении 170 с последующим фотографированием. По результатам исследования установлено, что композиция «Аналфенон» представляет собой мелкодисперсный однородный порошок с размерами частиц от 2,9 мкм до 4,3 мкм. Усиление силы притяжения между частицами композиции, обусловленное размерами частиц (2,9-4,3 мкм), является причиной плохой сыпучести и относительно малой насыпной плотности. Вместе с этим следует отметить, что фракционный состав композиции имеет следующие показатели: -3000+2500 мкм – 12,45%, -2500+1000 мкм – 31,48% -1000+315 мкм – 43,65%, -315+250 мкм – 8,64%, -250 мкм – 3,85%. Анализ технологических характеристик показал необходимость использования вспомогательных веществ, которые уменьшали бы комкование композиции, улучшали бы её сыпучесть и насыпную плотность.

Приготовление капсулированного препарата без гранулирования – прямым наполнением – представляет большой практический интерес в силу своей экономичности: не требуется дополнительного оборудования, сокращаются энергозатраты, повышается производительность. Однако показатели технологических свойств рекомендуемой композиции прогнозировали, что для образования качественного конечного продукта необходимо использовать грануляцию. Для улучшения технологических свойств порошковые смеси подвергали влажному гранулированию. В качестве вспомогательных веществ использовали лактозу М-80, лактозу М-200, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный, аэросил и стеарат кальция. Были исследованы действие увлажнителей: спирт этиловый 40%, спирт этиловый 70%, крахмальный клейстер разной концентрации (2%, 5% и 7%) и гель микрокристаллической целлюлозы. Процесс получения гранул осуществляли в лабораторных условиях методом влажной грануляции. Влажную массу протирали сквозь сито с размером отверстий 2,0 мм. Сушку гранул производили в сушильном шкафу при температуре 50±2С^o. Гигроскопичность оценивали по методу Носовицкой с соавторами т.е. в эксикаторах с растворами веществ, которые имеют фиксированное значение давления паров воды над своей поверхностью. Изучение кинетики влагопоглощения гранул при 40% относительной влажности воздуха показало, что композиция мало гигроскопична – содержание влаги на протяжении двух суток возросло с 0,3% до 1,5%. Наблюдения за влагопоглощением смеси действующих веществ показали, что при 100%

относительной влажности воздуха через 2 часа содержание влаги увеличивается всего на 2,5%, а внешний вид смеси порошков не изменялся.

На основании приведенных исследований можно сделать вывод о целесообразности проведения грануляции, используя в качестве увлажнителя клейстера крахмального. Технологические свойства композиции порошков определяли в соответствии с методикой, приведенной в литературе. Приготовленные порошковые композиции имели значения сыпучести от 3,7 до 4,9 г/сек, насыпной плотности 801,44 кг/м^3, Угол естественного откоса 30,94 градус, коэффициент уплотняемости 2,6 и т.д.

Изучение технологических характеристик гранул показало, что сыпучесть полученных гранул увеличилось почти в два раза по сравнению с порошковой смесью. Результаты полученных данных показали, что на сыпучесть и влагопоглощение наиболее существенно влияет присутствие вспомогательных веществ. Исходя из значения насыпной гранулированной массы композиции, рассчитывали объем капсулы. Для этого, исходя из значения насыпной массы экстракта, рассчитывали объем, который занимает 0,05 г препарата. Капсулы № 5 не подходят для заполнения, так как не вмещают терапевтической дозы основного действующего вещества (таблица 1). Учитывая тот факт, что для снижения влагосорбционных свойств сухого экстракта необходимым является введение только адсорбентов, для заполнения могут быть выбраны капсулы № 4 или № 3. Выбор капсул большего размера приведет к необоснованному увеличению количества вспомогательных веществ (свыше 50%).

Таблица 1

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РАЗМЕРА КАПСУЛ

Номер капсул	Средняя емкость капсул, см. куб.	Объем, который занимает капсулируемая масса,%	Свободный объем капсулы, %
000	1,37	11,7	88,3
00	0,95	16,8	83,2
0	0,68	23,5	76,5
1	0,5	32,0	68,0
2	0,37	43,2	56,8
3	0,30	53,3	46,7
4	0,21	76,2	24,8
5	0,13	> 100	-

Оценку качества проводили согласно требованиям ГФ XI к капсулированным лекарственным формам [5].

Капсулы по внешнему виду отвечают требованиям ГФ XI. Содержимое капсул – гранулы желтого цвета, со специфическим запахом, и своеобразным вкусом.

Исследования количественного состава капсул проводили методом спектрофотометрии и титрования. Полученные результаты соответствуют количественному составу содержимого капсул. Оценка микробиологической чистоты показала, что препарат в условиях испытания не обладает антимикробным действием. Определение распадаемости капсул «Аналфенон» проводили по ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Выводы

Экспериментально обосновано использование метода влажной грануляции для получения капсул «Аналфенон» с комбинированной композиции трех субстанции. Проведены исследования процесса грануляции и влияния различных увлажнителей и наполнителей на технологические показатели полученного гранулята. В качестве наполнителя и увлажнителя рекомендовано использовать крахмал картофельный. Изучено влагопоглощение полученных гранул при разных значениях относительной влажности воздуха, что говорит о целесообразности использования твердых желатиновых капсул.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.1. – 14 изд. М.: ООО «Изд. Новая Волна», 2002. – 540 с.

2. Чуешев, В.И. Промышленная технология лекарств: В 2 т. / В.И. Чуешев, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова Харьков: УкрФА, 1999. – Т. 2. – 704 с.

3. Алексеев В.В. Основные принципы лечения болевых синдромов // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 5. – С. 250-253.

4. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Некоторые особенности выбора состава и технологии таблеток «Аналфенон». Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее, Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной),посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел». 2019; 3: 48-49.

5. Государственная фармакопея XI, вып. 1,2. – М.: Медицина, 1990. – 398 с.

SUMMARY

TO THE QUESTION OF THE DEVELOPMENT OF THE "ANALPHENON" CAPSULE TECHNOLOGY

Ravshanova S.E., 2nd year PhD student

Tashkent Pharmaceutical Institute;

100015, Tashkent, st. Aybek, 45, Republic of Uzbekistan

This report presents the results of a study on the development of technology for a combined capsule dosage form based on metamizole sodium, drotverin hydrochloride and diphenhydramine, which have painkillers, analgesic and antispasmodic effects. The results of a study of the physicochemical and technological properties of the substance of "Analphenon" capsules in a composition with various excipients in order to predict the development of capsule dosage form technology.

Keywords**:** *capsule, moisture absorption kinetics, technological properties, auxiliary substances, flowability, bulk density, fractional composition.*

REFERENCES

1. Mashkovsky M.D. Medicines: In 2 tons. T.1. – 14th ed. M .: LLC «Publishing House. New Wave", 2002. – 540 p.

2. Chueshev, V.I. Industrial technology of drugs: 2 tons / V.I. Chueshev, N.E. Chernov, L.N. Khokhlova Kharkov: UkrFA, 1999. – T. 2 .-- 704 p.

3. Alekseev V.V. The basic principles of the treatment of pain syndromes // Russian Medical Journal. – 2003. – T. 11. – No. 5. – S. 250-253.

4. Ravshanova S.E., Yunusova H.M. Some features of the choice of composition and technology of tablets «Analfenon». Medical science of the XXI century – a look into the future, Materials of the international scientific-practical conference (67th year), dedicated to the 80th anniversary of TSMU im. Abuali ibni Sino and "Years of Village Development, Tourism and Folk Crafts". 2019 3: 48-49.

5. State Pharmacopoeia XI, no. 1.2. – M.: Medicine, 1990. – 398 p.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ВЕРБЛЮЖЬЕЙ КОЛЮЧКИ

Руди Р.В., студ. 3 курса, Карыбаева Р.М., студ. 3 курса

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

050012, г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан

Руководитель: **Абросимова О.Н**. к. фарм. н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: Richard_rudi@mail.ru

Обзорная статья посвящена лекарственному растению, которое использовали наши предки для лечения всевозможных заболеваний. Верблюжья колючка внесена в Фармакопею Республики Казахстан, ее считают пустынным целителем, настои и отвары применяют для лечения многих заболеваний, поэтому перспективным направлением является создание препаратов на основе фитоэкстрактов из верблюжьей колючки.

Ключевые слова: *верблюжья колючка, бактерицидное средство, ранозаживляющие средство, лекарственное растительное сырье, фитоэкстракты.*

Фитотерапия сегодня является неотъемлемой частью клинической медицины. Она активно развивается, происходит углубление научно-практического потенциала метода и расширение показаний для его использования. В настоящее время лечение растениями широко применяется как в странах Европы, так и в странах других континентов. Отмечается широкое использование растений народами Восточной Азии, в Китае, Тибете, Индии, Японии, Корее, а также Болгарии, Франции, Украине, Таджикистане и других странах [1]. Перспективным лекарственным растительным сырьем является верблюжья колючка, которая произрастает на территории Казахстана и нашла применение в народной медицине при лечении многих заболеваний.

В Российской Федерации растения рода верблюжья колючка не являются фармакопейными и официальной медициной не используются, но в Реестр лекарственных средств республики Казахстан занесена верблюжья колючка киргизская. Растение разрешено к использованию в качестве лекарственного сырья, обладающего противовоспалительным, вяжущим и антисептическим действием [2].

Верблюжья колючка (джантак, янтак, верблюжье сено, перекати-поле) – род многолетних растений-ксерофитов с характерной мощной корневой системой, способной извлекать влагу из глубоких горизонтов почвы, видоизмененными побегами-колючками и расположенными на ними розовыми или красными цветками [3]. В Казахстане можно встретить виды верблюжьей колючки обыкновенной и верблюжьей колючки киргизкой, которые произрастают на сероземах, супесчаных и солонцеватых почвах, в долинах рек, а также как сорняк на поливных полях. Этот колючий полукустарник обычно вырастает не выше 1 метра в высоту, начинает цвести в начале лета и до глубокой осени, плоды же начинают созревать с июля. В качестве растительного сырья для производства лекарственных препаратов используют надземную часть, реже корни. Надземную часть полукустарника собирают с конца июля и до середины августа, так как содержание активных компонентов очень высокое в этот промежуток времени. После сбора частей, их высушивают до характерного потрескивания при надломе. Растение не является фармакопейным [3].

Химический состав верблюжьей колючки изучен не полностью. Трава содержит в себе органические кислоты, эфирное масло, витамин С, сапонины, флавоноиды, кумарины, лейкоантоцианы, витамины группы В и К, каротин, до 18% дубильных веществ, фитонциды и следы алкалоидов. Большое количество витамина С содержится в молодой траве растения. Персидская верблюжья колючка имеет множество сахаров, которые образовываются в теплую погоду на стеблях и застывают комками [2].

Верблюжья колючка применение в медицине обрела сравнительно недавно. Тем не менее, она с успехом применяется для предотвращения дизентерии, при лечении язвы желудка, желчного пузыря, воспалений толстой кишки, двенадцатиперстной кишки, гастритов. В некоторых случаях растение используют для лечения простуды, неумеренного кашля, ангин [4]. Настой и отвар из травы верблюжьей колючки в официальной медицине применяется в качестве мочегонного и потогонного средства. В клинических условиях отваром лечат больных колитом, дизентерией, применяют при язве желудка и гастритах, заболеваниях печени как желчегонное и вяжущее средство. Известно использование отваров и настоев для смягчения кашля при простудных заболеваниях. Отвары успешно применяют в виде полосканий горла при острых ангинах. Порой отвар верблюжьей колючки в народной медицине применяют для лечения геморроя (ванночки, промывания), для наружного лечения экзем, гнойничков, нагноившихся ран и язв (обмывания, компрессы) [5,6].

В республике Казахстан из этого растения получена субстанция «Алхидин», где действующим началом является полимерный проантоцианидин. Субстанция «Алхидин» состоит из конденсированного дубильного вещества представляющий собой проантоцианидин на основе катехина и эпигаллокатехина, дубильного вещества гидролизуемого типа, флавоноидов, кверцетина, аминокислот, водорастворимого гетерополисахарида, витамина С, Е, каротина, макро- и микроэлементов [7]. Лекарственный препарат «Алхидин», полученный на основе верблюжьей колючки киргизской, обладает капилляроукрепляющим, антипролиферативным, антиоксидантным и гепатопротекторным действием. Доказано также мочегонное и потогонное действе данного растения. Казахская фармацевтическая промышленность выпускает мягкие лекарственные формы на основе Алхидина [8].

Таким образом, перспективным является разработка и применение в медицине лекарственных препаратов на основе верблюжьей колючки и позволяет решить проблему Государственной программы по импортозамещению лекарственных средств, расширить отечественный рынок фитопрепаратов с максимальным терапевтическим эффектом и минимальным побочным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсун В.Ф., Корсун, Е.В., Лесиовская Е.Е. О перспективе развития фитотерапии в Российской Федерации Вестник Бурятского государственного университета, 2008; 12: 9-12.

2. Устенова Г.О., Бейсебаева У.Т., Тюлеева А.М. Применение лекарственных растений флоры Казахстана при лечении дерматозов. Вестник КазНМУ, 2014; 5: 207-209.

3. Сырьевая база лекарственных растений Казахстана и ее рациональное использование. Учебно-методическое пособие. Караганда, 2008; 110.

4. Кухтенко Г.П., Кумарова А.К., Бевз Н.Ю., Стрелец О.П. Исследование густых экстрактов верблюжьей колючки. Рецепт, 2016; 19(4): 443-449.

5. Федько И.В., Китапова Р.Р. (2013). Перспективы использования верблюжьей колючки в медицине. Вестник ЗабГУ, 2013; 6 (97): 86–89.

6. Соколик В.И., Шестаков Ф.В. (2015). У истоков Легенды. Джантак – пустынный целитель. Известия Национальной академии наук Республики Казахстан, 2015; 65(312): 146–153.

7. Темирханова Г.Е., Мун Г.А. Новые отечественные ранозаживляющие повязки и мазей на основе алхидина и рихлокаина. Евразийский союз ученых, 2015; 6-6 (15): 25-28.

8. Бурашева Г.Ш., Рахимов К.Д., Абилов Ж.А. Химико-фармакологические особенности биологически активного комплекса из травы верблюжьей колючки киргизской. Доклады Национальной Академии наук Республики Казахстан, 2012; 2: 69-81.

SUMMARY

PROSPECTS FOR DRUG PRODUCTION BASED ON ALHÁGI

Rudy R.V., 3th year student, Karybaeva R.M., 3th year student
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov
050012, Alma-Ata, st. Tole Bi, 94, Republic of Kazakhstan

The review article is devoted to a medicinal plant that was used by our ancestors for the treatment of various diseases. Alhagi is included in the Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, it is considered as desert healer, infusions and decoctions are used to treat many diseases, so a promising direction is to create drugs based on phytoextracts from Alhági.

Keywords**:** *Alhági, bactericidal agent, wound healing agent, medicinal plant raw materials, phytoextracts.*

REFERENCES

1. Korsun V.F., Korsun, E.V., Lesiovskaya E.E. On the Perspective of Phytotherapy Development in the Russian Federation Journal of Burat State University, 2008; 12: 9-12. (in Russian).

2. Ustenova G.O., Beisebayeva U.T., Tuleyeva A.M. Application of medicinal plants of flora of Kazakhstan in the treatment of dermatosis. Messenger of KAZNMU, 2014; 5: 207-209. (in Russian).

3. Raw material base of medicinal plants of Kazakhstan and its rational use. Educational and methodical grant. Karaganda, 2008; 110. (in Russian).

4. Kuzhtenko G.P., Kumarov A.K., Bevz N.Y., Strelets O.P. Study of thick extracts of camel barbed. Recipe, 2016; 19(4): 443-449. (in Russian).

5. Fedko I.V., Kitapova R.R. (2013). Prospects for camel barbed use in medicine. Messenger of ZABGU, 2013; 6 (97): 86–89. (in Russian).

6. Sokolik V.I., Shestakov F.V. (2015). At Legend sources. Jantak is a desert healer. News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015; 65(312): 146–153. (in Russian).

7. Temirhanova G.E., Moon G.A. New domestic wound healing bandages and ointments based on alhidine and richlocaine. Eurasian Union of Scientists, 2015; 6-6 (15): 25-28. (in Russian).

8. Burasheva G.S., Rakhimov K.D., Abilov Zh.A. Chemical-pharmacological features of biologically active complex of camel barbed grass of Kyrgyz. Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2012; 2: 69-81. (in Russian).

КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТЕХНИЧЕСКОГО ЗАДАНИЯ НА ЛИНИЮ РОЗЛИВА ИНЪЕКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Рябоконь В.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: luntyara21@gmail.com

В ходе работы были определены критические точки на этапе разработки технического задания на линию розлива инъекционных препаратов.

Ключевые слова: *линия розлива, критические точки, критические параметры, парентеральный препарат.*

В фармацевтической промышленности выпускается большая номенклатура парентеральных препаратов в разных видах упаковки, производство каждого из которых требует индивидуальный подбор оборудования. Основной единицей оборудования для данных препаратов является линия розлива.

Линия розлива – это комплекс автоматического оборудования, состоящего из нескольких функциональных узлов, связанных между собой конвейером и работающих в общем режиме. Полный список процессов линии розлива включает в себя мойку, сушку, стерилизацию (депирогенизацию) ампул, наполнение и запайку ампул. На данный момент на рынке фармацевтического оборудования представлено большое количество компаний, которые производят как линии розлива, так и отдельные узлы для этих линий. Такие компании, как Bosch (Германия) и Marchesini group (Италия) производят линии розлива с большой производительностью [2,3]. К производителям, которые выпускают отдельные блоки (узлы), относятся GF (Италия) и Aurora (Россия) [4,5]. Оборудование имеет различные параметры, такие как габариты, вес, подводимые среды, объём заполнения и другие. Учитывая эти параметры, составляется техническое задание.

Техническое задание – документ, разрабатываемый для каждой единицы оборудования, который отражает требования и ожидания клиента.

Целью настоящей работы является разработка технического задания, формулировка требований к оборудованию.

При составлении технического задания все параметры оборудования были разбиты в зависимости от их статуса значимости на обязательные, желательные и возможные, поэтому важно определить критические (важные) параметры на всех этапах изготовления парентеральных препаратов.

Для более чёткой классификации параметров разработана таблица, на которой каждому из параметров соответствуют критичность(приоритетность) и характеристика (таблица 1). В качестве оценки «критичности» мною была выбрана система оценивания, где:

- A – Обязательный для соблюдения параметр;
- B – Желательные параметры;
- C – Возможные параметры.

Таблица 1

ОЦЕНКА КРИТИЧНОСТИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛИНИИ РОЗЛИВА

Параметр	Критичность	Характеристика
Габариты	A	Габариты оборудования выбираются изходя из требований заказчика, а также размеров производственного помещения.
Масса	B	Производится проектные расчёты и расчёты нагрузки на пол
Производительность	A	Необходимо учитывать объём каждой серии, которая будет выпускаться на данной единице оборудования.

Параметр	Критичность	Характеристика
Автоматизация	A	Управление через ПК и ПЛК
Материалы оборудования	A	Материалы, используемые для изготовления оборудованмя, должны соответсвтвовать GMP
Параметры мойки	A	Температура воды – 30-60°C; Частота ультразвука – 18-22кГц; Уровень воды – не должен опускаться ниже определнного значения.
Температура стерилизации	A	Должна находиться в пределах 160-180°C
Оснащенность дополнительными датчиками	B	Рекомендуется оснащение линий розливами датчиками, которые уменьшают количество бракованной продукции и предотвращают аварийные ситуации.
Класс чистоты	A	В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться уровень чистоты, отвечающий соответствующему уровню чистоты, в них необходимо подавать воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.
Цвет оборудования	C	Выбирается по желанию заказчика.

Техническое задание является первым документом в системе квалификации оборудования. Поэтому включение всех значимых параметров функционирования оборудования и вспомогательных узлов, обеспечивающих проведение квалификационных и валидационных испытаний, является залогом правильного использования оборудования.

Выводы

Рассмотрены современные подходы к формированию технического задания на линию розлива с учетом изменений в требованиях к производству стерильных лекарственных средств. Изучены тенденции современного рынка выбранного оборудования, особенности технологии розлива стерильных лекарственных средств для парентерального введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики». [Электронный ресурс]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ [Дата обращения – 22.02.2019]

2. Каталог оборудования Bosch. [Электронный ресурс]. Доступно на: https://boschpackaging.com/ [Дата обращения – 19.02.2019]

3. Каталог оборудования Marchesini group. [Электронный ресурс]. Доступно на: https://www.marchesini.com/pharma/ [Дата обращения – 19.02.2019]

4. Каталог оборудования GF. [Электронный ресурс]. Доступно на: http://www.gfe.it/en/solutions/product/vfm/ [Дата обращения – 19.02.2019]

5. Каталог оборудования Aurora. [Электронный ресурс]. Доступно на: http://aurora-pack.ru/ [Дата обращения – 19.02.2019].

SUMMARY

CRITICAL POINTS IN THE DEVELOPMENT OF TECHNICAL SPECIFICATIONS FOR THE INJECTION LINE

Ryabokon V.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

In the course of the work, critical points were identified at the stage of developing the technical specifications for the injection drug bottling line.

Keywords: *bottling line, critical points, critical parameters, parenteral preparation.*

REFERENCES

1. Prikaz Minpromtorga Rossii ot 14.06.2013 N 916 «Ob utverzhdenii pravil nadlezhashhej proizvodstvennoj praktiki». [Electronic edition]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ [Date of access – 02.22.2019]

2. Bosch equipment catalog. [Electronic edition]. Available at: https://boschpackaging.com/ [Date of access – 02/19/2019]

3. Equipment catalog Marchesini group. [Electronic edition]. Available at: https://www.marchesini.com/pharma/ [Date of access – 02/19/2019]

4. GF equipment catalog. [Electronic edition]. Available at: http://www.gfe.it/en/solutions/product/vfm/ [Date of access – 02/19/2019]

5. Aurora hardware catalog. [Electronic edition]. Available at: http://aurora-pack.ru/ [Date of access – 02/19/2019].

ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ГИПЕРФОРИНА И АДГИПЕРФОРИНА ИЗ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО

Рябых А.А., студ. 4 курса, Марцева Д.С., молодой учёный

Руководители: **Бойко Н.Н.**, докт. фарм.наук, **Жилякова Е.Т.**, докт. фарм. наук, проф.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, Белгород, ул. Победы 85, Российская Федерация

E-mail: Ryabih777@gmail.com

Разработана технология эффективного способа выделения гиперфорина и адгиперфорина из травы зверобоя продырявленного, простого в исполнении, при котором не требуется специальное и сложное оборудование.

Ключевые слова: *Зверобой продырявленный, выделение гиперфорина, выделение адгиперфорина.*

В настоящее время технологии получения экстракта из зверобоя, имеют существенные недостатки: необходимость применения специального оборудования работающего под высоким давлением; необходимость затраты энергии на операции упаривания экстракта и на операции конденсации паров растворителя в холодильной установке; применение фреонов с высокими значениями потенциала глобального потепления [1,2,3,4].

Экспериментальная часть

Для исследования использовали растительное сырьё с фракцией частиц 0,1-0,5 мм: трава зверобоя продырявленного. Навеску измельченной травы массой 5,00 г помещают в циркуляционный экстрактор «Сокслет». Заливают сырьё экстрагентом 1:7,5 масс/масс, т.е. 37,5 г (25,0 мл) и начинают процесс экстракции в течении одного часа. Полученный экстракт упаривают при температуре 65ºС, до получения сухого экстракта, а экстрагент конденсируют. Сырье? не извлекая из экстрактора, нагревают до 65ºС, продувают воздухом до полного удаления и конденсации экстрагента. Регенерированный экстрагент объединяют с основной массой экстрагента и используют повторно для экстракции новой партии сырья.

Диапазон соотношения сырьё/растворитель 1:(4,5-9,0) масс./масс., обеспечивает эффективное извлечение гиперфорина и адгиперфорина из растительного сырья и является экономически целесообразным. Нижнее предельное значение 1:4,5 масс./масс., обусловлено тем, что данное количество экстрагента позволяет покрыть насыпной объём растительного сырья в экстракторе с небольшим избытком экстрагента необходимого для возможности осуществления процесса его циркуляции в экстракционном аппарате. Увеличение соотношения сырьё/растворитель более 1:9,0 масс./масс., не приводит к увеличению выхода гиперфорина и адгиперфорина и требует неоправданно высоких энергозатрат и экстрагента.

Заявленный интервал времени экстракции 1-3 часов обеспечивает заданный уровень извлечения гиперфорина и адгиперфорина из сырья. Уменьшение времени экстракции приводит к значительному недоизвлечению гиперфорина и адгиперфорина из травы зверобоя продырявленного. Увеличение времени экстракции является не целесообразным с экономической точки зрения, а также энергозатрат, поскольку не приводит к значительному повышению выхода гиперфорина и адгиперфорина из травы зверобоя продырявленного.

Полученный экстракт гиперфорина и адгиперфорина из травы зверобоя продырявленного может быть использован в медицине и ветеринарии.

Количественный анализ гиперфорина и адгиперфорина в экстрактах проводили с помощью обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) с использованием хроматографа фирмы «Agilent Technologies», серии «Agilent 1200 Infinity», производства США, при следующих условиях: подвижная фаза (А) – 1% водный раствор муравьиной кислоты, подвижная фаза (В) – этанол в линейном градиентном режиме подачи; хроматографическая колонка – *Supelco Ascentis express* C18, размеры колонки 100 мм × 4,6 мм, размер частиц 2,7 мкм; скорость подвижной фазы – 0,5 мл/мин; температура хроматографической колонки +35 °С; объем образца – 1 мкл. Масс-спектрометрическое детектирование проводили в режиме ESI (ионизация распылением в электрическом поле) с позитивным режимом сканирования в диапазоне масс 200-1000 Да, MM-APCI, 50 В. Перед количественным анализом точную навеску экстракта растворяли в этаноле 96 % об, и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 5 мин. Этанольный раствор сливали и анализировали.

Результаты

Установлено что за один час циркуляции растворителя, при рабочем давлении равным 1 атм. и температурой конденсатора 20-30ºС, достигает выход гиперфорина на уровне 87±4 %. Потери экстрагента составили 1,5±0,2 г (1,0±0,1 мл), что эквивалентно 4 % от его первоначального количества.

Выводы

Предложена новая технология выделения гиперфорина и адгиперфорина из травы зверобоя продырявленного с помощью органического растворителя Novec 7100 при минимальных энергозатратах, обычном давлении, с использованием стандартного оборудования характерного для химико-фармацевтических и/или эфиромасличных предприятий по экологически чистой технологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cossuta D., Vatai T., Báthori M., Hohmann J., Keve T., Simándi B. (2011). Extraction of hyperforin and hypericin from st. John's wort (Hypericum perforatum L.) with different solvents. Journal of Food Process Engineering, 35(2), 222–235 (doi:10.1111/j.1745-4530.2010.00583.x).

2. Dowdle P.A., Merseyside S.S.H., Corr S., Cheshire A., Harris H., Cheshire W. Solvent extraction process. Patent US 2004/0105899 A1. A61K 35/78. Pub. Date: Jun.3, 2004.

3. Römpp H., Seger C., Kaiser C.S., Haslinger E., Schmidt P.C. (2004). Enrichment of hyperforin from St. John's Wort (Hypericum perforatum) by pilot-scale supercritical carbon dioxide extraction. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 21(4), 443–451 (doi:10.1016/j.ejps.2003.10.026).

4. Seger C., Römpp H., Sturm S., Haslinger E., Schmidt P.C., Hadacek F. (2004). Characterization of supercritical fluid extracts of St. John's Wort (Hypericum perforatum L.) by HPLC–MS and GC–MS. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 21(4), 453–463 (doi:10.1016/j.ejps.2003.10.021).

SUMMARY

TECHNOLOGY OF ISSUE OF HYPERFORIN AND ADHYPERFORIN FROM HERBAE HYPERICUM PERFORATUM

Ryabykh A.A., 4th year student, Martseva D.S., young scientist
Belgorod State National Research University;
85, Pobedy St., Belgorod, Russia, 308015

A technology has been developed for an effective method for isolating hyperforin and adhyperforin from herbae Hypericum Perforatum, simple in design, which does not require special and complex equipment.

Keywords: *Hypericum perforatum, excretion of hyperforin, excretion of adhyperforin.*

REFERENCES

1. Cossuta D., Vatai T., Báthori M., Hohmann J., Keve T., Simándi B. (2011). Extraction of hyperforin and hypericin from st. John's wort (Hypericum perforatum L.) with different solvents. Journal of Food Process Engineering, 35(2), 222–235 (doi:10.1111/j.1745-4530.2010.00583.x).

2. Dowdle P.A., Merseyside S.S.H., Corr S., Cheshire A., Harris H., Cheshire W. Solvent extraction process. Patent US 2004/0105899 A1. A61K 35/78. Pub. Date: Jun.3, 2004.

3. Römpp H., Seger C., Kaiser C.S., Haslinger E., Schmidt P.C. (2004). Enrichment of hyperforin from St. John's Wort (Hypericum perforatum) by pilot-scale supercritical carbon dioxide extraction. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 21(4), 443–451 (doi:10.1016/j.ejps.2003.10.026).

4. Seger C., Römpp H., Sturm S., Haslinger E., Schmidt P.C., Hadacek F. (2004). Characterization of supercritical fluid extracts of St. John's Wort (Hypericum perforatum L.) by HPLC–MS and GC–MS. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 21(4), 453–463 (doi:10.1016/j.ejps.2003.10.021).

РАЗРАБОТКА ПЛЕНОК-МАТРИЦ ДЛЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ

Сабанова Л.Т., студ. 5 курса, Козонова З.Г., студ. 2 курса
Руководитель: **Морозова Е.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова,
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail: maychelo@mail.ru

В ходе предварительных работ по получению пленочных матриц для разработки раневых покрытий установлено, что введение в состав пленочных масс желатина повышает их прочность, время растворения пленочных матриц находится в пределах 40 ч, значение pH раствора пленочных матриц близко к нейтральному.

Ключевые слова: *лечение раны, покрытия на раны, желатин, альгинат натрия.*

На сегодняшний день лечение гнойных ран под повязкой остается основным методом, так как он наиболее удобен и выгоден экономически, но недостаточно эффективен, поэтому разработка новых современных покрытий, обладающих одновременно несколькими свойствами, является актуальной задачей. Раневые покрытия ускоряют заживление раны, сокращают необходимость частых перевязок, могут применяться на всех стадиях заживления, за исключением сильно инфицированных ран с выраженным воспалением на I стадии раневого процесса [1, 2].

Основной целью настоящей работы явилось проведение исследований по выбору компонентов для формирования пленок-матриц раневых покрытий.

Экспериментальная часть

При выборе компонентов для получения пленок-матриц раневых покрытий, помимо физико-химических свойств, необходимо учитывать биологическую безвредность веществ. В качестве основообразующих компонентов пленок-матриц нами рассматривались альгинат натрия и желатин, пластификаторами являлись глицерин и поливинилпирролидон (ПВП). Изучаемые составы приведены в таблице 1.

Таблица 1

КОМПОЗИЦИИ КОМПОНЕНТОВ ПЛЕНОК-МАТРИЦ

№ модельного состава	Наименование и количество компонента, г				
	Альгинат натрия	Глицерин	Желатин	ПВП	Вода очищенная
1	1,0	5,0	-	-	до 100,0
2	1,0	10,0	-	-	
3	1,0	-	-	2,0	
4	1,0	-	2,0	1,0	
5	-	5,0	5,0	1,0	
6	-	-	5,0	2,0	

Пленки-матрицы получали методом «полива» в пластиковых чашках Петри путем получения растворов основообразующих веществ с пластификаторами. Адгезионные свойства пленок-матриц оценивали

путем снятия их с подложек с помощью скальпеля. В результате установлено, что модельные составы № 2, № 4 и № 5 являются наиболее прочными и легко отделяются от подложек без разрывов, трещин и царапин.

Далее для выбранных композиций определяли фармако-технологические характеристики: эластичность, время деградации и паропроницаемость [3]. Эластичность пленок определяли путем их растяжения. Пленку с двух концов закрепляли между двумя предметными стеклами, закрепленными на миллиметровой линейке, на стекла сверху помещали гири массой 20 г. Замеряли начальную расчетную длину образца пленки. Затем медленно передвигали предметные стекла в противоположные стороны, после чего фиксировали длину пленки на момент разрыва. Время деградации пленок определяли путем погружения образцов в емкость с водой очищенной. Время деградации фиксировалось с момента, когда пленку невозможно было извлечь из стакана в целом виде. Для оценки паропроницаемости образцы герметично закрепляли в емкостях с водой очищенной, взвешивали конструкции на аналитических весах, повторное взвешивание проводили через 24 часа. Результаты проведенного эксперимента приведены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, наименее эластичными являются пленки-матрицы композиционного состава № 2. Максимум эластичности приходится на состав № 5. Это обусловлено, на наш взгляд, более высоким содержанием желатина.

Таблица 2

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛЕНОК-МАТРИЦ

№ модельного состава	Наименование исследуемого показателя		
	Эластичность, %	Время деградации, ч	Паропроницаемость, г/м^2 сут
2	58	38	298
4	60	40	216
5	65	42	198

Время деградации пленок-матриц в среднем составляет 40 часов. Введение в их состав ПВП способствует увеличению времени деградации, что может быть использовано в получении пролонгированных форм пленочных раневых покрытий. Значение pH водных растворов пленок-матриц близко к нейтральному. Наилучшим значением паропроницаемости характеризуется пленочный состав № 2. По мере увеличения содержания желатина и введение в композиционные массы ПВП паропроницаемость снижается. Этот факт негативно может сказаться на репарационных процессах в ране.

Выводы

В результате предварительных исследований по получению пленочных матриц для разработки раневых покрытий установлено, что введения в состав пленочных масс желатина повышает их эластичность, но негативно сказывается на паропроницаемости. Время растворения пленочных матриц находится в пределах 40 ч, значение pH раствора пленочных матриц близко к нейтральному. В дальнейшем в данные составы планируется введение антисептиков, анестетиков и веществ, способствующих заживлению ран, проведение биофармацевтических, технологических и фармакологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прокопчук Н.Р., Меламед В.Д., Прищепенко Д.В. Инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана. Труды БГТУ. 2017; 2 (11): 15-22.

2. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Соловьева Н.С. и др. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. Новости хирургии. 2015; 23 (5): 552-558.

3. Попадюк О.Я., Малышевская О.С., Ропяк Л.Я. Исследования лечебных и физико-механических свойств наносодержащих биополимерных пленок. Новости хирургии. 2019; 27 (1): 16-25.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF MATRIX FILMS FOR WOUND COATINGS

Sabanova L.T., 5th year student, Kozonova Z.G., 2th year student
North Ossetian state University named after Kosta Levanovich Khetagurov;
44-46, Vatutina str, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

In the course of preliminary work on obtaining film matrices for the development of wound coatings, it was found that the introduction of gelatin into the composition of the film masses increases their strength, the dissolution time of the film matrices is within 40 h, the pH value of the film matrix solution is close to neutral.

Keywords: *wound treatment, wound coatings, gelatin, sodium alginate.*

REFERENCES

1. Prokopchuk N.R., Melamed V.D., Prishchepenko D.V. Innovatsionnye ranevye pokrytiya s nanovoloknami khitozana. Trudy BGTU. 2017; 2 (11): 15-22. (in Russian).

2. Vinnik Yu.S., Markelova N.M., Solov'eva N.S. et al. Sovremennye ranevye pokrytiya v lechenii gnoinykh ran. Novosti khirurgii. 2015; 23 (5): 552-558. (in Russian).

3. Popadyuk O.Ya., Malyshevskaya O.S., Ropyak L.Ya. Issledovaniya lechebnykh i fiziko-mekhanicheskikh svoistv nanosoderzhashchikh biopolimernykh plenok // Novosti khirurgii. 2019; 27 (1): 16-25. (in Russian).

РАЗРАБОТАКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЛОПУХА

Стрелкова А.В., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Каухова И.Е.** зав. кафедрой ПТЛП, профессор, д.фарм.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anna.strelkova@pharminnotech.com

Разработана технология получения сухого экстракта из корней лопуха. Проведён количественный анализ полисахаридов в полученных сухих экстрактах.

Ключевые слова: *сухой экстракт, корни лопуха, полисахариды, условия экстрагирования*

Экстракты сухие – порошкообразные массы, обладающие свойством сыпучести, с содержанием влаги не более 5 % [1].

К преимуществам сухих экстрактов относится: высокая концентрация биологически активных веществ, меньшее содержание балластных веществ, более стабильны, не содержат растворители, удобны в транспортировке, легко смешиваются с другими вспомогательными веществами. Сухие экстракты используют в технологии твёрдых, жидких и мягких лекарственных форм.

На современном фармацевтическом рынке представлены сухие экстракты многих лекарственных растений.

Целью данной работы являлась разработка технологии сухого экстракта из корней лопуха. Корни лопуха содержат большое количество полисахарида инулина (до 45%), который широко применяется в фармацевтической промышленности при лечении дисбактериоза и кандидоза, запоров, диареи, диабета, ожирения, аутоиммунных заболеваний, при частых ОРЗ и ОРВИ, при отравлениях и других заболеваниях.

Экспериментальная часть

Из сырья – измельчённых до 1-3 мм корней лопуха получали извлечение методом трехступенчатой мацерации на кипящей водяной бане с обратным холодильником. Экстрагент – вода очищенная. Параметры процесса экстрагирования указаны в таблице 1.

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПОЛУЧЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЛОПУХА

Параметр	Сухой экстракт №1	Сухой экстракт №2
Соотношение «сырье: экстрагент» на первой ступени	1:60	1:30
Продолжительность экстрагирования первой ступени	30 минут	30 минут
Соотношение «сырье: экстрагент» на второй ступени	1:30	1:15
Продолжительность экстрагирования второй ступени	30 минут	30 минут
Соотношение «сырье: экстрагент» на третьей ступени	1:30	1:15
Продолжительность экстрагирования третьей ступени	15 минут	15 минут

Полученные извлечения концентрировали. Сгущенные извлечения сушили в вакуум-сушильном шкафу при температуре 55-60 °С до остаточной влажности 5%. В полученных сухих экстрактах определяли количественное содержание полисахаридов по следующей методике.

Точную навеску сухого экстракта (1,0 г) помещали в мерную колбу на 200 мл и растворяли в 100 мл воды очищенной. К полученному раствору добавляли 2 мл свинца ацетата раствора 10%, перемешивали и оставляли на 10 минут. Затем прибавили 2 мл натрия фосфорнокислого двузамещенного 5% перемешивали и оставляли на 5 минут. Раствор доводили до метки, перемешивали и отфильтровали через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10-15 мл (раствор А).

5,0 мл раствора А помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили раствор до метки тем же растворителем (раствор Б).

В мерную колбу на 25 л помещали 5 мл спиртового раствора резорцина 0,1%, прибавляли 5 мл раствора Б и доводили объем до метки хлористоводородной кислотой 30%, перемешивали. Для приготовления раствора сравнения вместо раствора Б использовали воду очищенную.

Колбы с раствором сравнения и анализируемыми растворами нагревали на водяной бане в течение 20 минут.

Оптическую плотность измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 482 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Содержание суммы полисахаридов в пересчёте на фруктозу в сухом экстракте рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A * 200 * 100 * 25 * 100}{A_{см}^{1\%} * \alpha * 5 * 5 * (100 - W)},$$

где А – оптическая плотность раствора; $A_{см}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения фруктозы с резорцином в кислой среде при длине волны 482 нм, равный 298; α – навеска сухого экстракта, г; W – влажность сухого экстракта, %.

Количественное содержание полисахаридов в сырье, определяли по методике, описанной в Государственной фармакопее XIV издания ФС.2.5.0025.15 «Лопуха корни» [2].

Таблица 2.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ НА СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ В ПЕРЕСЧЁТЕ ФРУКТОЗУ

Показатель	Сухой экстракт №1	Сухой экстракт №2	Сырьё
Количественное содержание полисахаридов, %	56,941±0,003	61,674±0,002	34,155±0,003

Таким образом, наибольшее содержание действующих веществ содержится в сухом экстракте №2, полученным методом трехступенчатой мацерации при соотношении «сырье: экстрагент» на первой ступени 1:30, на второй и третей ступени -1:15.

Выводы

Разработана технология получения сухого экстракта лопуха корней. Подобраны условия экстрагирования сырья, позволяющие получить сухой экстракт с содержанием суммы полисахаридов 61,674±0,002%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС. 1.4.1.0021.15 «Экстракты». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 4. ФС.2.5.0025.15 «Лопуха корни». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

DEVELOPED TECHNOLOGIES FOR DRY ARCTIUM LAPPA L ROOT EXTRACT

Strelkova A.V., 1nd year master student.
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The most promising technology for obtaining dry extract from burdock roots has been developed. Quantitative analysis of polysaccharides in the obtained dry extracts was carried out.

Keywords: *dry extract, burdock roots, polysaccharides, extraction conditions.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.4.1.0021.15 «Ekstrakty». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

2. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izd. Tom 4. FS.2.5.0025.15 «Lopukha korni». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Таджибаева М.Д., студент магистратуры 2 курса
Руководитель: **Юнусова Х.М.**, докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: akromovatadjibaeva@mail.ru

В данном сообщении приводятся результаты исследования разработки технологии комбинированной лекарственной формы на основе флуоксетина. Приводятся данные по изучению физико-химических и технологических свойств биоактивной субстанции.

Ключевые слова: *субстанция, порошок, технологическая свойства, микроскопический анализ.*

Перспективы развития фармацевтической технологии тесно связаны с влиянием научно-технического прогресса. На базе новейших научных открытий создаются принципиально новые, более совершенные и производительные технологические процессы, резко увеличивающие производительность труда и повышающие качество готовой продукции. Технология оказывает значительное влияние на будущие экономические показатели производства, требует разработки мало операционных, ресурсосберегающих и безотходных процессов, их максимальной механизации, автоматизации и компьютеризации [1,3].

Прогресс современной фармации и клинической медицины во многом определяется как открытием новых биологически активных веществ, так и расширением возможностей и перспектив применения хорошо известных и популярных лекарственных средств. Это является особенно актуальным для нейро- и психотерапии, что в значительной степени связано с неуклонным ростом значимости нервной и психической патологии как одной из ведущих причин заболеваемости, особенно в развитых странах [2].

Вышеперечисленные факты подтверждают актуальность разработки новых и усовершенствования существующих антидепрессивных лекарственных препаратов.

Целью настоящего исследования явилось осуществление комплекса работ по научно-обоснованной усовершенствование и разработке составов и технологий эффективных и стабильных при длительном хранении лекарственных форм флуоксетина.

Экспериментальная часть

Разработка технологии таблеток Флуоксетина начались с изучения структурно-механических и технологических параметров исследуемых образцов субстанций флуоксетина. Определение указанных параметров проводили согласно методикам ГФ XI, приведенными в литературах методами и соответствующей НТД.

Согласно органолептическому анализу, они представляют собой порошки белого цвета, без запаха, частицы имеет кристаллическое строение. Трудно растворим в воде (14 мг/мл). Молекулярная масса 345,79.

Структурно-механические свойства изучаемых субстанций исследовали при помощи оптического микроскопа «LEITZ» фирмы «Biomed» с увеличением в 330 раз.

Результаты микроскопические исследования подтверждают кристаллическое строение частиц субстанций со средними значениями длины 25-37 мкм и ширины 27 мкм. При этом фактор формы 2,3. Результаты фракционного состава не совпадают с данными микроскопического исследования. Так, большая часть субстанции флуоксетина – 41,29% приходится на фракцию -500+250 мкм, и превышает средние размеры частиц в 38,2 раз.

В отдельных экспериментах изучали технологических показателей флуоксетина. В качестве технологических показателей изучена – насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, пористость, коэффициент уплотняемости, прессуемость и остаточная влажность. Согласно полученным данным, изучаемые образцы субстанции флуоксетина характеризуются неудовлетворительными значениями сыпучести (от 0,294 до $1,095*10^{-3}$ кг/с), насыпной плотности (от 238,32 до 399,75 кг/м^3), угла естественного откоса (от 51,2 до 67,8 градуса), повышенным значением остаточной влажности (от 3,1 до 3,7%) и пористости (от 65,46 до 79,05%).

Выводы

Таким образом, по полученным данным, получение таблетируемой лекарственной формы изучаемых субстанций флуоксетина методом прямого прессования не представляется возможным. В результате многочисленных исследований субстанций флуоксетина включающих органолептические, структурно- механические и технологические свойства, установлено, что для получения таблетированных и гранулированных лекарственных форм необходимо использование вспомогательных веществ (наполнителей, связывающих, антифрикционных и др.), а также метода влажного гранулирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М., Ахмедова Д.Т. К вопросу разработки технологии детских лекарственных форм на основе циннаризина // Ежемесячный научный журнал “Евразийский союз ученых” (ЕСУ). – Россия. – 2016. – № 1(22). – С. 165-167. – ((5) Global Impact Factor-2015 (0.388))

2. Муратова Ш.Х., Юнусова Х.М. Изучение технологических показателей прессуемых масс быстрорастворимых таблеток противовоспалительного действия// Матер.науч.-практ.конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации» – Ташкент, 2012. – С. 163-165.

3. Степанова, О.И., Беляцкая А.В., Краснюк И.И. Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина// Фармация. – 2015. – N. 3. – С. 37-40.

SUMMARY

RESEARCH IN THE FIELD OF IMPROVEMENT AND DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF PERSPECTIVE ANTIDEPRESSIVE DRUGS

Tadjibaeva M.D., 2nd year student
Tashkent Pharmaceutical Institute,
100015, Tashkent, st. Aybek, 45, Republic of Uzbekistan

This report presents the results of a study on the development of technology for a combined dosage form based on fluoxetine. The data on the study of the physicochemical and technological properties of a bioactive substance are presented.

Keywords: *substance, powder, technological properties, microscopic analysis.*

REFERENCES

1. Shodieva NB, Yunusova Kh.M., Akhmedova D.T. On the development of technology for children's dosage forms based on cinnarizine // Monthly Scientific Journal "Eurasian Union of Scientists" (ESU). – Russia. – 2016. – No 1 (22). – C. 165-167. – ((5) Global Impact Factor-2015 (0.388))

2. Muratova Sh.Kh., Yunusova Kh.M. The study of technological indicators of pressed masses of instant tablets of anti-inflammatory action // Mater.nauch. – prakt.konf. "Integration of education, science and production in pharmacy." – Tashkent, 2012. – S. 163-165.

3. Stepanova O.I., Belyatskaya A.B., Krasnyuk I.I. Development of the composition and technology of instant dosage forms of furacilin // Pharmacy. – 2015. – N. 3. – P. 37-40.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ГЛИКЛАЗИДА

Ташматова М.А., студ. магистратуры 2 курса
Руководитель: **Юнусова Х.М.**, докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: holida-222@mail.ru

В данном сообоении приводятся результаты исследования разработки и усовершенствования технологии лекарственной формы на основе гликлазида. Приводятся данные по изучению физико-химических и технологических свойств субстанции.

Ключевые слова: *субстанция, порошок, технологическая свойства, микроскопический анализ.*

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) признан неинфекционной пандемией XXI века и является одной из наиболее важных социально-медицинских проблем в большинстве стран мира, по обновленным данным Международной федерации диабета (IDF) во всем мире диабетом больны уже 415 миллионов человек. Если текущие тенденции в распространенности этого заболевания сохранятся, то к 2040 году около 642 млн. человек, или один взрослый из десяти, будут иметь диабет. Известно, что 75% больных живут в странах со средним или низким доходом, при этом подавляющее число больных (90%) имеют СД 2-го типа. Тенденция к увеличению количества больных СД наблюдается и в Украине, и по состоянию на 2014 год их число приближается к 1,4 млн человек [1].

Несмотря на значительный арсенал сахароснижающих препаратов, включая новые средства, на сегодняшний день сохраняет актуальность и широко применяется в медицинской практике группа производных сульфонилмочевины (ПСМ), которые относятся к секретагогам инсулина. Действие ПСМ связано, в основном, со стимуляцией р-клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. Сочетание ПСМ с метформином на сегодняшний день является наиболее часто используемой комбинацией в лечении СД 2-го типа, что обеспечивает не только уменьшение инсулинорезистентности, но и стимуляцию секреции инсулина р-клетками [1].

В настоящее время одной из актуальных задач фармацевтической технологии является совершенствование уже известных лекарственных форм, обеспечивающих оптимальное терапевтическое действие при минимуме побочных эффектов. К известным лекарственным средствам относится препараты гликлазида. Гликлазид – производное сульфонилмочевины II поколения, гипогликемическое средство.

В связи со сказанным выше стимулирование разработки и производства аналогов импортируемых дженериков и инновационных лекарственных средств и внедрение в медицинскую практику являются актуальными задачами современной фармации.

Цель: изучение физико-химических и технологических характеристик активных субстанций и вспомогательных веществ с целью усовершенствование состава и разработки технологии гипогликемического препарата в форме таблеток. В качестве обьектов исследования использовали лекарственную субстанцию гликлазида.

Экспериментальная часть

Гликлазид – белый кристаллический порошок. Метоклопрамид по своей химической структуре -N-(Гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-илкарбамоил) -4-метилфенилсульфонамид. Исходя из технологических характеристик в качестве вспомогательных веществ использовали лактозу М-80, лактозу М-200, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный и кальция стеарат.

Изучение формы и размера частиц действующих и вспомогательных веществ проводили с помощью микроскопа МБИ-15 при увеличении в 400 раз, что дает возможность охарактеризовать форму и поверхность частиц, а также средний линейный размер доминирующих фракций [2,3].

Для определения прессуемости навеску массой 0,3 г прессовали в таблетку диаметром 9 мм на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа и после этого определяли прочность полученной таблетки на приборе типа «Эрвека» (Германия) [2].

С целью выбора оптимального метода получения таблеток нами изучены физико-химические и технологические свойства субстанций и вспомогательных веществ [2,4].

Полученные данные показывают, что субстанция гликлазида, являются полидисперсными кристаллическими порошками с частицами анизодиаметрической формы. В исследованиях определено, что форма порошков гликлазида – мелкие прямоугольники, размером частиц до 16 мкм, сыпучесть 2,2±0,05г/с и прессуемостью 24,5±0,5Н. Было установлено, что изученные субстанции являются слаботекучими материалами и обладают различной прессуемостью, т.е. практически не могут быть использованы в технологии прямого прессования.

Следует отметить, что на сегодняшний день прямое прессование является наиболее современной технологией таблетирования лекарственных препаратов и возможность его применения обеспечивается технологическими свойствами лекарственных субстанций, которые для большинства порошкообразных веществ требуют оптимизации [2, 3].

В технологии существует несколько приемов расширения возможностей использования прямого прессования. Одним из них, наиболее широко распространенным, является способ, который заключается в улучшении технологических свойств таблетируемой порошкообразной субстанции или смеси субстанций путем подбора и добавления вспомогательных веществ. Учитывая тот факт, что разрабатываемая лекарственная форма содержит малые количества действующих веществ, можно заключить, что это ограничивает возможность создания таблеток методом прямого прессования. Поэтому следующим этапом наших исследований явилось изучение вспомогательных веществ, обладающих необходимыми структурно-механическими и технологическими характеристиками [4].

Результаты проведенных исследований показывают, что форма и размер частиц определяют их технологические характеристики, каждую из которых необходимо учитывать при разработке состава и технологии лекарственного препарата. Так, МКЦ имеет удлиненную форму частиц (волокна) с размером основной фракции 100-250 мкм, обладает средней сыпучестью и хорошей прессуемостью (181 Н). Поэтому МКЦ была выбрана нами в качестве вспомогательного вещества, которое значительно улучшает физико-химические и технологические свойства действующих субстанций, а именно – стойкость к раздавливанию и истираемость таблеток. Технологические характеристики лактозы М-80 и лактозы М-200 позволили включить их в состав разрабатываемой формы как дополнение к МКЦ. Также в качестве наполнителя был рассмотрен крахмал картофельный как вспомогательное вещество, улучшающее смачиваемость и водопроницаемость лекарственной формы. Кроме этого, в качестве вспомогательных антифрикционных веществ использовали кислоту стеариновую и кальция стеарат. В результате проведенных исследований был выбран кальция стеарат (в количестве 1 %). Следует отметить, что кальция стеарат способствует снятию электрического заряда с частиц порошка, что также улучшает их сыпучесть [3].

Выводы

Таким образом, изучены форма и размеры частиц действующих и вспомогательных веществ, которые будут использованы для усовершенствования таблетированной формы гликлазид. Экспериментально определены технологические характеристики порошкообразной системы, такие как сыпучесть и прессуемость, с целью дальнейшей разработки технологии таблетирования. Рассмотрены и коротко сформулированы основные критерии подхода к разработке состава и технологии таблеток, выбор которых обусловлен характеристиками действующего вещества и вспомогательных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nam Han Cho. Q&A: five questions on the IDF Diabetes atlas 2015// Diabetes Voice. – 2016. – Vol. 61 (l). – P. 14-16.
2. Кузнецов А.В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием. // Фармация. 2002. – N 5. – С. 21-25.
3. Зияев Ш.З., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х., Комилов Х.М. Разработка состава и технологии растительного препарата “Трибулепил” Farmatsevtika jurnali 2012 №3. 67-70 б.
4. Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал. 2007. – Т. 41, N 1. – С. 41-49.

SUMMARY

BASIC CRITERIA FOR THE SELECTION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS BASED ON GLYCLAZIDE

Tashmatova M.A., 2nd year student
Tashkent Pharmaceutical Institute,
100015, Tashkent, st. Aybek, 45, Republic of Uzbekistan

This report provides the results of a study on the development and improvement of the technology of the dosage form based on gliclazide. The data on the study of the physicochemical and technological properties of the substance are presented.

Keywords: *substance, powder, technological properties, microscopic analysis.*

REFERENCES

1. Nam Han Cho. Q&A: five questions on the IDF Diabetes atlas 2015 // Diabetes Voice. – 2016. – Vol. 61 (l). – P. 14-16.
2. Kuznetsov A. V. Development of a method for optimizing the choice of excipients for tabletting by direct compression. // Pharmacy. 2002. – N 5. – S. 21-25.
3. Ziyaev Sh.Z., Yunusova Kh.M., Zufarova Z.Kh., Komilov Kh.M. Development of the composition and technology of the herbal preparation Tribulepil Farmatsevtika jurnali 2012 No. 3. 67-70 b.
4. Emshanova C.B., Sadchikova N.P., Zuev A.P. On the control of the size and shape of particles of medicinal substances // Chemical and Pharmaceutical Journal. 2007. – T. 41, N 1. – S. 41-49.

ВЛИЯНИЕ ФАЗОВОГО СОСТОЯНИЯ НА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ДИГИРОКВЕРЦЕТИНА

Терехов Р.П., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Селиванова И.А.**, д-р фарм. наук, проф.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия

E-mail: r.p.terekhov@yandex.ru

Проведен биофармацевтический анализ двух форм дигидрокверцетина (ДКВ) в зависимости от их фазового состояния. Аморфная форма ДКВ обладает сопоставимым профилем всасывания и пролонгированным режимом высвобождения из таблеток, по сравнению с кристаллической модификацией.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, полиморфизм, биофармация, таблетки для рассасывания.

Дизайн новых биологически активных веществ сопряжен с финансовыми рисками [1]. Поэтому в фармации наблюдается тенденция к оптимизации биофармацевтических показателей известных соединений путем разработки новых лекарственных форм и физической модификации субстанций. Флавоноид дигидрокверцетин (ДКВ) обладает стабильной ресурсной базой на территории России, высоким профилем безопасности и потенциальным противовоспалительным эффектом [2, 3]. Низкая растворимость ДКВ в воде при комнатной температуре ограничивает его внедрение в лечебную практику. В настоящее время

проводятся комплексные исследования по созданию водорастворимых форм ДКВ [4]. В частности. из коммерчески доступной кристаллической субстанции была получена аморфная модификация.

Цель работы: исследовать биофармацевтические характеристики кристаллической и амфорной форм ДКВ.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили коммерчески доступная кристаллическая субстанция ДКВ (ФС №000388-270812, ЗАО Аметис, Россия) и его аморфная модификация, полученная на распылительной сушилке.

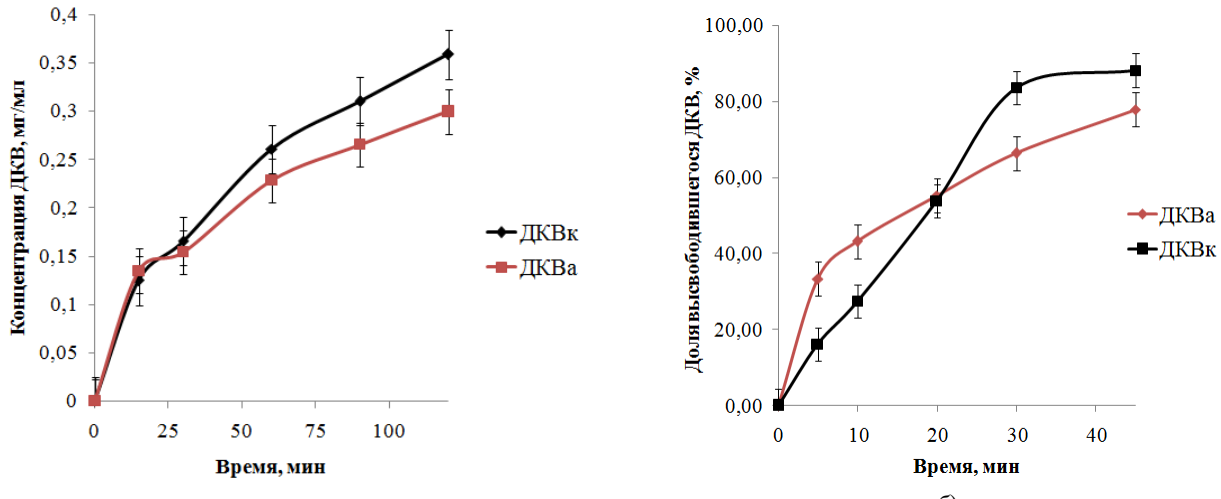
Проницаемость для объектов оценивали *ex vivo* на модели клеток MDCK (p=25-30), предоставленных Cell Culture Center of Chinese Academy of Medical Sciences (Пекин, Китай). Монослой клеток выращивали в 12-луночном планшете с фильтром (3,8 см^2) и резервуарами для изучения клеточного транспорта. Целостность монослоя контролировали по величине трансэпителиального электрического сопротивления. Принимающую ячейку заполняли 1,5 мл раствора соли Хэнкса (1X, Corning, США). В донорную ячейку вносили 0,5 мл суспензии образцов ДКВ в среде Дульбекко, модифицированной по Иглу, (1X, Corning, США) с концентрацией 1 мг/мл. Цитотоксическая приемлемость данной модели для анализа ДКВ была продемонстрирована в ходе модифицированного МТТ-анализа. Аликвотную долю (0,2 мл) для ВЭЖХ анализа отбирали из принимающей ячейки через 15, 30, 60, 90 и 120 мин с последующим замещением взятого объема раствором соли Хэнкса. Эксперимент проводили параллельно в четырех лунках отдельно для каждого объекта исследования.

Количественное определение содержания ДКВ в аликвотах осуществляли методом ВЭЖХ на приборе Alience e2695 (Waters, США) с двухволновым ультрафиолетовым детектором W2489 (Waters, США) при 290 нм. Хроматографирование проводили на колонке Luna C-18 (Phenomenex, 2.1 мм × 250 мм, 5 мкм) со скоростью потока 1 мл/мин в изократическом режиме. Состав подвижной фазы: ацетонитрил (Merck, Германия) и 2% водный раствор муравьиной кислоты (DikmaPure, США) в соотношении 30:70. Для построения калибровочного графика использовали стандартный образец ДКВ (ООО “Флавир”, Россия) в диапазоне концентраций от 0,01 до 100,00 мкг/мл по 5 точкам. После предварительного разведения ацетонитрилом в два раза и центрифугирования со скорость 12500 об/мин, пробы вводили в систему.

В течение первых 20 мин наблюдали тенденцию к большей проницаемости у аморфного образца ДКВ рис. 1*а*). Однако к 90 мин значимые различия между исследуемыми образцами в концентрации ДКВ в принимающей ячейке отсутствовали, а через 120 мин для кристаллической формы ДКВ была выявлена большая проницаемость, чем для амофрной субстанции – $14{,}8\times10^{-6} \pm 0{,}349$ см/сек и $10{,}7\times10^{-6} \pm 0{,}253$ см/сек, соответственно. Для расчета проницаемости использовали формулу:

$$P_{app} = \frac{\frac{dC}{dT} \times V}{A \times C},$$

где dC/dT – изменение концентрации ДКВ в принимающей ячейке, V – объем принимающей ячейки, A – площадь монослоя, C – исходная концентрация ДКВ в донорной ячейке.



а) *б*)

Рис. 1. Анализ биофармацевтических характеристик ДКВ:
а) проницаемость, *б*) высвобождение из таблеток

Таблетки для рассасывания на базе обеих форм ДКВ были изготовлены на лабораторном прессе путем прямого прессования. В качестве вспомогательных веществ использовали сахарозу (Sudzucker AG, Германия), кросповидон (ISP Inc, Германия), кальция стеарат (ЛДХим, Россия), ментол (Sigma-Aldrich, США).

Высвобождение ДКВ оценивали на приборе Erweka DT-600 (Германия) с вращающейся лопастной мешалкой при следующих условиях: среда – фосфатный буфер (pH = 6,8), объем среды – 500 мл, температура среды – 37 ºС, скорость вращения лопастной мешалки – 50 об/мин. Аликвотные доли отбирали через 5, 10, 20, 30 и 45 мин в трехкратной повторности. Количество высвободившегося вещества определяли спектрофотометрически на приборе Cary-100 (Varian, США) по калибровочному графику при длине волны 324 нм.

Профили растворения таблеток на базе двух форм ДКВ нельзя считать эквивалентными (рис. 1*б*). Коэффициент различия превышает 15,0% и составляет 23,0%, а коэффициент подобия меньше 50,0% и равен 42,8%. Вместе с тем, для аморфной формы ДКВ характерен более пролонгированный профиль высвобождения. Периоды полураспада были рассчитаны согласно формуле:

$$T_{50\%} = \ln(2/\frac{\ln(\frac{C_0}{C_0 - C_t})}{t}),$$

где C_0 – исходная концентрация ДКВ в таблетке, C_t – концентрация ДКВ в таблетке на момент t. Период полураспада таблеток на базе исследуемых форм ДКВ составил 14,56 ± 0,48мин и 20,63± 1,13 мин, соответственно.

Выводы

Аморфная форма ДКВ, в сравнении с его коммерчески доступной субстанцией, обладает сопоставимым профилем всасывания и пролонгированным режимом высвобождения из таблеток. Данная субстанция представляет интерес для разработки оральных лекарственных препаратов местного действия, направленных на патологическое лечение ларингитов различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scannell J.W., Hinds S., Evans R. Financial returns on R&D: looking back at history, looking forward to adaptive licensing. Reviews on recent clinical trials, 2015; 10(1): 28–43. DOI: 10.2174/1574887110666150430151751.

2. Schauss A.G., Tselyico S.S., Kuznetsova V.A., Yegorova I. Toxicological and Genotoxicity Assessment of a Dihydroquercetin-Rich Dahurian Larch Tree (Larix gmelinii Rupr) Extract (Lavitol). International journal of toxicology, 2015; 34(2): 162–181. DOI: 10.1177/1091581815576975.

3. Терехов Р.П., Селиванова И.А. Молекулярное моделирование взаимодействия дигидрокверцетина и его метаболитов с циклооксигеназой-2. Бюллетень сибирской медицины, 2019; 18(3): 101–106. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-101-106.

4. Terekhov R.P., Selivanova I.A., Tyukavkina N.A., Shylov G.V., Utenishev A.N., PorozovY.B. Taxifolin tubes: crystal engineering and characteristics. Acta Crystallographica Section B, 2019; 75: 175–182. DOI:10.1107/S2052520619000969.

SUMMARY

IMPACT OF TAXIFOLIN PHASE STATE ON ITS' BIOPHARMACEUTICAL PARAMETERS

Terekhov R.P., 2nd year PhD-student
Sechenov First Moscow State Medical University;
8-2, Moscow, Trubetskaya st., 119991, Russian Federation

The biopharmaceutical analysis of two taxifolin forms was performed. The amorphous taxifolin demonstrated similar adsorption profile and long-term release, compared with crystal form.

Keywords: *taxifolin, polymorphism, biopharmacy, lozanges*.

REFERENCES

1. Scannell J.W., Hinds S., Evans R. Financial returns on R&D: looking back at history, looking forward to adaptive licensing. Reviews on recent clinical trials, 2015; 10(1): 28–43. DOI: 10.2174/1574887110666150430151751.

2. Schauss A.G., Tselyico S.S., Kuznetsova V.A., Yegorova I. Toxicological and Genotoxicity Assessment of a Dihydroquercetin-Rich Dahurian Larch Tree (Larix gmelinii Rupr) Extract (Lavitol). International journal of toxicology, 2015; 34(2): 162–181. DOI: 10.1177/1091581815576975.

3. Terekhov R.P., Selivanova I.A. Molecular modeling of the interaction of the dihydroquercetin and its metabolites with cyclooxygenase-2. Bulletin of Siberian Medicine, 2019; 18(3): 101–106. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-101-106 (in Russian).

4. Terekhov R.P., Selivanova I.A., Tyukavkina N.A., Shylov G.V., Utenishev A.N., Porozov Y.B. Taxifolin tubes: crystal engineering and characteristics. Acta Crystallographica Section B, 2019; 75: 175–182. DOI:10.1107/S2052520619000969.

ПРОИЗВОДСТВО ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ В ОДНОДОЗОВЫХ УПАКОВКАХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ВЫДУВАНИЯ-НАПОЛНЕНИЯ-ГЕРМЕТИЗАЦИИ (BLOW-FILL-SEAL, BFS): АНАЛИЗ И ПРЕИМУЩЕСТВА

Токпанова А.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Палий А.А.**, магистр управления качеством, зам. дир. по качеству ТОО «DOSFARM»; **Сакипова З.Б.**, докт. фарм. наук, проф.

НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», 050012, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94, Республика Казахстан

***E-mail*:** aida.tokpanova@gmail.com

Проведен сравнительный анализ и выявлены значительные преимущества глазных капель в однодозовых упаковках, получаемых с применением технологии выдувания-наполнения-герметизации (blow-fill-seal, BFS), в сопоставлении с глазными каплями в многодозовых упаковках, получаемых классической технологией.

Ключевые слова: *глазные капли, стерильность, однодозовая упаковка, многодозовая упаковка, BFS, выдувание-наполнение-герметизация.*

На сегодняшний день подавляющее большинство глазных капель на рынке Республики Казахстан производится с применением классической технологии, осуществляемой посредством следующих последовательных обособленных стадий: приготовление офтальмологического раствора / суспензии / эмульсии, розлив в многодозовые флаконы-капельницы и их укупорка, упаковка и маркировка. Согласно проведенному анализу номенклатуры глазных капель в Республике Казахстан, среди всех зарегистрированных лекарственных средств глазные капли занимают долю в 2,49%. Из них же подавляющее большинство (97.34%) составляют глазные капли в многодозовой упаковке, производимые с применением классической технологии [1]. Анализ номенклатуры представлен на диаграмме (рис.):

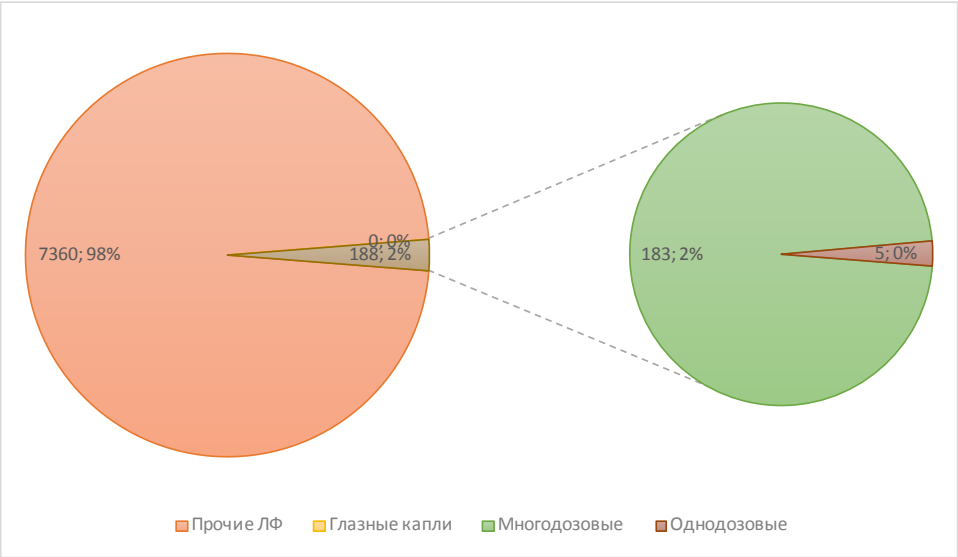


Рис. Анализ номенклатуры глазных капель в Республике Казахстан

Альтернативной, намного более перспективной технологией производства глазных капель, является технология выдувания-наполнения-герметизации (blow-fill-seal), проходящая единым технологическим циклом, за который осуществляется экструзионно-выдувное формирование полимерной первичной упаковки, стерильное наполнение полученной первичной упаковки офтальмологическим раствором / суспензией / эмульсией, запаивание первичной упаковки и ее полная герметизация и маркировка методом горячего теснения [2]. Технология BFS превосходит классическую во многих аспектах:

• гарантированная стерильность (5 класс чистоты по классификации ISO, класс чистоты А по классификации GMP в точке наполнения);
• отсутствие внешнего воздействия на процесс;
• беспрерывный технологический цикл;
• широкий ассортимент производимых упаковок, в том числе однодозовых;
• полная автоматизация процесса;
• высокая производительность;
• высокая точность дозирования [3].

Получаемый технологией выдувания-наполнения-герметизации готовый продукт в однодозовой упаковке также обладает рядом преимуществ в сравнении с глазными каплями в многодозовом флаконе. Последние требуют обязательного консервирования, поскольку в период применения крайне высок риск микробной контаминации [4], а консерванты, применяемые в составе офтальмологических лекарственных средств, способны вызывать аллергические и прочие нежелательные реакции [5]. Риск микробной контаминации также повышается за счет свойства самих многодозовых флаконов-капельниц всасывать несформировавшуюся каплю и воздух извне внутрь флакона (явление «suck back») [6]. Во время применения многодозовых глазных капель, помимо всего прочего, очень сложно создать условия, исключающие контакт носика капельницы с любой поверхностью, чем многие пациенты при самостоятельном использовании глазных капель пренебрегают. Не соблюдаются также условия хранения и период применения многодозовых глазных капель после вскрытия [7]. Сравнительный анализ показателей глазных капель в многодозовой и однодозовой упаковке приведен в следующей таблице:

Таблица

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ В ОДНОДОЗОВЫХ И МНОГОДОЗОВЫХ УПАКОВКАХ

Многодозовая упаковка (классика)	Однодозовая упаковка (BFS)
Необходимость применения консерванта в составе ЛС	Отсутствие необходимости консервирования ЛС
Нежелательное явление «suck back» – высокий риск контаминации	Одноразовое использование, позволяющее исключить риски контаминации
Ограничение в периоде применения	
Неудобство приема, требующее условий	Комфортность применения, возможность применения «на ходу»
Усилия и контроль в закрытии флакона	Возможность увеличения срока хранения

Выводы

Проведенный анализ выявил значительные преимущества технологии выдувания-наполнения-герметизации и производимых с ее помощью глазных капель в однодозовой упаковке в сравнении с производством глазных капель в многодозовых флаконах-капельницах с применением классической технологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный Реестр лекарственных средств и медицинских изделий Республики Казахстан, официальный сайт Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий. Доступно на: https://www.ndda.kz/category/search_prep [Дата обращения – 11.02.2020].

2. Чуешов В.И., Гладух Е.В. Технология лекарств промышленного производства. Часть I. Винница: Нова Книга; 2014: 111.

3. Rommelag official website. Available at: https://www.rommelag.com/en/engineering/bfs/ [Accessed 13 February, 2020].

4. Danny H-Kauffmann Jokl, Gary P Wormser. Bacterial contamination of ophthalmic solutions used in an extended care facility. British Journal of Ophthalmology. 2007; 91 (10): 1308-1310. DOI: 10.1136/bjo.2007.115618.

5. Robert Noecker. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. Adv Therapy. 2001; 18: 205-215. DOI: 10.1007/BF02853166.

6. Mark Gibson. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. Second Edition. New York: Informa Healthcare USA; 2009: 439.

7. Lucas Vianna Figuêiredo, Charles Maroly Lessa Mantovani. Microbial contamination in eyedrops of patients in glaucoma treatment. Rev Bras Oftalmol. 2018; 77 (6): 320-323. DOI: 10.5935/0034-7280.20180069.

SUMMARY

THE ADVANTAGES OF MANUFACTURING EYE DROPS IN UNIT-DOSE PACKAGES USING BLOW-FILL-SEAL (BFS) TECHNOLOGY COMPARED TO CLASSICAL TECHNOLOGY

Tokpanova A.A., 4th year student

"Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov" NPJSC

94, Tole bi St., Almaty, 050012, the Republic of Kazakhstan

A comparative analysis has been carried out and significant advantages of eye drops in unit-dose packages manufactured using the blow-fill-seal (BFS) technology in comparison with eye drops in multi-dose packages obtained by the classical technology have been revealed.

Keywords: *eye drops, sterility, unit-dose packaging, multi-dose packaging, BFS, blow-fill-seal.*

REFERENCES

1. The State Register of Medicines and Medical Devices of the Republic of Kazakhstan, the official website of the National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices. Available at: https://www.ndda.kz/category/search_prep [Accessed 11 February, 2020] (in Russian).

2. Chueshov V.I., Gladuh E.V. Tehnologija lekarstv promyshlennogo proizvodstva. Chast' I. Vinnica: Nova Kniga; 2014: 111 (in Russian).

3. Rommelag official website. Available at: https://www.rommelag.com/en/engineering/bfs/ [Accessed 13 February, 2020].

4. Danny H-Kauffmann Jokl, Gary P Wormser. Bacterial contamination of ophthalmic solutions used in an extended care facility. British Journal of Ophthalmology. 2007; 91 (10): 1308-1310. DOI: 10.1136/bjo.2007.115618.

5. Robert Noecker. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. Adv Therapy. 2001; 18: 205-215. DOI: 10.1007/BF02853166.

6. Mark Gibson. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. Second Edition. New York: Informa Healthcare USA; 2009: 439.

7. Lucas Vianna Figuêiredo, Charles Maroly Lessa Mantovani. Microbial contamination in eyedrops of patients in glaucoma treatment. Rev Bras Oftalmol. 2018; 77 (6): 320-323. DOI: 10.5935/0034-7280.20180069

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТАВОВ РАЗЛИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НА РЫНКЕ РОССИИ

Туманова А.П., Приступа С.В., студ. 2 курса

Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: stanislava.pristupa@spcpu.ru

Рассмотрена концепция функционального питания. Изучены требования, получение и составные элементы процесса разработки функционального продукта. Проанализированы физиологически функциональные пищевые ингредиенты, наличие которых в продукте является обязательным.

Ключевые слова: *функциональное питание, рынок России, состав, витамины, здоровье, растительное сырье.*

Наука о функциональных пищевых продуктах развивается в ответ на изменение состояния здоровья населения многих стран. С целью профилактики заболеваний, причиной которых являются нарушения в рационе населения, Правительством РФ утверждено Распоряжение № 1873-р от 25.10.2010 г. «Об утверждении Основ государственной политики РФ в области здорового питания населения на период до 2020 г.». Отношение продукта к разряду функциональных продуктов питания определяется содержанием в их составе одного или нескольких компонентов из 12 общепринятых классов: пищевые волокна; олигосахариды; сахара; аминокислоты, пептиды и белки; глюкозиды; спирты; изопрены и витамины; холин; молочнокислые бактерии; ненасыщенные жирные кислоты; минеральные вещества; прочие (например, антиоксиданты).

Разработка и создание функциональных продуктов

Разработку функциональных продуктов питания можно разделить на два подхода:

1. Создание функциональных продуктов питания на основе уже разработанных продуктов общего назначения с введением в их рецептуру одного или нескольких компонентов, придающих направленность продукту, или с заменой части продукта на другие составляющие;

2. Разработка новых функциональных продуктов без учета основы рецептур и технологий уже имеющихся продуктов питания.

Поскольку функциональное питание необходимо группам людей, страдающим от различных заболеваний, то считаем, что одним из основных направлений функционального питания является лечебно-профилактическое питание.

Разработка лечебно-профилактических продуктов осуществляется по следующему алгоритму:

1. Определение вида заболевания, для которого разрабатывается продукт;

2. Изучение особенностей заболевания;

3. Изучение медицинских рекомендаций по способам и видам приготовления продуктов и блюд, разрешенных или запрещенных к применению;

4. Подбор основы для разработки продукта;

5. Степень готовности продукта (сырой, полуфабрикат или готовый);

6. Выбор вида продукции по консистенции (сухой, жидкий и т. Д.);

7. Анализ биологически активных добавок, используемых при определенном виде заболевания;

8. Изучение медико-биологических требований к биологически активным добавкам и разрабатываемому продукту;

9. Обоснование применения и выбор одной или нескольких биологически активных добавок при разработке продукта;

10. Обоснование применения и выбор дозы биологически активных добавок;

11. Выбор способа введения биологически активных добавок;

12. Проведение анализа совместимости при использовании нескольких биологически активных добавок;

13. Анализ по совместимости биологически активных добавок и выбранной основы продукта;

14. Оценка влияния биологически активных добавок на качественные показатели готового продукта;

15. Обоснование режима, длительности и способа приема в зависимости от формы продукта (самостоятельное блюдо, диетический продукт и в дополнение к основной пище);

16. Применение математического моделирования и прогнозирования при разработке рецептур и технологий;

17. Разработка рецептуры (состава) продукта;

18. Разработка технологии получения лечебно-профилактического продукта;

19. Исследование качественных показателей готового продукта;

20. Выработка опытной партии продукта.

Перспективным направлением в создании функционального питания остаётся применение экстрактов из растительного сырья, которые содержат множество веществ различной фармакологической направленности. Экстракты в составе напитков способствуют повышению адаптивных возможностей нервной системы, существенно повысить иммунную активность, активизировать защитные силы, нормализовать функции организма.

На основе изученных полезных свойств растительного сырья применяемого в производстве функциональном питании, выделено три группы функциональной направленности:

1. Иммунитет – средства, повышающие защитные силы организма.

2. Активность – средства, обладающие тонизирующими свойствами.

3. Релаксация – средства, обладающие успокаивающими свойствами.

В последнее время становится перспективным обогащать продукты фитостеринами. Их химическая структура подобна холестерину, но они отличаются тем, что могут блокировать всасывание в кишечнике липопротеинов низкой плотности.

В настоящее время в России на рынке функционального питания наблюдается его дифференциация от назначения.

Перспективным направлением в области создания продуктов функционального назначения остается применение нетрадиционных видов растительного сырья с высоким содержанием биологически активных веществ.

Вывод

Разработка продуктов функционального питания для регулирования липидно-жирового обмена на основе биологически активных веществ растительного происхождения является актуальной и обоснованной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Основ государственной политики РФ в области здорового питания населения на период до 2020 г.: Распоряжение Правительства РФ от 25 октября 2010 г. № 1873-р.

2. Корнен Н. Н., Викторова Е. П., Евдокимова О. В. Методологические подходы к созданию продуктов здорового питания // Вопросы питания. 2015. Т. 84. № 1. С. 95–99.

3. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: метод. реком. М.: Федер. центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 36 с.

4. Кайшев В. Г., Серегин С. Н. Функциональные продукты питания: основа для профилактики заболеваний, укрепления здоровья и активного долголетия // Пищевая промышленность. 2017. № 7. С. 8–14.

5. Лисицын А.Б., Чернуха И.М., Лунина О.И. Современные тенденции развития индустрии функциональных пищевых продуктов в России и за рубежом // Теория и практика переработки мяса. 2018. Т. 3, №1. С. 29-45.

6. Радионова А.В. Анализ состояния и перспектив развития российского рынка функциональных напитков [Электронный ресурс] // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия: Процессы и аппараты пищевых производств. 2014. №1.

SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF COMPOSITIONS OF VARIOUS FUNCTIONAL FOOD PRODUCTS IN THE RUSSIAN MARKET

Tumanova A.P., Pristupa S.V., 4th year student
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The concept of functional nutrition is considered. The groups of people who need the consumption of functional nutrition are highlighted. Studied the requirements, receipt and components of the functional product development process. Physiologically functional food ingredients are analyzed, the presence of which in the product is mandatory. Vegetable raw materials, the most promising for use in the production of functional nutrition, have been identified.

Keywords: *functional nutrition, Russian market, composition, vitamins, health, plant materials*.

REFERENCES

1. On approval of the Fundamentals of the state policy of the Russian Federation in the field of healthy nutrition for the period up to 2020: Order of the Government of the Russian Federation of October 25, 2010 No. 1873-p.

2. Kornen N. N., Viktorova E. P., Evdokimova O. V. Methodological approaches to the creation of healthy food products // Nutrition Issues. 2015.V. 84. No. 1. P. 95–99.

3. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation: method. Recom. M .: Feder. Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. 36 p.

4. Kaishev V. G., Seregin S. N. Functional food: the basis for the prevention of diseases, health promotion and active longevity // Food industry. 2017. No. 7. P. 8-14.

5. Lisitsyn A.B., Chernukha I.M., Lunina O.I. Modern trends in the development of the functional food industry in Russia and abroad // Theory and practice of meat processing. 2018.Vol. 3, No. 1. S. 29-45.

6. Radionova A.V. Analysis of the state and development prospects of the Russian functional drinks market [Electronic resource] // Scientific journal NRU ITMO. Series: Processes and Food Production Equipment. 2014. No1.

ПРОЕКТИРОВАНИЕ КОЖУХОТРУБЧАТОГО ТЕПЛООБМЕННИКА, НАГРЕВАЮЩЕГО БЕЗВОДНЫЙ ИЗОПРОПИЛОВЫЙ СПИРТ В СИНТЕЗЕ ТИЛОРОНА

Турманидзе Г.Н., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Сорокин В.В.**, доцент, канд. фарм. наук

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: georgij.turmanidze@pharminnotech.com

Выполнен проект кожухотрубчатого теплообменника, используемого на стадии нагревания безводного изопропилового спирта в синтезе тилорона.

Ключевые слова: *CHEMCAD, COMSOL Multiphysics, кожухотрубчатый теплообменник, изопропиловый спирт, тилорон.*

В синтезе противовирусного вещества тилорона на стадии получения очищенного тилорона необходимо использовать горячий безводный изопропиловый спирт. Проектирование и моделирование работы данного теплообменного аппарата явилось целью работы.

Экспериментальная часть

Имели следующие исходные данные: изопропиловый спирт подается в теплообменник со скоростью $G_1 = 0{,}05\ \frac{кг}{с}$ нагревается от $T_{1н} = 20$ °C до $T_{1к} = 60$ °C водяным паром, скорость которого $G_2 = 4\ \frac{кг}{с}$ при температуре $T_{2н} = 120$ °C.

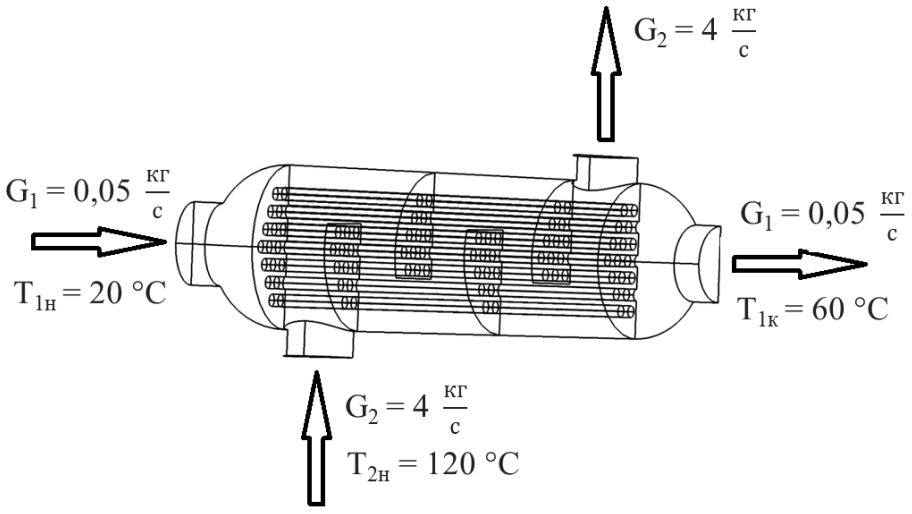


Рис. 1. Схема кожухотрубчатого теплообменника с заданными параметрами

Для определения основных характеристик теплообменного аппарата использовали программу CHEMCAD, для чего строили технологическую схему, содержащую теплообменный аппарат, входные и выходные потоки.

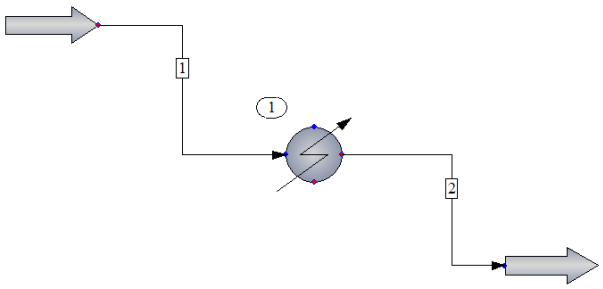


Рис. 2. Принципиальная схема процесса

Модуль «Спецификация теплообменника» позволил осуществить проектирование теплообменника по современному стандарту TEMA, который представляет собой единый стандарт для теплообменного оборудования.

По результатам проектирования получили геометрические характеристики теплообменника и параметры процесса теплообмена:

SUMMARY REPORT

General Data:		Heat Transfer Data:	
Exch Class/Type	R/AFP	Effective Transfer Area	8.54
Shell I.D.	0.20	Area Required	8.31
Shell in Series/Parallel	1/1	COR LMTD	75.10
Number of Tubes	39	U (Calc/Service)	5.33/5.21
Tube Length	0.50	Heat Calc	1676.33
Tube O.D./I.D.	0.015/0.012	Heat Spec	1626.04
		Excess %	3.21
Tube Pattern	TRI60	Foul(S/T)	1.761E-004/1.761E-004
Tube Pitch	0.025	Del P(S/T)	0.02/0.06
Number of Tube Passes	16	SS Film Coeff	19.57
Number of Baffles	4	SS CS Vel	15.44
Baffle Spacing	0.20	TW Resist	0.000034
Baffle Cut, % Diameter	15	TS Film Coeff	5.33
Baffle Type	SSEG	TS Vel	7.33
Baffle space def.	Edge-Edge		

Thermodynamics:
K: NRTL
H: Latent Heat
D: Library

Number of Components: 1

Calculation Mode: Design

Диаметр кожуха = 0,20 м

Количество труб = 39 шт.

Длина труб = 0,50 м

Коэффициент теплопередачи = 5,33 Вт/м^2 * К

Рис. 3. Геометрические характеристики теплообменника и параметры процесса теплообмена

Далее в программе COMSOL Multiphysics была разработана 3D модель аппарата с использование данных, полученных в CHEMCAD. Задавали физические величины используемых в модели материалов. Параметры процесса, полученные в программе CHEMCAD позволили задать граничные условия для построения модели. Далее задавали условия потока и теплообмена, размеры сетки. Процесс построения сетки позволил разбить пространство модели на отдельные участки, в которых рассчитываются параметры потоков.

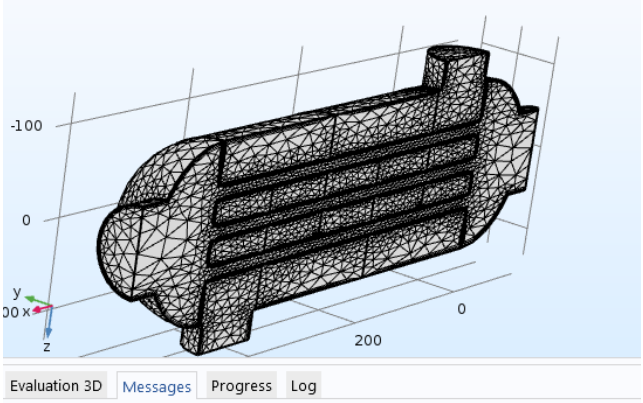
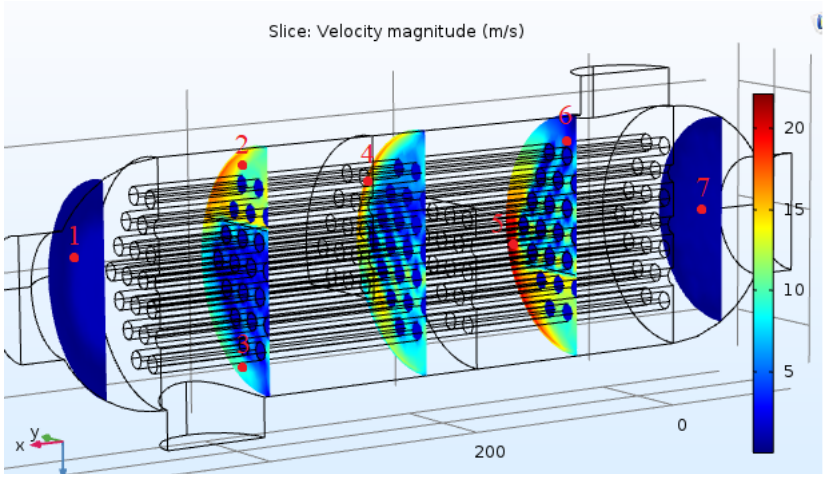


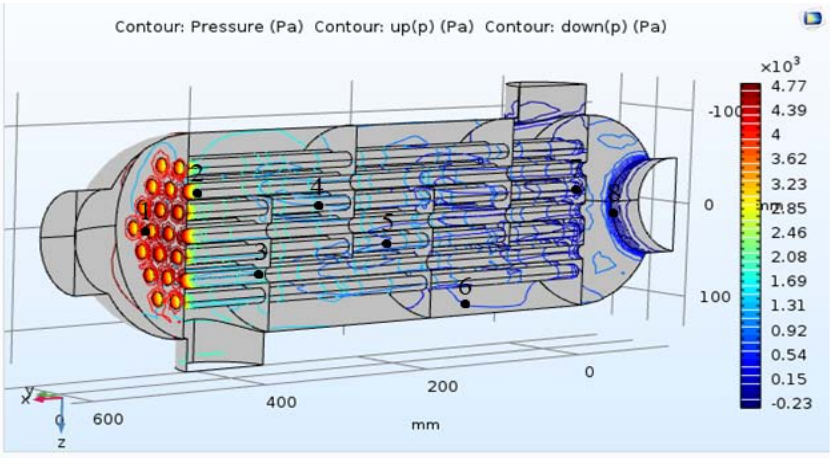
Рис. 4. Сетка модели

Рассчитаны параметры потоков и построены контуры скоростей, температуры, давления и контур движения потоков.



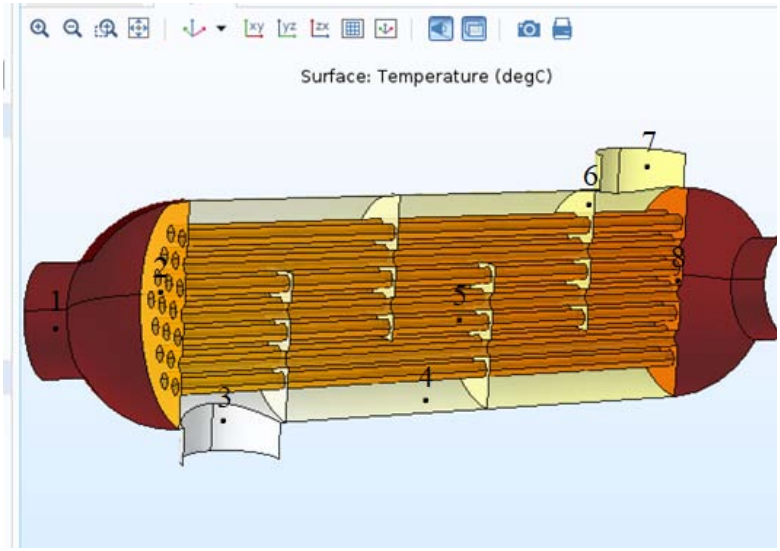
№ точки	скорость (м/с)
1	0.89709
2	13.764
3	8.7199
4	16.3
5	21.233
	3.9458
7	0.75646

Рис. 5. Контур скоростей с точками параметров



№ точки	Па
1	$4.55*10^3$
2	$3.26*10^3$
3	$1.78*10^3$
4	$0.95*10^3$
5	$0.58*10^3$
6	$0.54*10^3$
7	$0.35*10^3$
8	$0.21*10^3$

Рис. 6. Контур давлений с точками параметров



№ точки	градус Цельсия
1	20
2	32
3	120
4	111.06
5	45.78
6	104.76
7	102.56
8	58.12

Рис. 7. Контур температур с точками параметров

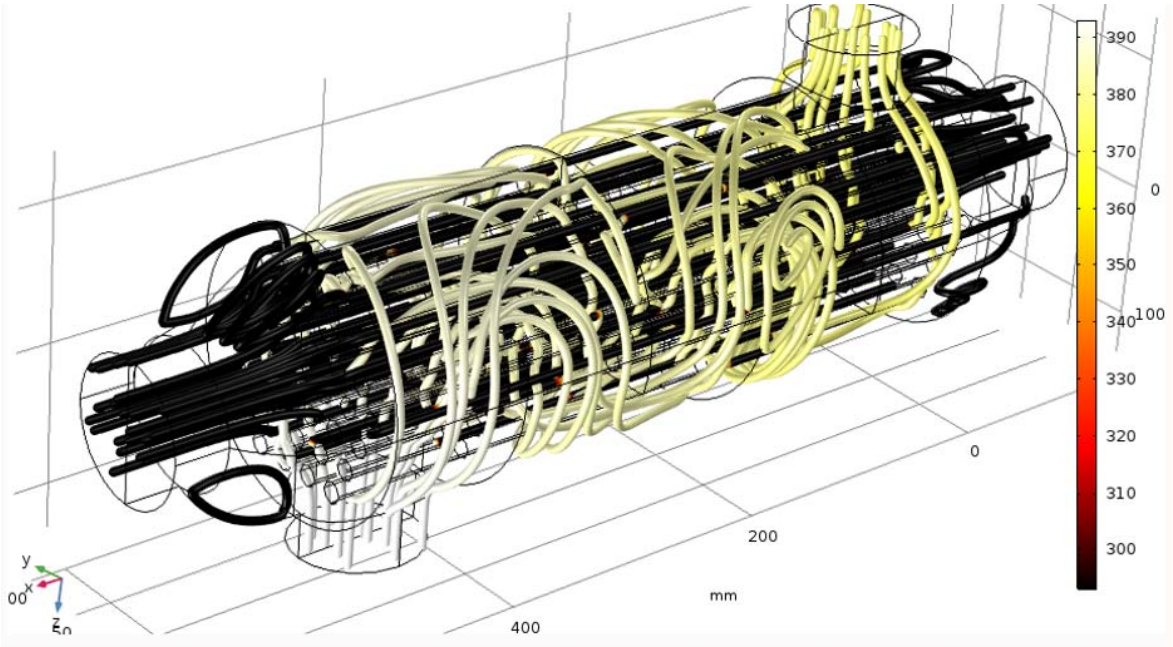


Рис. 8. Движение потоков в теплообменнике

Исходя из полученных данных были оптимизированы параметры оборудования.

Выводы

С помощью ПО CHEMCAD и COMSOL Multiphysics был разработан проект кожухотрубчатого теплообменника для нагрева безводного изопропилового спирта, оптимизированы параметры его работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. James R. Couper, Roy Penny, James R. Fair, Stanley M. Walas. Chemical Process Equipment. Waltham: Elsevier; 2012: 285-292.

2. COMSOL. Введение в COMSOL Multiphysics. Версия 5,45. COMSOL Software License Agreement; 2018: 103-154 с.

SUMMARY

DESIGN OF A SHELL-TUBED HEAT EXCHANGER HEATING AN ANHYDROUS ISOPROPYL ALCOHOL IN TILORON SYNTHESIS

Turmanidze G.N., undergraduate 2th year of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Possibilities of modern CHEMCAD and COMSOL Multiphysics programs design shell-and-tube heat exchanger models using the example of an anhydrous isopropyl alcohol heating element containing tilorone synthesis as an example.

Keywords: *CHEMCAD, COMSOL Multiphysics, shell-and-tube heat exchanger, isopropyl alcohol, tilorone.*

REFERENCES

1. James R. Couper, Roy Penny, James R. Fair, Stanley M. Walas. Chemical Process Equipment. Waltham: Elsevier; 2012: 285-292.

2. COMSOL. Vvedenie v COMSOL Multiphysics. Versia 5,45. COMSOL Software License Agreement; 2018: 103-154. (in Russian).

СОВРЕМЕННОЕ ИНСПЕКЦИОННОЕ ОБОРУДОВАНИЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Тышко О.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Пивоварова Н.С.**, к. фарм. н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** tyshko.olga@pharminnotech.com

В статье представлен обзор современного инспекционного оборудования, используемого для проверки жидких лекарственных форм для парентерального применения.

Ключевые слова: *инспекция, механические включения, герметичность, парентеральное введение, жидкие лекарственные формы.*

Производство парентеральных препаратов имеет специфические особенности, которые диктуются требованиями к инъекционным и инфузионным лекарственным формам. Парентеральное применение предполагает нарушение кожного покрова, что связано с возможным инфицированием патогенными микроорганизмами и введением механических включений. Поэтому очень важно, чтобы лекарственный препарат для парентерального применения (ЛППП) был не только эффективным, но и безопасным. Основные показатели, характеризующие безопасность: стерильность; апирогенность; содержание минимально допустимого количества механических (видимых и невидимых) включений (посторонних подвижных нерастворимых частиц, за исключением пузырьков газа, случайно присутствующих в растворах и оказывающих неблагоприятное действие на организм пациента) [1].

Основные виды контроля жидких парентеральных лекарственных форм

1. Уровень наполнения. Автоматический контроль количества жидкости. Флакон отбраковывается, если в нем находится больше или меньше допустимого заданного количества жидкости,

2. Частицы. Обнаружение любых видов твердых частиц: стекла, темных и окрашенных частицы и волокна. Система способна отличать воздушные пузырьки, что снижает процент ложной отбраковки контейнеров.

3. Проверка герметичности. Идентификация микротрещин и пор на флаконах либо с помощью давления, либо воздействием тока высокого напряжения.

4. Система закрытия. Проверка на наличие, положение, целостность, обжатие всех резиновых, пластиковых и металлических составляющих.

5. Косметический контроль. Анализ брака на поверхности флакона: трещины, сколы, царапины, загрязнения. Идентификация следов карбонизации на капиллярах ампул.

В зависимости от первичной упаковки ЛППП существуют рекомендуемые перечни проверок, которые должна производить инспекционная машина (представлено в таблице).

Таблица

ПРОВЕРКИ, ОСУЩЕСТВЛЯЕМЫЕ ИНСПЕКЦИОННЫМ ОБОРУДОВАНИЕМ

Вид упаковки	Виды контроля
Ампулы	Наличие пригара и деформации после запайки, контроль уровня наполнения, идентификация цветового кодирующего кольца, наличие: косметических дефектов, механических включений, в том числе стеклянной пыли, трещин
Флаконы	Позиция и цвет крышки Flip-Off, контроль уровня наполнения, инспекция крышки: вмятины, царапины, контроль обжатия колпачка, наличие: косметических дефектов, механических включений, трещин
Картриджи	Наличие механических загрязнений на колпачке, контроль цвета и обжатия колпачка, наличие: косметических дефектов, механических включений, шарика для перемешивания (для суспензий), расположение плунжера (поршня), наличие дефектов резинового плунжера
Шприцы	Контроль фланца, контроль уровня наполнения, наличие дефектов резинового плунжера, контроль расположения плунжера, наличие: косметических дефектов, механических включений, дефектов защитного колпачка для иглы

Виды инспекционного оборудования

Современные контрольные машины делятся на 3 основные группы:

1. Контрольные машины для обнаружения механических частиц в готовом продукте.

2.Машины для инспекции трещин, обнаружения утечек и проверки на герметичность различных видов первичной упаковки (ампулы, флаконы).

3. Контрольные машины для обнаружения косметических дефектов в упаковках [2].

Производители фармацевтического оборудования предлагают различные варианты современных инспекционных машин, которые проводят сразу целый ряд проверок в зависимости от вида упаковки ЛППП. Чтобы найти подходящее оборудование для специфической продукции в соответствии с требованиями производителя, необходимо провести детальное исследование и оценку различных возможностей данного оборудования.

Сегодня компания ROTA Verpackungstechnik GmbH & Co. KG предлагает полный цикл оборудования по розливу в ампулы, флаконы, картриджи и преднаполненные шприцы, в том числе и отдельные инспекционные машины для контроля механических частиц. Машина для инспекции ампул и флаконов типа RPM – компактная инспекционная машина, применяемая для обнаружения механических частиц в процессе наполнения и упаковки стерильных ЛППП [3]. Принцип работы: на станции инспекции флаконы размещаются напротив CCD камеры, захватываются за верхнюю часть, раскручиваются до установленной скорости, затем останавливаются, что вызывает движение частиц в жидкости. Далее флаконы подсвечиваются снизу LED. Опционально, флаконы можно подсвечивать сзади с помощью поляризационного фильтра, для достижения контраста частиц. Во время и после ротации, камера выдает живое изображение инспектируемого флакона на дисплей в увеличенном виде (до 9 раз, в зависимости от размера флакона) для лучшего просмотра. Оператор инспектирует флаконы и отправляет брак с помощью нажатия кнопки. Отмеченные флаконы автоматически отправляются в магазин брака, годные – в выходной магазин. Если оператор сомневается, он может нажать кнопку перезапуска инспекции группы флаконов находящихся на станции. Оборудование может использоваться также для инспекции ампул. При инспекции ампул применяются соответствующие им комплекты форматных частей, которые предназначены для их транспортировки по тракту машины, начиная от входного устройства и заканчивая выходом с машины. Возможна комплектация данного оборудования дополнительным узлом контроля на косметические дефекты и уровень наполнения. Максимальная производительность 6000 контейнеров (флаконов или ампул) в час [3].

Для проверки герметичности упаковки итальянская компания Bonfiglioli Engineering предлагает автоматическую машину Bonfiglioli PKVs. Основанная на неразрушающем способе воздействия, предлагаемая система применима для тестирования любого вида упаковки, независимо от размера, формы или материала: флаконы, ампулы, контейнеры, получаемые по технологии BFS (выдувание-наполнение-запаивание). Контроль осуществляется посредством воздействия на контейнеры позитивным или негативным давлением (вакуумом), затем измеряется любое минимальное отклонение от установленного давления [4]. Возможна комплектация данного оборудования дополнительным узлом контроля – визуального контроля. Максимальная производительность машины 400 контейнеров в минуту [5].

Для проверки стеклянных и пластиковых флаконов нашими соотечественниками разработана автоматическая инспекционная машина LYNX Series [6]. Машина является самой полной и комплексной системой для инспекции и представляет собой идеальное решение для удовлетворения требований GMP, а также гарантирует отсутствие любых загрязнений в растворах для инъекций. Стандартный процесс инспекции: контейнер раскручивается на высокой скорости и затем резко останавливается; раствор и любые находящиеся в нем частицы, продолжают инерционное движение; камеры высокого разрешения, двигаясь синхронно с основной каруселью, несущей контейнеры, фиксируют серию последовательных изображений; изображения подвергаются анализу по базисному методу для воспроизводства изображения траектории движения частиц. Число инспекционных параметров устанавливается с учетом конечных требований по приему или отбраковке конкретного типа контейнера с продуктом. Выявлению подлежат только движущиеся частицы, в то время как, следы и знаки на поверхности контейнера (напечатанная информация, шкала объема, логотип и царапины) игнорируются. В стандартной конфигурации LYNX series каждый контейнер инспектируется на трех станциях контроля на частицы. При необходимости может быть установлена четвертая станция или станцией инспекции на герметичность. В систему может быть интегрирован модуль просушки для удаления воды и влаги, образующейся в процессе автоклавирования контейнеров. Также, машина может быть оснащена так называемым «косметическим» или функциональным контролем [7]. Одно из важнейших преимуществ – обслуживание машины не требует высококвалифицированного персо-

нала. На дисплей выводятся данные инспекции, что позволяет оператору контролировать работу машины в режиме реального времени, а также позволяет легко производить очистку любых рабочих поверхностей и иметь прямой доступ для технического обслуживания.

Компания CMP PHARMA INSPECTION производит машины для контроля герметичности пластиковых контейнеров и пакетов путем подачи тока высокого напряжения. Проверка осуществляется в измерении проводимости флакона посредством разряда под высоким напряжением [8]. Оборудование позволяет осуществлять инспекционный контроль флаконов, ампул, картриджей, выполненных из стекла на предмет наличия посторонних включений и целостности упаковки. Машины также позволяют осуществлять внешний визуальный осмотр упаковки.

Перспектива использования современных инспекционных машин

Представленные машины позволяют инспектировать лекарственные препараты в ампулах и флаконах с высокой точностью, гарантируя высокое качество продукта. Использование высокотехнологичного полуавтоматического оборудования, а также современных автоматических машин позволяет добиться высокого качества и безопасности выпускаемой продукции, что особенно важно, когда речь идет о лекарственных препаратах для парентерального применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новик Е.С., Гунар О.В. Статья «Метод электрочувствительных зон для определения невидимых механических включений в лекарственных препаратах для парентерального применения». Ведомости НЦЭСМП. 2012; №1.

2. Меньшутина, Н. В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства: учебное пособие / С. В. Алвес, М. Г. Гордиенко, Е. В. Гусева, Н. В. Меньшутина, Ю. В. Мишина, А. Ю. Троянкин. – Т.1. – М.: Издательство БИНОМ, 2013. (дата обращения 15.02.2020)

3. Интернет-каталог оборудования «Фармацевтическая отрасль». Машина для инспекции ампул и флаконов RPM. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://cphem.com/product/rotarpm (дата обращения 15.02.2020)

4. Интернет-каталог оборудования «Фармацевтическая отрасль». Машина контроля герметичности Bonfiglioli PKVs. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://cphem.com/product/8487 (дата обращения 15.02.2020)

5. Статья «Контроль герметичности упаковки от Bonfiglioli Engineering». «Фармацевтическая отрасль», июнь № 3 (26) 2011. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://archive.promoboz.com/n3_26/54-55.pdf (дата обращения 15.02.2020)

6. Интернет-каталог оборудования «Фармацевтическая отрасль». Инспекционная машина LYNX, GF S.p.A. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://cphem.com/product/8646 (дата обращения 15.02.2020)

7. Официальный сайт «Фармацевтическое оборудование Rolstech». Инспекционная машина LYX.[Электронный ресурс]. Режим доступа: http://rolstech.ru/oborudovaniye/inspektsionnoe-oborudovanie/mashina-lynx/ (дата обращения 21.02.2020)

8. Статья «Инспекционные машины CMP PHARMA INSPECTION».[Электронный ресурс]. Режим доступа: https://gmpnews.ru/2017/12/inspekcionnye-mashiny-cmp-pharma-inspection/ (дата обращения 21.02.2020)

SUMMARY

MODERN INSPECTION EQUIPMENT IN THE TECHNOLOGY OF LIQUID MEDICINAL FORMS FOR PARENTERAL ADMINISTRATION

Tyshko O.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A review of modern inspection equipment has been development. And this inspection equipment used for control liquid medicinal forms for parenteral administration.

Keywords: *inspection, mechanical inclusions, tightness, parenteral administration, liquid medicinal forms*.

REFERENCES

1. Novik E.S., Gunar O.V. Stat'ya «Metod elektrochuvstvitel'nyh zon dlya opredeleniya nevidimyh mekhanicheskih vklyuchenij v lekarstvennyh preparatah dlya parenteral'nogo primeneniya». Vedomosti NCESMP. 2012; №1.

2. Men'shutina, N. V. Innovacionnye tekhnologii i oborudovanie farmacevticheskogo proizvodstva: uchebnoe posobie / S. V. Alves, M. G. Gordienko, E. V. Guseva, N. V. Men'shutina, YU. V. Mishina, A. YU. Troyankin. – T.1. – M.: Izdatel'stvo BINOM, 2013. (data obrashcheniya 15.02.2020)

3. Internet-katalog oborudovaniya «Farmacevticheskaya otrasl'». Mashina dlya inspekcii ampul i flakonov RPM. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: http://cphem.com/product/rotarpm (data obrashcheniya 15.02.2020)

4. Internet-katalog oborudovaniya «Farmacevticheskaya otrasl'». Mashina kontrolya germetichnosti Bonfiglioli PKVs. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: http://cphem.com/product/8487 (data obrashcheniya 15.02.2020)

5. Stat'ya «Kontrol' germetichnosti upakovki ot Bonfiglioli Engineering». «Farmacevticheskaya otrasl'», iyun' № 3 (26) 2011. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: https://archive.promoboz.com/n3_26/54-55.pdf (data obrashcheniya 15.02.2020)

6. Internet-katalog oborudovaniya «Farmacevticheskaya otrasl'». Inspekcionnaya mashina LYNX, GF S.p.A. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: http://cphem.com/product/8646 (data obrashcheniya 15.02.2020)

7. Oficial'nyj sajt «Farmacevticheskoe oborudovanie Rolstech». Inspekcionnaya mashina LYX. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: http://rolstech.ru/oborudovaniye/inspektsionnoe-oborudovanie/mashina-lynx/ (data obrashcheniya 21.02.2020)

8. Stat'ya «Inspekcionnye mashiny CMP PHARMA INSPECTION». [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: https://gmpnews.ru/2017/12/inspekcionnye-mashiny-cmp-pharma-inspection/ (data obrashcheniya 21.02.2020)

ВНЕДРЕНИЕ ОПЕРАЦИИ СЕРИАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧЁТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ

Холина К.Н., студ. 4 курса

Руководитель: **Басевич А.В.**, доц., кандидат фарм. наук

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

***E-mail*:** holina.kseniya@pharminnotech.com

Статья посвящена внедрению процесса сериализации на фармацевтических предприятиях, а также изучению и анализу причин и факторов, которые влияют на работу данной операции.

Ключевые слова: *сериализация лекарственных препаратов, маркировка, QR-код, Data-Matrix, причинно-следственная диаграмма.*

При внедрении процесса сериализации лекарственных средств многие фармацевтические предприятия столкнулись с множеством проблем: сжатые сроки внедрения данного технологического процесса; приобретение дорогостоящего оборудования; замедление скорости производственных линий в связи с необходимостью нанесения кода проверки; ограниченное количество предлагаемых разработчиками IT-решений для работы в системе мониторинга; непроведение масштабного тестирования системы мониторинга во всех регионах на всех этапах производства, хранения, реализации и применения лекарственных препаратов, выпущенных в промышленных масштабах и многие другие [1]. Таким образом, фармацевтические компании сталкиваются с рядом проблем, которые для каждого предприятия индивидуальны.

Таким образом, исследование рисков при внедрении процесса сериализации продукции в рамках фармацевтической системы качества является актуальной темой каждого фармацевтического предприятия.

По итогам исследования данной темы будут решены следующие задачи:

• изучить возможные риски данного процесса;

• составить причинно-следственную диаграмму Ишикавы по данному проекту;

• оценить влияние основных причин и факторов на процесс сериализации лекарственных препаратов.

Технология графических кодов – QR-кодов была изначально создана для повышения эффективности производственных операций. Обычный штрих-код содержит информацию, закодированную лишь в одном

измерении, и включает около 20 буквенно-цифровых символов. В 1994 году компания DENSO Wave официально объявила о создании QR-кода. Он мог содержать 7000 цифр, а также символы кандзи, и считывался в 10 раз быстрее по сравнению с кодами других типов.

С 2016 года в России начался поэтапный ввод обязательной цифровой маркировки товаров.

Обязательная цифровая маркировка товаров – требование нанесения на продукт или его потребительскую тару уникального идентификатора в виде RFID-метки или двухмерного штрих-кода формата QR или Data-Matrix, который содержит в себе основные сведения о товаре.

В настоящее время на территории России нанесение цифровой маркировки обязательно для: изделий из меха, лекарственных препаратов, табачных изделий, обуви, парфюмерии, автомобильных шин и покрышек, одежды из натуральной (либо композиционной) кожи, вязаных блузок, верхней одежды, постельного, столового и гигиенического белья, фотоаппаратуры, молока и молочной продукции, кресел-колясок и велосипедов. До 2020 планируется ввод обязательной цифровой маркировки для ювелирных изделий. До 2024 нанесение цифровой маркировки станет обязательным для всех категорий товаров.

Для выпуска в обращение ЛС на территории ЕАЭС важным условием является наличие на упаковке всей необходимой маркировки, в том числе и QR-кода (Постановление Правительства РФ от 14 декабря 2018 г. N 1556 “Об утверждении Положения о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения”).

Главная цель нанесения на товар маркировки – борьба с контрафактной продукцией, поскольку после нанесения индивидуального идентификационного кода путь товара от места производства до места конечной реализации потребителю, а также информацию о том, на какой фирме, когда и в какой стране изготовлен продукт, кто осуществил импорт, какие особенности эксплуатации есть у продукта и каков его срок годности.

В фармацевтической отрасли маркировка это один из важнейших элементов в цепочке «производитель – пациент» [3]. Сериализация представляет собой нанесение идентификационного кода на потребительскую упаковку. Это обеспечивает прозрачность товаро-проводящей цепи в любой точке. Следовательно, решаются вопросы по безопасности для пациентов: защита от контрафакта; защита от вторичного вброса украденной продукции («Track and Trace» – определение нахождения продукта в каждой точке товаро-проводящей цепи), аутентификация (проверка) – подтверждение подлинности уникального кода в пункте выдачи. Все элементы, такие как упаковка, короб, паллета имеют свой серийный номер, и, объединяясь, представляют собой агрегацию: упаковки агрегированы в короба; короба агрегированы в паллеты. Далее серийный номер упаковок попадают в систему при считывании короба или паллеты.

Как и любой проект, внедрение сериализации на фармацевтический рынок имеет свои риски. Поэтому на каждом этапе можно обнаружить проблемы или недочеты, которые необходимо разрешить и устранить в ходе производства и обращения лекарственных препаратов. После изучения нормативно-технической документации для определения основных причинно-следственных связей факторов на процесс сериализации была разработана диаграмма Ишикавы (см. рис. 1).

Рис. 1. Причинно-следственная диаграмма Ишикавы при процессе сериализации продукции

Основными были выявлены проблемы касающиеся сроков реализации, оборудования и технологии. Также необходимо обратить внимание на размер пачки/упаковки лекарственного препарата, так как в зависимости от размеров будет подбираться соответствующий метод нанесения кода и его содержание. В совокупности указанные факторы затрудняют реализацию данного проекта в установленные сроки, что отражается на экономической эффективности фармацевтических предприятий.

Таким образом, удалось определить основные причины и факторы, влияющие на работу при сериализации лекарственных препаратов.

На следующем этапе будет проведена оценка рисков и разработаны рекомендации по снижению или устранению имеющихся рисков. Подводя итог вышесказанному, делаем вывод, что данная работа является актуальной и востребованной в рамках исполнения Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» на всех фармацевтических предприятиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Электронная книга о QR-кодах. \\ Полное руководство по маркетингу с применением QR-кодов. – [Электронный ресурс]. – http://ru.qr-code-generator.com/qr-code-marketing/qr-codes-basics/. – [дата обращения: 13.02.2020].

2. Постановление Правительства РФ от 14 декабря 2018 г. № 1556 «Об утверждении Положения о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения».

3. Постановление Правительства РФ от 14 декабря 2018 г. № 1557 «Об особенностях внедрения системы мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения».

4. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF THE MEDICINES SERIALIZATION OPERATION TAKING INTO ACCOUNT THE RISK ANALYSIS

Kholina K.N., 4th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

The article is devoted to the implementation of the serialization process in pharmaceutical enterprises, as well as the study and analysis of the causes and factors that affect the operation of this operation.

***Keywords*:** *serialization of drugs, labeling, QR code, Data-Matrix, cause and effect diagram.*

REFERENCES

1. Jelektronnaja kniga o QR-kodah. \\ Polnoe rukovodstvo po marketingu s primeneniem QR-kodov. – [Jelektronnyj resurs]. – http://ru.qr-code-generator.com/qr-code-marketing/qr-codes-basics/. – [data obrashhenija: 13.02.2020].

2. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 14 dekabrja 2018 g. № 1556 "Ob utverzhdenii Polozhenija o sisteme monitoringa dvizhenija lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primenenija".

3. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 14 dekabrja 2018 g. № 1557 "Ob osobennostjah vnedrenija sistemy monitoringa dvizhenija lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primenenija".

4. Federal'nyj zakon ot 12 aprelja 2010 g. № 61-FZ "Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv".

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ

Хренова П.П., магистр. 2 года обучения
Руководитель: **Легостева А.Б.,** к.фарм.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В процессе разработки состава таблеток с композицией растительных экстрактов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний проведен подбор вспомогательных веществ (наполнителей, дезинтегранта, лубриканта и глиданта).

Ключевые слова: *таблетки, вспомогательные вещества, листья гинкго билоба, листья земляники лесной, чага, сердечно-сосудистые заболевания.*

Согласно указу Президента РФ от 07.05.2018 г. № 204 в России к 2030 году необходимо обеспечить продолжительность жизни населения до 80 лет [1]. Так как наиболее смертельно опасными являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), то эта проблема является актуальной для разработки лекарственных препаратов.

В качестве активной фитосубстанции для борьбы с ССЗ выбран сухой экстракт чаги, листьев гинкго билоба и земляники лесной (СЭЧЛГБЗЛ). СЭЧЛГБЗЛ предложено получать трехступенчатой ремацерацией (с делением экстрагента на части), интенсифицированной ультразвуком, с последующей очисткой получаемых извлечений, выпариванием, сушкой в вакуум-сушильном шкафу и дальнейшим измельчением. Используемое соотношение сухих экстрактов листьев гинкго билоба, земляники лесной и чаги составляет 3:1:1 соответственно [2].

На основании обзора рынка лекарственных средств (ЛС) установлено, что часто применяемой лекарственной формой для создания ЛС от ССЗ служат таблетки, что связано с их преимуществами [2]. В связи с этим таблетки выбраны для создания лекарственного препарата с композицией растительных экстрактов.

Экспериментальная часть

Для разработки рационального подхода к технологии таблеток с СЭЧЛГБЗЛ на первом этапе изучены физико-химические и технологические свойства фитосубстанции, а именно: форма частиц, сыпучесть, насыпная плотность, прессуемость, гигроскопичность, фракционный состав, которые определены по методикам, описанным в ГФ XIV [2].

Для улучшения технологических свойств СЭЧЛГБЗЛ необходимо подобрать вспомогательные вещества, которые позволят получить сыпучую массу для таблетирования и уменьшить гигроскопичность сухого экстракта.

Поскольку таблетки с СЭЧЛГБЗЛ будут использоваться для лечения ССЗ, то следует осуществить подбор вспомогательных веществ, которые оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. В связи с этим, в качестве наполнителей рассматриваются лактоза, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) и маннит.

Лактоза содержится в молоке и молочных продуктах. В Великобритании проводилось исследование по влиянию молока на развитие ССЗ, которое показало, что употребление молока и молочных продуктов уменьшает артериальное давление [3]. Это преимущество лактозосодержащих продуктов позволяет, сделать вывод, что применение лактозы в качестве наполнителя может стать стратегией для снижения риска ССЗ.

МКЦ в последние годы часто применяют в таблетировании, как наполнитель и как связующий агент. Одним из свойств МКЦ является ее способность к набуханию. Поэтому она используется в средствах для похудения. Как известно, лишний вес является причиной возникновения ССЗ, в связи с этим применение МКЦ в составе таблеток позволит уменьшить вероятность возникновения заболеваний сердца и сосудов.

Маннит используют как пищевую добавку Е421 и заменитель сахара, что оказывает благоприятное действие для лечения ССЗ у больных страдающих, в том числе и сахарным диабетом [4].

Все вышеперечисленные наполнители обладают низкой гигроскопичностью, в связи с чем находят широкое применение для разработки препаратов с влагочувствительными активными фармацевтическими субстанциями.

В сравнительном аспекте изучена распадаемость модельных таблеток с различным составом наполнителей (табл. 1).

Таблица 1.

ИЗУЧЕНИЕ РАСПАДАЕМОСТИ ТАБЛЕТОК С РАЗНЫМ СОСТАВОМ НАПОЛНИТЕЛЕЙ

№ п/п	Смесь наполнителей	Время распадаемости без разрыхлителя	Время распадаемости с разрыхлителем
1	Лактоза:МКЦ (1:1)	>15 мин	14:00 мин
2	Лактоза:Маннит (1:1)	14:50 мин	8 мин
3	МКЦ:Маннит (1:1)	>15 мин	14:20 мин

Согласно требованиям ГФ XIV время распадаемости таблеток без оболочки составляет не более 15 мин [5]. На основании проведенного исследования сделан вывод о необходимости применения разрыхлителя для получения таблеток, соответствующих требованиям фармакопеи. Наилучшее время распадаемости наблюдается при использовании комбинации наполнителей лактоза:маннит (1:1). В качестве дезинтегранта принято решение включить в состав таблеток кукурузный крахмал – источник углеводов растительного происхождения, которые не представляют опасности для организма и не поднимают уровень сахара в крови. При потреблении кукурузного крахмала снижается угроза появления гипогликемии и болезней, связанных с работой сердца и сосудов.

С целью улучшения сыпучести таблетируемой массы выбраны антифрикционные вещества: магния стеарат и аэросил. На организм человека магния стеарат влияет как вещество успокоительного действия, способствует усвоению кальция, укрепляет сердце и сосуды. Аэросил увеличивает твердость и скорость распадаемости таблеток. Улучшение сыпучести порошков объясняется шарообразной структурой частиц аэросила. Адсорбционные свойства аэросила используют для стабилизации сухих экстрактов (уменьшается их гигроскопичность).

Вывод

Таким образом, при разработке таблеток с СЭЧЛГБЗЛ для лечения ССЗ на основании обзора научной литературы и данных проведенных экспериментов выбраны следующие вспомогательные вещества: лактоза, маннит, крахмал кукурузный, магния стеарат, аэросил.

ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204. [Электронное издание]. Режим доступа: http://kremlin.ru/acts/bank/43027

2. Хренова П.П., Легостева А.Б. Сухой экстракт чаги, листьев гинкго билоба и земляники лесной – новая фитосубстанция в производстве таблеток для лечения болезней сердца и сосудов//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.

3. Julie A. Lovegrove, Ditte A. Hobbs Milk and dairy produce and CVD: new perspectives on dairy and cardiovascular health. The Nutrition Society Summer Meeting 2015 held at University of Nottingham, Nottingham on 6–9 July 2015. DOI: 10.1017/S002966511600001X

4. Канарская З. А., Демина Н. В. Тенденции в производстве сахарозаменителей // Вестник Казанского технологического университета, Т. 15. № 9, 2012: 145-153 с.

5. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF TABLETS WITH EXTRACTS OF VEGETABLE ORIGIN FOR TREATMENT OF CVD

Khrenova P.P., 2nd year master's student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the process of development of the composition of tablets with components of plant extracts for the treatment of cardiovascular diseases is carried out the selection of excipients (fillers, disintegrant, lubricant and glidant).

Keywords: *tablets, excipients, leaves of ginkgo biloba, leaves of wild strawberry, chaga, CVD.*

REFERENCES

1. Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 07.05.2018 g. № 204. [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://kremlin.ru/acts/bank/43027 (in Russian).

2. Hrenova P.P., Legosteva A.B. Suhoj jekstrakt chagi, list'ev ginkgo biloba i zemljaniki lesnoj – novaja fitosubstancija v proizvodstve tabletok dlja lechenija boleznej serdca i sosudov//Sbornik materialov VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii», Sankt-Peterburg, 07-08 nojabrja. – SPb.: Izd-vo SPHFU, 2019. – 589 s. (in Russian).

3. Julie A. Lovegrove, Ditte A. Hobbs Milk and dairy produce and CVD: new perspectives on dairy and cardiovascular health. The Nutrition Society Summer Meeting 2015 held at University of Nottingham, Nottingham on 6–9 July 2015. DOI: 10.1017/S002966511600001X

4. Kanarskaja Z. A., Demina N. V. Tendencii v proizvodstve saharozamenitelej // Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta, T. 15. № 9, 2012: 145-153 s. (in Russian).

5. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 2. OFS.1.4.1.0015.15 «Tabletki». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

КРИТИЧЕСКИЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ ПРИ АТТЕСТАЦИИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ В ОСНАЩЕННОМ СОСТОЯНИИ С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ НАССР ДЛЯ ПОМЕЩЕНИЙ КЛАССА С GMP ТРЕНИНГ-ЦЕНТРА

Цветков Н.А., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Басевич А.В.,** доцент, каф. ПТЛП, к.фарм.н.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** nikolaj.cvetkov@spcpu.ru

В статье описана расстановка критических контрольных точек при аттестации помещений в оснащенном состоянии для помещений класса С GMP тренинг-центра.

Ключевые слова: *аттестация, чистое помещение, анализ рисков, НАССР, критические контрольные точки.*

К чистым помещениям производства 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 [1].

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 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» (части 1 – 4), ГОСТ Р 51705.1-2001 [4], ICH Q9 Quality Risk Management, ГОСТ Р 56671-2015 «Рекомендации по разработке и внедрению процедур, основанных на принципах ХАССП». На выбор этих точек могут влиять расстановка оборудования, планировка помещения, расположения распределительных и воздухозаборных панелей, назначение помещений. Поэтому целью данной работы является расстановка контрольных критических точек в помещениях GMP тренинг-центра СПХФУ.

Для исследования возьмем помещение №161 «Помещение изготовления инъекционных растворов» GMP тренинг-центра СПХФУ. Класс данного помещения – С. Площадь – 29,0 м2. Высота потолков – 3,0 м. В помещении присутствуют ламинарная зона, передаточное окно, столы, тестер видимых частиц, машина для закупорки бутылей (рис. 1).

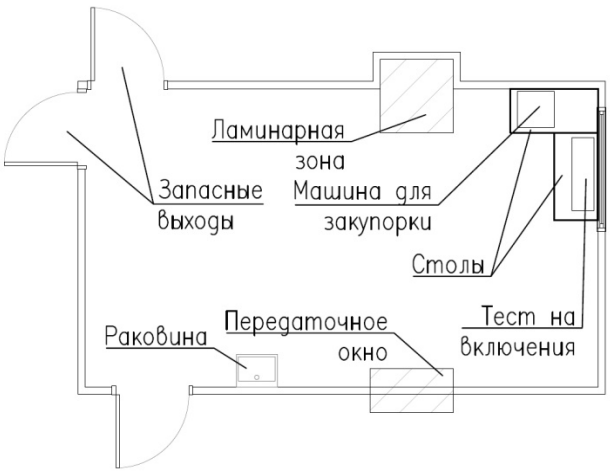


Рис. 1. План помещения План помещение №161 «Помещение изготовления инъекционных растворов»

Согласно ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007 обязательным методом испытания для оценки класса чистоты помещения является только тест по определению концентрации аэрозольных частиц. Но для чистых помещений, используемых в фармацевтической промышленности, контролируемыми параметрами также являются температура, влажность, перепад давлений (режим разделения чистых зон). Для классов чистоты A, B, C также критичными могут являться потоки воздуха в зонах проведения технологических операций. Для аттестации помещения площадью 29,0 м^2, необходимо 8 точек пробоотбора. 29,0/8=3,63 м^2. Разделим помещения на 8 равных секторы площадью 3,63 м^2. В соответствии с проведенной оценкой рисков дополнительные точки будут рядом с ламинарной зоной, раковиной, передаточным окном, машиной для закупорки, входной дверью, и запасным выходом (рис. 2).

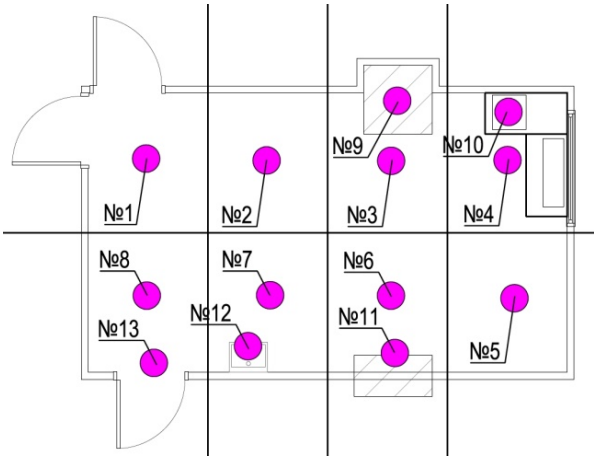


Рис. 2. Контрольные точки при испытаниях

Точки №1-№8 расставлены в соответствии с правилами, описанными в ГОСТ 14644-1. Точки №9, №10 стоят в местах, где проходят технологические процессы, которые могут являться дополнительным источником частиц. Точка №11 является критической, т.к. при открывании передаточного окна может происходить переток частиц из соседнего помещения. Точка №12 – раковина. При включении воды кран может стать дополнительным источником частиц. Точка №13 – входная дверь при открытии является источником частиц, т.к. есть разница давлений между коридором и помещением.

Во время испытания на режим разделения чистых зон проверяют перепады давления. Перепады давления мы проверяем между зонами разных классов чистоты. В точке №1 у двери идет разделение между классом чистоты C и D. Поэтому в данной точке мы проверяем разность давлений по итогам анализа рисков. Рядом с точкой №13 находится выход в коридор. Между технологическим помещением и коридором есть перепад давления, поэтому в данном месте тоже ставится контрольная точка.

При испытании на стабильность поддержания температуры рабочую зону следует разделить на сектора равной площади. Измерения должны выполняться, как минимум, в двух точках. По результатам оценки рисков добавляются точки у оборудования, а также рядом с запасными выходом. Точки №9, №10, №11 стоят у оборудования, которые имеют собственное тепловыделение. Точка №12 стоит у раковины, т.к. вода может стать источником тепловыделения. Точка №1 критическая, т.к. один из запасных выходов сообщается напрямую с неклассифицированной зоной, которая имеет свою температуру. Точки №2 и №5 поставлены в соответствии с ГОСТ 14644-3.

Измерения влажности следует выполнять одновременно с измерением температуры. Измерение влажности следует выполнять, как минимум, в одной точке в каждой зоне с заданными требованиями к влажности, поэтому исходя из оценки рисков тесты будут проходить в тех же точках, что и при температурных испытаниях.

При испытании потоков воздуха критичным местом является точка, которая располагается рядом с машиной для запайки. В данном месте проходит критический технологический процесс, поэтому данный тест необходим на основе оценки рисков.

Вывод

Критические контрольные точки влияют на все параметры аттестации, поэтому их определение 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).

SUMMARY

CRITICAL CONTROL POINTS FOR CLEANROOM VALIDATION IN OPERATION QUALIFICATION STAGE WITH HACCP RISK ASSESSMENT FOR CLASS C CLEANROOMS OF GMP TRAINING CENTER

Tsvetkov N.A., 2st year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article describes placement of critical control points for cleanroom validation in operation qualification stage for class C cleanrooms of GMP training center.

Keywords: *validation, cleanroom, risk assessment, HACCP, critical control points.*

REFERENCES

1. GOST ISO 14644-1-2002 Chistye pomeshcheniya i svyazannye s nimi kontroliruemye sredy. Chast' 1. Klassifikatsiya chistoty vozdukha // Portal «Kodeks» Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200032260 [Accessed 30.10.2018] (in Russian).
2. GOST R ISO 14644-3-2007 Chistye pomeshcheniya i svyazannye s nimi kontroliruemye sredy. Chast' 3. Metody ispytanii (s Popravkoi) // Portal «Kodeks» Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200062542 [Accessed 30.10.2018] (in Russian).
3. GOST R ISO 14644-4-2002 Chistye pomeshcheniya i svyazannye s nimi kontroliruemye sredy. Chast' 4. Proektirovanie, stroitel'stvo i vvod v ekspluatatsiyu // Portal «Kodeks» Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200029943 [Accessed 30.10.2018] (in Russian).
4. GOST R 51705.1-2001 Sistemy kachestva. Upravlenie kachestvom pishchevykh produktov na osnove printsipov KhASSP. Obshchie trebovaniya // Portal «Kodeks» Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200007424 [Accessed: 18.06.2019] (in Russian).

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ БРИТЬЯ ДЛЯ ПРОБЛЕМНОЙ КОЖИ

Щербаков М.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, доц., кандидат фарм. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** mehanik.2009@mail.ru

Статья посвящена актуальности использования средств для бритья для проблемной коже.

Ключевые слова: *средство для бритья, проблемная кожа, поверхностно-активные вещества, предотвращение раздражения и травм при бритье.*

Бритье – это один из способов удаления волос при помощи бритвы, при этом удаляется только видимая надкожная часть. В настоящее время это является очень распространенной гигиенической процедурой для мужчин. По статистике, в среднем мужчина тратит на бритье около 45 дней своей жизни. Но кожа на лице мягкая, а волосы – жесткие. После каждого бритья кожа мужчины подвергается большому стрессу. При срезании волосков верхний роговой слой кожи удаляется насильственно, а не в результате естественного процесса отторжения. По этой причине кожа становится особенно восприимчивой к воздействию окружающей среды. Разрушение естественной кожной флоры ведет также к различным инфекциям под воздействием микроорганизмов [1].

Для того чтобы не повредить кожу в процессе бритья используются различные средства для бритья: крема, гели, пены, мыла. Их задачи заключаются в следующем [2]:

1. Увлажнение волос на лице для облегчения их срезания.
2. Создание защитного слоя между лезвием и кожей, что в свою очередь уменьшает риск возникновения покраснений, раздражений, а также царапин и порезов.
3. Освежение и смягчение кожи.
4. Визуальный контроль за процессом бритья.

Однако, в современном мире многие мужчины имеют проблемный тип кожи. Проблемная кожа – это кожа с косметическими дефектами, вызванными внешними или внутренними факторами, такими как неправильное питание, плохая экология, недостаток витаминов и микроэлементов, гормональные сбои, вредные привычки. При наличии такого типа кожи бритье заметно усложняется и становится более травмоопасным процессом, который требует еще большей аккуратности и правильного подбора специальных средств для бритья. Такие средства должны обеспечивать качественное бритье без раздражения, ухаживать за кожей лица и восстанавливать ее.

Экспериментальная часть

Целью настоящей работы является разработка состава средства для бритья для проблемной кожи, для этого были сформулированы следующие задачи:

- изучить рынок косметических средств для бритья и выбрать подходящий вид;
- изучить современные компоненты, используемые в их производстве, а также выбрать необходимые компоненты для проблемной кожи;
- определить требования к средству для бритья;
- разработать состав и технологическую схему производства средства для бритья.

На первом этапе исследования были изучены различные виды средств для бритья (см. таблица 1) [3]. Средства для бритья в виде аэрозоля не рассматривались, так как они содержат самовспенивающиеся агенты, которые у большинства мужчин вызывают раздражения кожи.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СРЕДСТВ ДЛЯ БРИТЬЯ

Вид	Общая характеристика	Применение для проблемного типа кожи
Пена для бритья	Представляет собой водный раствор поверхностно-активных веществ который может содержать воду, масла, соли высокомолекулярных жирных кислот, консерванты, красители, отдушки и другие добавки, обеспечивающие их потребительские свойства. На выходе из упаковки получается готовая пена.	Из-за низкого содержания влаги недостаточно подготавливает кожу к бритью, из-за чего высока вероятность повреждения кожи. Слабая структура пены, по сравнению с пеной из мыла или крема.
Гель для бритья	Представляет собой водный раствор поверхностно-активных веществ, который может содержать гелеобразующие компоненты, воду, масла, соли высокомолекулярных жирных кислот, консерванты, красители, отдушки и другие добавки, обеспечивающие их потребительские свойства	Лучшая защита кожи и эффективность бритья, по сравнению с пеной. В основном используется для придания четкой формы бороде, так как является прозрачным. Обеспечивает легкое и гладкое скольжение бритвы.
Крем для бритья	Представляет собой эмульсию солей высокомолекулярных жирных кислот, которая может содержать ПАВ, глицерин, масла, воду, отдушки, консерванты, красители и другие добавки, обеспечивающие их потребительские свойства	Оказывает положительное воздействие, значительно облегчающее бритье и предотвращающие неприятные ощущения распаривают кожу, размягчают щетину, дезинфицируют, успокаивают кожу.

Вид	Общая характеристика	Применение для проблемного типа кожи
Мыло для бритья	Представляет собой смесь солей высокомолекулярных жирных кислот, которая может содержать ПАВ, глицерин, красители, отдушки, консерванты и другие добавки, обеспечивающие их потребительские свойства.	Хорошо подготавливает кожу и обеспечивает качественное бритье, но при использовании мыла процесс бритья займет большое количество времени. Дает самую плотную пену.

В ходе изучения различных видов средств для бритья были проанализированы ингредиенты, входящие в их составы, а также преимущества и недостатки каждого вида. На основании изучения был обоснован выбор средства в виде крема для бритья.

Состав и условия производства средств для бритья должны соответствовать требованиям ГОСТ 31692-2012 «Продукция косметическая для бритья. Общие технические условия» и ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» с изменениями №1 и №2.

Выводы

На основе изучения современного рынка косметических ингредиентов были подобраны основные компоненты средства для бритья для проблемной кожи. Также были определены требования к выбранному средству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Независимый тест средств для бритья. [Электронный источник]. Режим доступа: http://www.ruhim.ru/test/test_brit.htm [Дата обращения – 24.02.2020]

2. Сайт компании «Gillette» [Электронный источник]. Режим доступа: https://gillette.ru/ru-ru/shaving-tips/shaving-science/why-use-shaving-cream [Дата обращения – 24.02.2020]

3. ГОСТ 31692-2012 «Продукция косметическая для бритья. Общие технические условия».

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF SHAVING COSMETICS PRODUCT FOR PROBLEM SKIN

Shcherbakov M.S., 4th year student

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;

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

Based on a research of the modern market of cosmetic ingredients, the main components of shaving cosmetics product for problem skin were selected. Also technical requirements for selected product were defined.

Keywords: *shaving cosmetics product, problem skin, surfactants, prevention of irritation and injury during shaving*

REFERENCES

1. Nezavisimyj sredstv dlya brit'ya. Available at: http://www.ruhim.ru/test/test_brit.htm [Accessed 24 February, 2020] (in Russian)

2. Sait kompanii «Gillette». Available at: https://gillette.ru/ru-ru/shaving-tips/shaving-science/why-use-shaving-cream [Accessed 24 February, 2020] (in Russian)

3. GOST 31692-2012 «Produktsiya kosmeticheskaya dlya brit'ya. Obshchie tekhnicheskie usloviya» (in Russian)

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГАЗООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО БЫСТРОРАСТВОРИМОГО ПРЕПАРАТА ОТ КАШЛЯ

Шерхаджаева Н.Н., аспирант
Руководитель: **Юнусова Х.М.**, докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: d_n_n_96 @mail.ru

В данном сообщении приводятся результаты исследования разработки технологии комбинированной быстрорастворимой лекарственной формы на основе сухого экстракта солодки с термопсисом.Приводятся данные по изучению влияния давления прессования на газообразующие свойства рекомендуемых таблеток.

Ключевые слова: *быстрорастворимый, газообразующие свойства, давление прессования, факторы.*

Кашель – это сложный рефлекторный акт, возникающий как защитная реакция на раздражение слизью, мокротой, химическими веществами и направленный на очищение дыхательных путей. В зависимости от уровня поражения дыхательных путей заболевание протекает с клиникой ринита, фарингита, ларингита, бронхита, пневмонии. Основной целью терапии воспалительных заболеваний респираторного тракта является разжижение мокроты, снижение ее адгезивных свойств и облегчение эвакуации [2,3]

Перспективное направление в лечении кашля представляет использование комбинации в одной лекарственной форме сразу нескольких средств, воздействующих на различные патогенетические механизмы воспаления и кашля. Их сочетание в одном препарате может более эффективно улучшать мукоцилиарный клиренс, одновременно избавляя от различных патологических симптомов и повышая приверженность терапии, что особенно актуально в амбулаторной практике [1,3].

Одной из наиболее важных задач современной фармацевтической технологии является разработка лекарственных форм с надлежащей биодоступностью. Создание лекарственных форм и расширение ассортимента лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний вирусной и воспалительной этиологии, имеет ряд теоретических и социально-экономических предпосылок. В Узбекистане намечено сократить объемы импортируемых потребительских товаров за счет расширения их производства на отечественных предприятиях. Это следует из постановления Президента «О мерах по дальнейшему повышению конкурентоспособности отечественной продукции…» от 29 января 2012 года. При этом особое внимание обращается на интенсификацию новых высокоспецифичных лекарственных средств, превосходящих по терапевтической эффективности зарубежные аналоги. Это достигается различными способами, среди которых можно выделить использование специальных вспомогательных веществ (газообразующих смесей…), повышающих растворимость лекарственных ингредиентов.Этим требованиям на современном этапе отвечает комбинированный рекомендуемый препарат созданный на основе отечественных лекарственных растений – «Быстрорастворимые таблетки корня солодки с экстрактом термопсиса».

Целью данного исследования явилось изучение влияния давления прессования на газообразование в рекомендуемых таблетках содержащих экстракт солодкового корня и термопсиса ланцетного. Так, как важным технологическим процессом в производстве быстрорастворимых шипучих таблеток как и другие процессы остается определение оптимального давления прессования, обеспечивающий необходимые динамические характеристики быстрорастворимых таблеток и газообразование при растворении.

Экспериментальная часть

В работе использовались следующие лекарственные и вспомогательные вещества: сухой экстракт солодки и термопсиса, кислота винная, кислота лимонная (моногидрат, ангидрид), кислота яблочная, кислота янтарная, натрия гидрокарбонат, натрия карбонат, натрий цитрат, поливинилпирролидон, крахмал, метилцеллюлоза, КМЦ, натрий-КМЦ.

Все технологические процессы получения таблеток осуществлялись на лабораторном и технологическом оборудовании. Давление прессования, силу и давление выталкивания таблеток из матриц определяли на лабораторном гидравлическом прессе при относительной влажности воздуха 20% и 60%.

На ручном гидропрессе прессовались быстрорастворимые таблетки диаметром 9мм при различном давлении прессования (50-350МПа).

По результатам полученных данных исследования коэффициент газообразования увеличивается с увеличением давления прессования. При давлении прессования равного на 50 МПа в зависимости от влажности комнаты при 60% влажности коэффициент газообразования ($К_{г)}$ равняется на 0,53 и при 20% на 0,94 и при 180МПа 0,52 и 0,81 соответственно. Также выяснилось снижение коэффициента газообразования при повышении давления прессования более 180 МПа, по-видимому, связано с разрушением защитной оболочки солей на частицах газообразующих компонентов.

Выводы

Таким образом, на основании полученных данных определена зависимость газообразования в рекомендуемых быстрорастворимых таблетках от давления прессования и влажности цеха. Установлено оптимальное давление прессования в диапозоне 100-180 МПа при влажности цеха 20-60%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Занаси А., Ланата Л., Фонтана Г., Саибене Ф., Диспинигаитис П., ДеБласио Ф. Метаанализ опубликованных исследований леводропропизина для лечения кашля у взрослых и детей // Новости медицины и фармации. – 2015.– № 10 (543).

2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII. М., 2011. 956 с.

3.Абдижалилова З.Х., Юнусова Х.М.“Исследование в области создания препаратов на основе лекарственных растений” Интернаука, научный журнал. Москва. – 2019. №11. – С. 18-19.

SUMMARY

FACTORS INFLUENCING THE GAS-FORMING PROPERTIES OF THE NEW COMBINED QUICKLY SOLUBLE DRUG FOR COUGH

Sherkhodzhaeva N.N., graduate student
Tashkent Pharmaceutical Institute,
100015, Tashkent, st.Aybek, 45, Republic of Uzbekistan

This report presents the results of a study on the development of technology for a combined instant drug dosage form based on a dry extract of licorice with thermopsis. Dataarepresentedon the study of the effect of compression pressure on the gas-forming properties of the recommended tablets.

***Keywords*:** *instant, gas-forming properties, pressing pressure, factors.*

REFERENCES

1. Zanasi A., Lanata L., Fontana G., Saibene F., Dispinigaitis P., DeBlacio F. Meta-analysis of published studies of levodropropisin for the treatment of cough in adults and children // News of Medicine and Pharmacy. – 2015. – No. 10 (543).

2. Federal guidelines for the use of medicines (formulary system). Vol. XII. M., 2011.956 s.

3.Abdizhalilova Z.Kh., Yunusova H.M. “Research into the creation of drugs based on medicinal plants” Internauka, scientific journal. Moscow. – 2019. No.11. – FROM. 18-19.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК «АСПИРФОЛ»

Эсанов Ш., студент магистратуры 1 курса
Руководитель: **Юнусова Х.М**., докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, д.45, Республика Узбекистан

E-mail: holida_222@mail.ru

В данном сообщении приводятся результаты исследования влияния давления прессования на качество таблеток «Аспирфол». Изучены распадаемость, отношение высоты к диаметру, прочность на излом и ис-

тираемость таблеток. В результате проведенных исследований установлено значение оптимального давления прессования таблеток рекомендуемого состава.

Ключевые слова: *таблетки, прессование, давление прессования, качество, анализ.*

На сегодняшний день в медицинской практике используется ряд витаминсодержащих препаратов. Среди основных проблем фармации ведущими являются расширение ассортимента лекарственных препаратов и улучшение биофармацевтических свойств существующих. Обеспечение населения высокоэффективными лекарственными средствами является основной целью современной фармацевтической индустрии. Согласно Постановлению Президента РУЗ №ПП 731 от 19.11.2007 г. «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период 2007-2011 года» предусмотрено проведение научных исследований по внедрению в практику новых, конкурентоспособных отечественных препаратов на основе местного сырья [1,2].

Целью настоящего исследования явилось определение условий прессования, а также изучение влияния давления прессования на качество таблеток «Аспирфол», полученных по рекомендуемой технологии.

Экспериментальная часть

Анализ технологических характеристик действующих и вспомогательных веществ проводили на приборах фирмы «Erweka» (Германия) по методу приведенной в ГФ XI. В качестве вспомогательных веществ использовали сахарозу, кукурузный крахмал, КМЦ, лактозу М-80, лактозу М-200, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный, кальция стеарат и т.д.

Изучение формы и размера частиц действующих и вспомогательных веществ проводили с помощью микроскопа МБИ-15 при увеличении в 200, 400 раз, что дает возможность охарактеризовать форму и поверхность частиц, а также средний линейный размер доминирующих фракций. Изучение структурно-механических, технологических свойств субстанции показало, что получение таблетируемых лекарственных форм данных субстанций методом прямого прессования невозможно. Для обеспечения производства необходимой качественной готовой продукции требуется использование вспомогательных веществ и оптимального метода влажного гранулирования.

Поскольку целью разработки технологий таблеток «Аспирфол» является уменьшение его себестоимости и увеличение биологической доступности, в качестве вспомогательных веществ использовали преимущественно местные сырьевые ресурсы, такие как сахароза, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, картофельный крахмал, кальция стеарат. В качестве связующих веществ брали воду очищенную, крахмальный клейстер.

Технология таблеток «Аспирфол» методом влажной грануляции заключается в следующем: измельченные и просеянные через сито (диаметр отверстий – 0,15 мм) рассчитанные количества субстанции и вспомогательных веществ смешивали до однородности, затем увлажняли раствором 2% крахмального клейстера (связующий раствор). Влажную массу сушили при температуре 40-50°С до остаточной влажности 3,5 %. Далее высушенную массу протирали через гранулятор с отверстиями 1 мм, опудривали смесью картофельного крахмала и стеарата кальция, массу таблетировали на таблеточной машине. Полученные таблетки отвечали требованиям ГФ XI. Таблетки по всем прописям прессовались на ручных гидропрессах.

Таблеточную массу прессовали при диапазоне давлений от 50 до 350 МПа.

В следующем этапе эксперимента были изучены такие физико-химические показатели, как распадаемость, отношение высоты к диаметру, прочность на излом и истираемость таблеток. Физико-механические показатели были изучены общепринятыми методами, приведенными в ГФ XI, научной литературе и соответствующей НТД [3].

Полученные данные из приведенних исследований показали прямо пропорциональную зависимость прочностных свойств таблеток от давления прессования. В результате исследования изменения качественных показателей таблеток «Аспирфол» в зависимости от давления прессования отмечено, что с увеличением усилия прессования от 50 МПа до 350 МПа прямо пропорционально. С увеличением давления прессования увеличивается время распадаемости таблеток от 7 до 17 минут.

Прочность на излом в этих условиях увеличивалась от 23 Н до 96 Н, а прочность на истирание возрастала от 97% до 100%. Удельное давление прессования составило 150-200 МПа.

Полученные таблетки изучали по следующим показателям: внешний вид, прочность на излом, время распадаемости, истираемость (рис. 1).

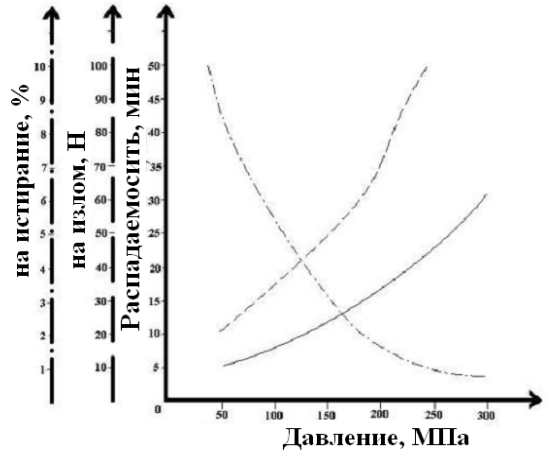


Рис. 1. Показатели качества таблеток в зависимости от давления прессования

Таким образом, на основании проведенных исследований определены оптимальные давления прессования для таблеток «Аспирфол» по рекомен-дуемому составу. Оптимальным давлением прессования является 150-200 МПа. Установлена зависимость качества таблеток от условий прессования.

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов по изучению влияния давления прессования на качество таблеток «Аспирфол» для дальнейших исследований рекомендовано использование давления прессования 150-200 МПа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шукурова Н., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Изучение качественных показателей таблеток «Ибуасктамол» Фармацевтический журнал, Ташкент, 2015, №1. стр. 96-100.

2. Несчисляев В.А., Столбова М.Г., Мокин П.А. Разработка и исследование капсулированной лекарственной формы пробиотика «ИМБИКАПС» Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2.; С. 29-33.

3. Емшанова В., Лащёва О. Ю., Зуев А. П., и др. Основные критерии выбора состава и технологии таблетированной лекарственной формы диклофенака натрия пролонгированного действия. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.- 2005.N2.167-172.

SUMMARY

STUDYING THE INFLUENCE OF PRESSING PRESSURE ON PROPERTY OF "ASPIRFOL" TABLETS

Esanov Sh., 1st year student
Tashkent Pharmaceutical Institute,
100015, Tashkent, st. Aybek, 45, Republic of Uzbekistan

This report presents the results of a study of the effect of compression pressure on the quality of "Aspirfol" tablets. Of the quality indicators studied: – Disintegration, the ratio of height to diameter, fracture strength and abrasion. As a result of the studies, a scientifically substantiated optimal tablet pressing pressure was established according to the recommended composition.

Keywords: *tablets, pressing, pressing pressure, quality, analysis.*

REFERENCES

1. Shukurova N., Yunusova Kh.M., Zufarova Z.Kh.. The study of the quality indicators of the Ibuascamol tablets. Pharmaceutical Journal, Tashkent, 2015, No. 1, pp. 96-100.

2. Neschislyaev V.A., Stolbova M.G., Mokin P.A. Development and research of the encapsulated dosage form of the probiotic "IMBICAPS" // Modern problems of science and education. – 2014. – No. 2.; C. 29-33.

СЕКЦИЯ 8. БИОТЕХНОЛОГИЯ И МИКРОБИОЛОГИЯ

ПУТИ СНИЖЕНИЯ ПОБОЧНОГО ВЛИЯНИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У ЖИВОТНЫХ

Айдакова А.В., асп. 2 года обучения; Ахмедова Д.А., маг. 1 года обучения;
Комарова В.В., студ. 3 курса
Руководитель: **Шаталов Д.О.**, кан. фарм. наук, доц.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«МИРЭА – Российский технологический университет»,
119454, Москва, пр-т Вернадского, д. 78, Российская Федерация

***E-mail*:** ann.reznikova2012@yandex.ru

Рассмотрены проблемы применения антибиотиков в качестве кормовых добавок для крупного рогатого скота. Изучены более безопасные и эффективные аналоги антибиотиков, на основе которых предложен новой ветеринарный препарата пробиотического типа.

Ключевые слова: *крупный рогатый скот, кормовая добавка, антибиотик, пробиотик, микроорганизмы рода Bacillus, хвойно-энергетическая добавка.*

В современном мире актуальна проблема обеспечения населения качественными продуктами животного происхождения. Ввиду того, что неправильное кормление сельскохозяйственных животных приводит к различным заболеваниям, то вследствие этого снижается и качество конечного продукта. Так, одним из решений данной проблемы является обеспечение крупного рогатого скота (КРС) сбалансированным питанием. Однако его поддержание зачастую затруднительно на животноводческих производствах. В связи с этим активно разрабатываются новые кормовые добавки и ветеринарные препараты, способные поддерживать и улучшать здоровье животных, повышать их иммунитет и производительность.

С целью повышения эффективности рациона животных ранее в кормовые добавки часто включали кормовые антибиотики в относительно малых дозах на протяжении длительного периода времени. Применяемые в кормлении животных антибиотики оказывали стимулирующее действие на их рост, продуктивность и позволяли более длительное время обеспечивать сохранность кормов [1]. Однако, как оказалось, их использование привело к возникновению резистентных форм микроорганизмов, а также к их накоплению в сельскохозяйственной продукции, что отрицательно сказывалось на качестве и безопасности продовольственного сырья [2]. По этой причине был введен запрет на применении антибиотиков в качестве кормовых добавок для КРС. В связи с чем идет активный поиск альтернативных компонентов.

Одним из подходящих вариантов замены антибиотиков в качестве подкорма оказались пробиотики на основе живых микроорганизмов, являющихся представителями нормальной микрофлоры животных, которые могут быть использованы в профилактике и лечении заболеваний разных возрастных групп КРС. Известно, что действие пробиотиков направлено не на сокращение популяции кишечной микрофлоры, как в случае с антибиотиками, а на колонизацию желудочно-кишечного тракта конкурентоспособными микроорганизмами, которые, в свою очередь, осуществляют неспецифический контроль над численностью патогенной микрофлоры, вытесняя последнюю из кишечного микробиоценоза или же блокируя присоединение патогенных бактерий. Так же многочисленные исследования показали, что использование пробиотических препаратов экономически выгодно, так как, с одной стороны, их применение снижает заболеваемость и ускоряет рост, с другой, не влияет на качество получаемой продукции [2]. Наиболее перспективными микроорганизмами являются представители рода *Bacillus*, так как они являются спорообразующими аэробами, способными перенести неблагоприятные условия, продуцировать множество ферментов и витаминов, кроме того они технологичны в производстве.

Вдобавок, для увеличения энергетической ценности кормов в рационе животных применяют различные биологически активные вещества – пребиотики, фитобиотики, ферменты и их комплексы. Одним из представителей пребиотиков является хвойно-энергетическая добавка (ХЭД). Она представляет собой

глицериновый экстракт древесной зелени сосны обыкновенной, в состав которых входят биологически активные вещества, такие как хлорофилл, витамины, каротиноиды [3]. Добавление древесной зелени в рацион животных улучшает аппетит, что способствует увеличению параметров роста животного (суточный прирост веса, конверсия корма и т.д.) [4].

На основе вышесказанного планируется разработка нового ветеринарного препарата пробиотического типа, в состав которого входят микроорганизмы рода *Bacillus* и ХЭД. Одним из этапов реализации данного проекта является исследование совместимости компонентов и дальнейшее определение их эффективного соотношения, а также подбор оптимальных условий получения препарата, к которым относятся такие параметры, как состав среды, время и температура культивирования, время перемешивания и температура хранения готового продукта.

Вывод

Таким образом, освещена проблема использования антибиотиков в высокопродуктивном животноводстве, что обуславливает актуальность поиска новых ветеринарных препаратов, обеспечивающего профилактику инфекционных заболеваний, рост и развитие КРС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капитонова Е.А., Гласкович М.А., Кузьменко П.М., Гласкович С.А., Соболев Б.Н. Современное состояние и проблемы применения антибиотиков в сельском хозяйстве. Ученые записки УО ВГАВМ. 2011; 47(2): 284-288.

2. Аникиенко И.В., Ильина О.П., Карелина Л.Н., Силкин И.И. Механизмы действия пробиотических препаратов на организм, перспективы использования в свиноводстве. Вестник ИрГСХА. 2018; 84: 126-135.

3. Прытков Ю.Н., Кистина А.А., Червяков М.Ю. Эффективность применения хвойно-энергетической кормовой добавки в молочном скотоводстве. Аграрный научный журнал. 2015; 10: 17-20.

4. Рыжов В. А., Рыжова Е. С., Короткий В. П., Есипович А. Л., Казанцев О.А., Зенкин А.С. Хвойно-энергетическая кормовая добавка для животноводства. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2014; 26: 431-435.

SUMMARY

WAYS TO REDUCE THE SIDE EFFECTS OF ANTIBIOTIC THERAPY IN ANIMALS

Aydakova A.V., 1st year graduate student;
Ahmedova D.A., 1st year master student; Komarova V.V., 3rd bachelor student
Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education Russian Technological University (MIREA)
78 Vernadskogo Ave., Moscow, 119454, Russian Federation

The problems of using of antibiotics as feed additives for cattle are considered. Safer and more effective analogues of antibiotics have been studied, on the basis of which a new veterinary preparation of the synbiotic type was proposed.

Keywords: *cattle, feed additives, antibiotic, probiotic, microorganisms of the genus Bacillus, coniferous energy additive.*

REFERENCES

1. Kapitonova E.A., Glaskovich M.A., Kuz`menko P.M., Glaskovich S.A., Sobolev B.N. Sovremennoe sostoyanie i problemy primeneniya antibiotikov v sel`skom khozyaistve. Uchenye zapiski UO VGAVM. 2011; 47(2): 284-288. (in Russian).

2. Anikenko I.V., Il`ina O.P., Karelina L.N., Silkin I.I., Mekhanizmy deistviya probioticheskikh preparatov na organism, perspektivy ispol`zovaniya v svinovodstve. Vestnik IrGSKhA. 2018; 84: 126-135. (in Russian).

3. Prytkov Yu.N., Kristina A.A., Chervyakov M.Yu., Effektivnost` primeneniya khvoino-energeticheskoi kormovoi dobavki v molochnom skotovodste. Agrarnyi nauchnyi zhurnal.2015; 10: 17-20. (in Russian).

ИССЛЕДОВАНИЯ ИНТЕРНАЛИЗАЦИИ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

Андреева Е.А., асп. 2 года обучения
Руководители: **Шамова О.В.**[1], д.б.н., доц., **Янкелевич И.А.**[2], к.б.н.
[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины»
[2] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

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

На основании литературных источников подобран метод культивирования клеточной линии карциномы печени человека Hep-G2, позволяющий получить трёхмерные сферические конгломераты клеток (сфероиды), с целью их дальнейшего использования в экспериментах по исследованию интернализации антимикробных пептидов в опухолевые клетки в условиях, более близких к имеющимся при развитии опухолевого роста *in vivo*, чем при изучении взаимодействия веществ с культивируемыми клетками, образующими монослой.

Ключевые слова: *сфероиды, трехмерная клеточная культура, культура клеток, интернализация пептидов, антимикробные пептиды.*

В современном научном мире клеточные модели стали неотъемлемой частью предиктивных доклинических исследований, посвященных изучению активности и цитотоксичности потенциальных лекарственных молекул в отношении опухолевых и нормальных клеток человека и млекопитающих.

Одним из активно развивающихся направлений научных исследований, проводимых на клеточных моделях *in vitro*, является поиск противоопухолевых молекул, способных селективно проникать в малигнизированные клетки, не оказывая при этом цитотоксического действия в отношении нормальных клеток человека. Структура данных соединений может быть использована и как основа для разработки нового метода доставки лекарственных препаратов в клетки-мишени, так и для создания терапевтических агентов таргетной противоопухолевой терапии, что является актуальной задачей биомедицины. На сегодняшний день опубликованы немногочисленные данные о способности проникать в клетки некоторых всесторонне изучаемых антимикробных пептидов системы врожденного иммунитета млекопитающих, а полученные результаты отражают исследования, проведенные на двухмерных клеточных моделях.

Классические двухмерные клеточные культуры (two-dimensional cell culture, 2D) представляют собой культивируемые *in vitro* в виде монослоя клетки млекопитающих. При этом их морфология существенно отличается от таковой в условиях *in vivo* (клетки более плоские и растянутые), как и взаимодействие клеток между собой, а их связь с внеклеточным матриксом и вовсе не рассматривается, хотя подобные взаимодействия играют важную роль во многих клеточных процессах и в реакции клеток на воздействие исследуемыми веществами.

В связи с этим, информация, получаемая в результате доклинического скрининга лекарственных молекул *in vitro* на двумерных клеточных моделях, зачастую необъективна для прогнозирования эффективности и безопасности лекарств-кандидатов. Это, как правило, приводит к тому, что около 67% терапевтических молекул исключаются на поздних стадиях клинических исследований [1].

Новый подход к культивированию клеток в виде трёхмерных сферических конгломератов (сфероидов) позволяет воссоздать более близкие к *in vivo* условия, что в определенной степени даёт возможность преодолеть недостатки монослойных клеточных культур.

На сегодняшний день существует широкий спектр методов получения клеточных сфероидов, среди которых наиболее часто используемыми являются liquid overlay technique, метод подвешенной капли (hanging-drop technique), культивирование на гидрофобных поверхностях (non-adherent method) и/или с использованием матричных гидрогелей (extracellular matrix-based hydrogels) или микрофлюидных картриджей (microfluidic approach) [2].

Было показано, что культивирование на гидрофобных поверхностях клеток карциномы печени человека Hep-G2, являющейся «золотым стандартом» среди клеточных моделей *in vitro* в исследованиях цитотоксической активности потенциальных терапевтических молекул, позволяет получить однородные

сфероиды правильной формы (рис.). Кроме того, данный метод отличает простота использования, воспроизводимость получаемых с его помощью результатов, незначительные экономические и временные затраты, а также отсутствие необходимости в специальном оборудовании, что и послужило причиной выбора данного метода для реализации цели настоящей работы.

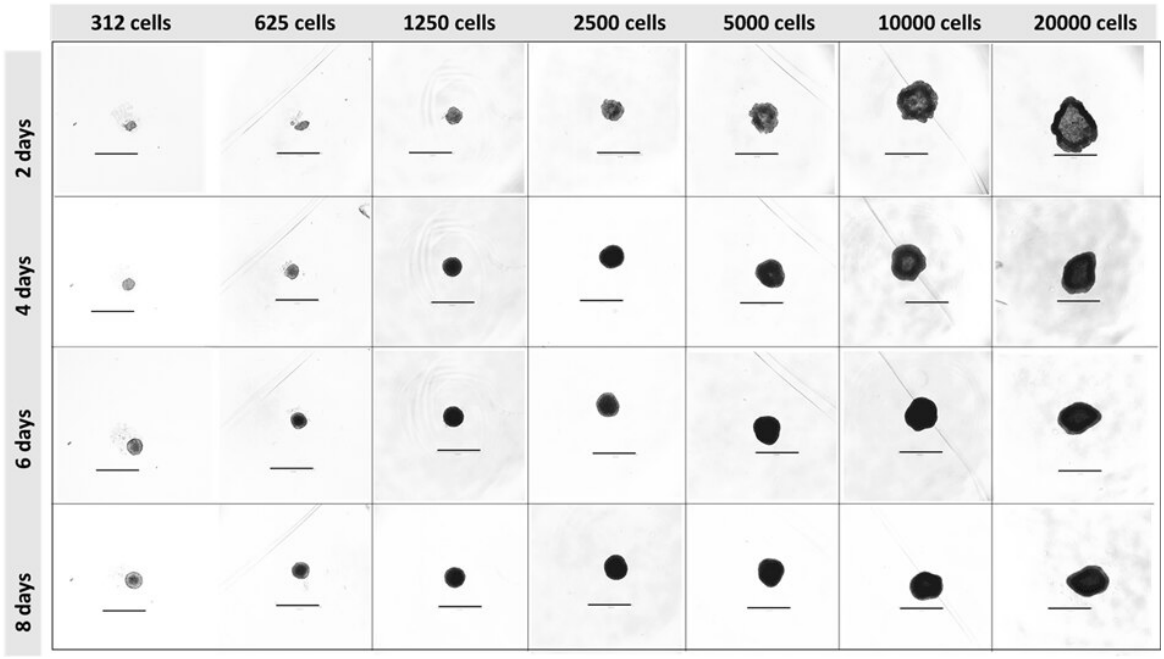


Рис. Морфология сфероидов Hep-G2 [3]

Экспериментальная часть

Целью работы является получение сфероидов клеточной культуры карциномы печени человека Hep-G2 для её дальнейшего использования в экспериментах по исследованию способности к интернализации антимикробных пептидов в опухолевые клетки.

Для решения поставленной цели на первом этапе работы клетки Hep-G2 предварительно культивируются в виде монослоя в среде DMEM с добавлением 10% бычьей эмбриональной сыворотки и антибиотиков пенициллин-стрептомицин, со сменой ростовой среды каждые три дня.

По достижении клеточным монослоем 80% конфлюентности проводится субкультивирование клеток в лунки 96-ти луночного планшета с низко-адгезирующей поверхностью (ultra-low attachment surface, Corning) для инициации процесса формирования трёхмерных клеточных конгломератов.

Выводы

Выбран метод получения трёхмерной клеточной культуры (сфероидов) карциномы печени человека Hep-G2 для её дальнейшего использования в экспериментах по исследованию способности к интернализации антимикробных пептидов в опухолевые клетки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова Э.С., Галагудза М.М. Двухмерные и трехмерные модели культур клеток опухолей *in vitro*: преимущества и недостатки. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17 (3): 188–196.

2. Sant S., Johnston P.A. The production of 3D tumor spheroids for cancer drug discovery. Drug Discovery Today: Technologies, 2017; (23): 27–36. DOI: org/10.1016/j.ddtec.2017.03.002.

3. HepG2 cell line spheroid generation for HT assays: сайт. – URL: www.thermofisher.com/ru/ru/home/references/protocols/cell-culture/3-d-cell-culture-protocol/hepg2-cell-line-spheroid-generation.html (дата обращения: 27.02.2020). – Текст: электронный.

SUMMARY

GENERATION OF A THREE-DIMENSIONAL HEP-G2 CELLS FOR STUDY THE ANTIMICROBIAL PEPTIDES INTERNALIZATION INTO CANCER CELLS

Andreeva E., PhD 2nd year student

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine»

12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Technique for a three-dimensional spherical cells conglomerates (spheroids) generation for human liver carcinoma cell line Hep-G2 has been chosen to further study the antimicrobial peptides internalization into cancer cells under conditions closer to *in vivo* tumor cells growing compared to monolayer cultures.

Keywords: *spheroids, three-dimensional cell culture, cell culture, internalization of peptides, antimicrobial peptides.*

REFERENCES

1. Galimova E.S., Galagudza M.M. Dvukhmernyye i trekhmernyye modeli kul'tur kletok opukholey in vitro: preimushchestva i nedostatki. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2018; 17 (3): 188–196. (in Russian).

2. Sant S., Johnston P.A. The production of 3D tumor spheroids for cancer drug discovery. Drug Discovery Today: Technologies, 2017; (23): 27–36. DOI: org/10.1016/j.ddtec.2017.03.002.

3. HepG2 cell line spheroid generation for HT assays. Thermo Fisher Scientific. Available at: www.thermofisher.com/ru/ru/home/references/protocols/cell-culture/3-d-cell-culture-protocol/hepg2-cell-line-spheroid-generation.html (Accessed 27 February, 2020).

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА α-ДЕФЕНСИНОВ ЧЕЛОВЕКА ИЗ КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ HL-60

Баева Д.С.[1], маг. 2 года обучения, Андреева Е.А.[2], асп. 2 года обучения

Руководитель: **Янкелевич И.А.** к.б.н.

[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»

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

***E-mail*:** darya.baeva@spcpu.ru

Предложена масштабируемая схема выделения и очистки тотальной фракции α-дефенсинов человека (HNP-1, HNP-2 и HNP-3) из культуры клеток промиелоцитарной лейкемии HL-60.

Ключевые слова: *антимикробные пептиды, α-дефенсины человека, human neutrophil peptides, выделение и очистка пептидов.*

α-Дефенсины человека, также известные как human neutrophil peptides (HNPs) – это низкомолекулярные (<3500 Да) антимикробные пептиды полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов, содержащие высоко консервативные участки с тремя внутримолекулярными связями между шестью остатками цистеина и обладающие ярко выраженной антибиотической и иммуномодулирующей активностями [1, 2].

На сегодняшний день известны четыре нейтрофильных катионных α-дефенсина человека – HNP-1, HNP-2, HNP-3 и HNP-4, которые потенциально могут быть использованы в качестве основы для разработки антибиотических агентов нового поколения, а также в качестве нейтрализаторов бактериальных эндотоксинов для предотвращения возможных осложнений тяжелых инфекционных заболеваний, таких как септический шок.

В связи с этим важной задачей является разработка легко масштабируемой в рамках производства методологии получения данных пептидных молекул, для решения которой в настоящее время используют такие подходы, как выделение из донорской крови, химический синтез и рекомбинантные технологии. Выделение из донорской крови имеет ряд существенных недостатков, среди которых сложность наработки достаточного количества биологического материала и опасность контаминации. Химический синтез, в свою очередь, экономически невыгоден и не позволяет добиться правильной нативной конформации, что важно для реализации биологических активностей α-дефенсинов человека. Рекомбинантные технологии, хоть и являются экономически выгодными, обладают схожим с методом химического синтеза недостатком.

Одним из наиболее удачных решений данной задачи, с экономической и технологической точек зрения, является использование клеточных технологий, а именно наработка биомассы клеточных линий, которые являются природными источниками HNPs.

Ранее Lehrer R.I. и др. показали, что культура клеток промиелоцитарной лейкемии HL-60 экспрессирует гены предшественников HNP1-3. Кроме того, исследователями под руководством Ganz T. были предприняты попытки по выделению нейтрофильных α-дефенсинов человека из данной клеточной линии. Однако предложенная ими схема получения очищенных HNPs состоит из трудно масштабируемых для их промышленного производства методов. В связи с этим было решено разработать схему выделения и очистки HNP1-3 из клеточной культуры HL-60 с возможностью её дальнейшего масштабирования.

Экспериментальная часть

Целью данной работы является разработка масштабируемой схемы выделения и очистки α-дефенсинов человека HNP-1, HNP-2 и HNP-3 из клеточной культуры HL-60.

В результате культивирования промиелоцитарной лейкемической клеточной линии человека HL-60 (Биолот, Россия) получено 230 мг биомассы клеток.

Основные этапы предложенной нами схемы выделения и очистки α-дефенсинов человека из наработанной биомассы клеток HL-60 представлены на рис. 1.

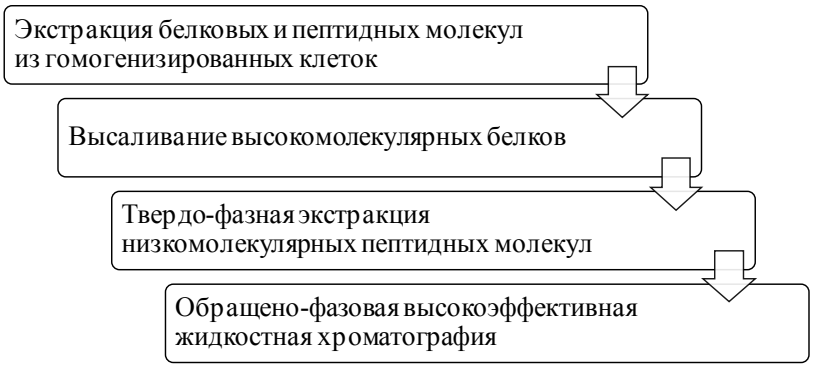


Рис. 1. Общая схема выделения и очистки α-дефенсинов человека HNP1-3 из культуры клеток HL-60

На первом этапе работы была произведена экстракция белковых и пептидных молекул из гомогенизированных клеток HL-60 раствором уксусной кислоты. В результате проведения четырёх последовательных экстракций были получены экстракт «0» (буфер, в котором хранились клетки), экстракт «1», экстракт «2», экстракт «3» и экстракт «4».

Спектр катионных пептидных и белковых молекул в экстрактах оценивали методом нативного электрофореза в кислой буферной системе в присутствии мочевины (Panyim, Chalkley, 1969) (рис. 2). В качестве контроля были использованы дефенсины кроликов.

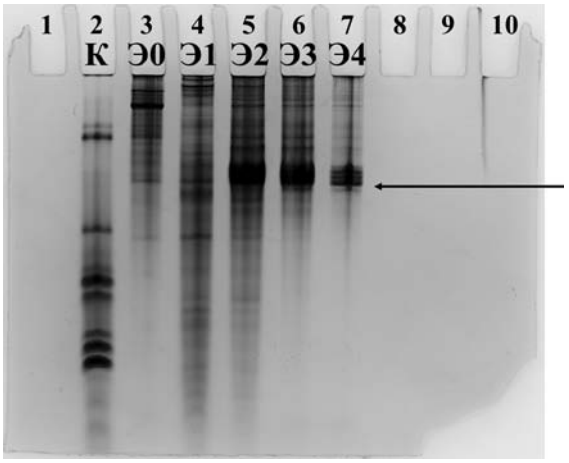


Рис. 2. Электрофореграмма экстрактов «0», «1», «2», «3» и «4» из клеток культуры HL-60, где К – контроль, Э0 – экстракт «0», Э1 – экстракт «1», Э2 – экстракт «2», Э3 – экстракт «3», Э4 – экстракт «4». Стрелочкой указаны предполагаемые белковые полосы, соответствующие дефенсинам HNP1-3

Из электрофореграммы видно, что основная часть α-дефенсинов извлекалась из разрушенных клеток во время 2-ой, 3-ей и 4-ой экстракции (дорожки 5, 6, 7 соответственно), что указывает на необходимость оптимизации параметров гомогенизации клеток. На дорожках также наблюдаются полосы нецелевых белков и пептидов.

ВЫВОДЫ

Предложена масштабируемая схема выделения и очистки α-дефенсинов человека HNP1-3 из клеточной культуры HL-60, состоящая из следующих основных этапов: экстракция, высаливание, твердофазная экстракция и высокоэффективная жидкостная хроматография.

Осуществлена экстракция катионных белковых и пептидных молекул из полученной при культивировании биомассы гомогенизированных клеток HL-60 раствором уксусной кислоты.

Эффективность предложенной схемы получения тотальной фракции HNP1-3 из клеточной культуры HL-60, с точки зрения сохранения антибиотических свойств α-дефенсинов человека, в дальнейшем будет оценена методом диффузии в агар.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang G.. Antimicrobial peptides: discovery, design and novel therapeutic strategies. USA, Boston, MA : CABI, 2017: 288 p.

2. Pazgier M., Wei G., Ericksen B., Lubkowski J., Lehrer R. I. et al. Sometimes it takes two to tango: Contributions of dimerization to functions of human α-defensin HNP1 peptide. Journal of Biological Chemistry.; 2012; Vol. 287; № 12: 8944–8953. DOI: 10.1074/jbc.M111.332205.

SUMMARY

ISOLATION AND PURIFICATION OF HUMAN α-DEFENSINS FROM HL-60 CELL CULTURE

Baeva D.[1], 2nd year MS student, Andreeva E.[2], PhD 2nd year student

[1] **St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University**

[2] **Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine»**

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

The scalable scheme has been proposed for isolation and purification of a total fraction of human α-defensins (HNP-1, HNP-2 and HNP-3) from HL-60 promyelocytic leukemia cell culture.

Keywords: *antimicrobial peptides, human α-defensins, human neutrophil peptides, peptides isolation and purification.*

REFERENCES

1. Wang G.. Antimicrobial peptides: discovery, design and novel therapeutic strategies. USA, Boston, MA : CABI, 2017: 288 p.

2. Pazgier M., Wei G., Ericksen B., Lubkowski J., Lehrer R. I. et al. Sometimes it takes two to tango: Contributions of dimerization to functions of human α-defensin HNP1 peptide. Journal of Biological Chemistry.; 2012; Vol. 287; № 12: 8944–8953. DOI: 10.1074/jbc.M111.332205.

ОПТИМИЗАЦИЯ ВРЕМЕНИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА (MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU) ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АМИЛАЗЫ

Барышев Д.П., студ. 4 курса

Руководитель: **Глазова Н.В.**, канд. хим. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: cool.dusha13@yandex.ru

Амилазы – группа ферментов осуществляющих гидролитическое расщепление крахмала на ди- и моносахариды. Амилазы имеют широкое применение в медицине и промышленности. Чайный гриб является

продуцентом амилаз. В статье описывается эксперимент по определению оптимального времени культивирования для получения амилаз.

Ключевые слова: *чайный гриб, амилаза, время культивирования, культуральная жидкость, активность.*

Чайный гриб представляет собой культуру микроорганизмов, находящихся в симбиотических отношениях дрожжеподобных грибов и бактерий [2]. Объектом исследования является культуральная жидкость чайного гриба. Биосинтез проводили на полусинтетической среде состава: на 1 л воды, 15г глюкозы, 15 г зеленого чая [1]. pH среды доводили до значения 3,5 ледяной уксусной кислотой. Температура культивирования 28 °С.

Метод определения амилазы основан на фотоколориметрическом определении остаточного (непрогидролизованного) крахмала. Общий белок определяли по иетоду Лоури.

Экспериментальная часть

Амилолитическая активность культуральной жидкости зависит от времени культивирования, поэтому целесообразно установить, в какое время активность амилазы достигает наибольшего значения. Для этого в течение семи суток ежедневно измеряли амилолитическую активность культуральной жидкости.

Результаты приведены на рис. 1. в виде зависимости амилолистической активности A = f(τ), где τ – время культивирования, сутки, А – активность амилазы, АЕ/мл. За единицу амилолитической активности (АЕ) принимают такое количество фермента, которое при определенных значениях pH (4,7) и температуре 30 °С за 10 минут катализирует гидролиз 1 г крахмала до декстринов различной молекулярной массы, что составляет 30% крахмала, введенного в реакцию.

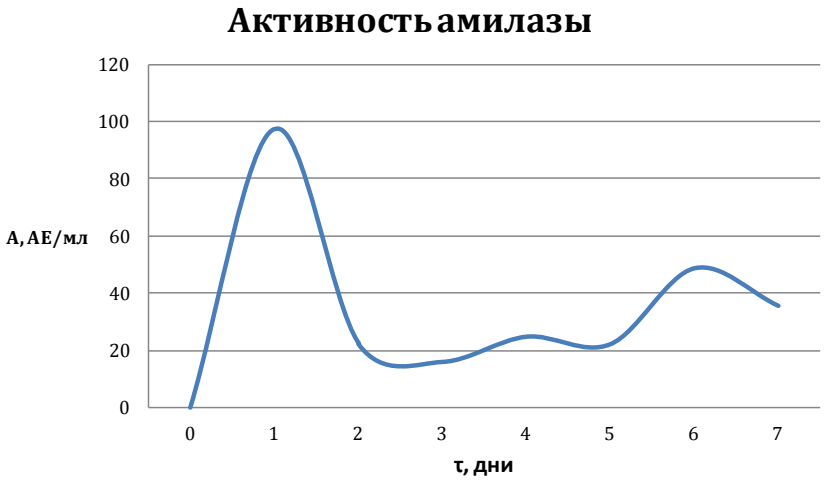


Рис. 1. Зависимость амилолитической активности от времени культивирования

Рис. 2. Зависимость концентрации белка от времени культивирования

Как видно из графика наибольшая активность амилазы наблюдается на второй день. В остальные дни активность существенно ниже по сравнению со вторым. Общая ферментативную активность отражено на графике (рис. 2) содержания белка.

Таким образом, было установлено, что наибольшую активность при культивировании чайного гриба амилазы проявляют на вторые сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лунева Н. М. Белковый состав нативного раствора чайного гриба (Medusomyces Gisevi Lindau) / Лунева Н.М., Серкова А.Н. // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО», Санкт-Петербург, 25–26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – 254 с.

2. Рогожин В.В., Рогожин Ю.В. Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2017; 7 (4): 24-35. DOI: 10.21285/2227-2925-2017-7-4-24-35.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE CULTIVATION TIME OF TEA FUNGUS (MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU) TO OBTAIN AMYLASE

Baryshev D.P. stud. 4 courses
Head: Glazova I.I., Cand. chem. Sciences, associate Professor.
St. Petersburg state University of chemistry and pharmacy,
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, h. 14, Russian Federation

Amylases are a group of enzymes that hydrolyze starch into di- and monosaccharides. Amylases are widely used in medicine and industry. Kombucha is a producer of amylases. The article describes an experiment to determine the optimal cultivation time for producing amylases.

Keywords*: Kombucha, amylase, cultivation time, culture fluid, activity.*

REFERENCES

1. Luneva N.M. The protein composition of the native solution of the tea fungus (Medusomyces Gisevi Lindau) / Luneva N.M., Serkova A.N. // Collection of materials of the VI All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation “YOUNG PHARMACY– POTENTIAL OF THE FUTURE”, St. Petersburg, April 25 – 26, 2016– SPb .: SPHFA, 2016.– 254 p. (in Russian).

2. Rogozhin, V., Rogozhin, Yu. V. proceedings of the universities. Applied chemistry and biotechnology. 2017; 7 (4): 24-35. DOI: 10.21285 / 2227-2925-2017-7-4-24-3 (in Russian).

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Белянкин А.А., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Салимова Е.Л.,** канд.фарм.наук, ст. преп.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** andrej.beljankin@pharminnotech.com

Разрабатывается способ усовершенствования стадии получения производственной культуры с целью получения полирибозилрибитолфосфата (ПРФ), необходимого для производства Hib-вакцины.

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae тип b, полирибозилрибитолфосфат (ПРФ), питательная среда, вакцина, культивирование, пептон*

Инфекции, вызванные капсульными формами микроорганизмов, к которым относится *Haemophilus influenzae* тип b, признаны ведущим источником смертности и заболеваемости у детей раннего возраста [1]. Полисахаридная капсула *Haemophilus influenzae* тип b, состоящая из полирибозилрибитолфосфата (да-

лее – ПРФ), является главным фактором вирулентности этой бактерии и основным антигеном, к которому вырабатываются антитела в организме человека [2]. По данным ВОЗ [3] вакцинация является наиболее эффективным методом борьбы с гемофильной инфекцией.

В национальном календаре профилактических прививок Российской Федерации вакцинация против гемофильной инфекции применяется только для детей из группы риска [4].

Нормативными документами для производства вакцин для профилактики гемофильной инфекции являются рекомендации ВОЗ [5], правила надлежащей производственной практики, а так же фармакопейные статьи [6, 7]. В Государственной фармакопее РФ XIV издания впервые вышла фармакопейная статья, регламентирующая производство и контроль качества вакцины для профилактики гемофильной инфекции [7]. Среди требований, приведенных в этой фармакопейной статье, есть требования к субстанции активного компонента вакцин для профилактики гемофильной инфекции – полирибозилрибитолфосфата (далее – ПРФ), а также к производству, в том числе к составу питательных сред, применяющихся для культивирования микроорганизма-продуцента ПРФ – *Haemophilus influenzae* тип b. Среди таких требований – отсутствие в составе питательных сред любых продуктов животного происхождения [7]. В питательных средах, использующихся для культивирования *Haemophilus influenzae* тип b, содержится множество продуктов животного происхождения [8].

Задачей работы является оптимизация состава питательной среды для культивирования *Haemophilus influenzae* тип b с учётом требований, предъявляющихся Государственной фармакопеей XIV издания. Вместо пептонов из животного сырья возможно использовать большой выбор растительных пептонов.

Экспериментальная часть

Для оценки перспективы замены пептона из животного сырья растительным пептоном, были проведены экспериментальные работы. Культивирование проводили на питательных средах содержащих в своем составе пептоны различного происхождения и дрожжевой экстракт, в стеклянных колбах, на шейкере-инкубаторе при 35 ± 2 °С и 150 об/мин в течение 6 часов. Культивирование проводили в трёх повторностях, контрольной средой выступала питательная среда, содержащая в своем составе пептон из животного сырья и дрожжевой экстракт в регламентируемом соотношении 15:2. Для питательных сред содержащих растительный пептон использовали то же соотношение. Накопление биомассы оценивали по изменению оптической плотности (далее – ОП) питательной среды до и после культивирования. Измерение ОП проводили на спектрофотометре при длине волны 590 нм. Результаты экспериментов приведены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НА ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ, СОДЕРЖАЩИХ РАЗНЫЕ ИСТОЧНИКИ БЕЛКОВОГО АЗОТА

Пептон	ОП до культивирования	ОП после культивирования	Разница ОП
Из животного сырья	0,243±0,032	1,123±0,094	0,880±0,094
Протеозопептон	0,434±0,051	0,434±0,051	0
Гороховый	0,831±0,060	0,831±0,060	0
Пшеничный	0,347±0,052	0,347±0,052	0
Соевый	1,218±0,094	2,081±0,121	0,863±0,121

По результатам экспериментов, приведенным в таблице 2, можно отметить практически одинаковое накопление биомассы *Haemophilus influenzae* тип b в питательных средах содержащих пептон из сои и пептон из животного сырья. В питательных средах, в составе которых были гороховый, пшеничный и протеозопептон, рост *Haemophilus influenzae* тип b отсутствовал.

Также было проведено сравнение среды, содержащей в своем составе пептон животного происхождения, со средой содержащей соевый пептон, с точки зрения синтеза целевого продукта – ПРФ. Культивирование проводили в стеклянных колбах на шейкере-инкубаторе при 35 ± 2 °С и 150 об/мин в течение 6 часов. Культивирование проводили в трёх повторностях ПРФ определяли орциноловым методом [9]. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЯ ПРФ В КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Питательная среда	Содержание ПРФ, мкг/мл
Пептон из животного сырья	55,6±2,21
Пептон из сои	53,2±1,89

Результаты проведенного эксперимента показали незначительное снижение продуктивности *Haemophilus influenzae* в питательной среде содержащей пептон из сои.

Выводы

Результаты проведенных экспериментов продемонстрировали потенциальную возможность замены пептона из животного сырья на пептон из сои с последующей отработкой для получения более достоверных значений и накопления статистических данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеенко М.В., Галицкая М.Г., Намазова Л.С. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения // Педиатрическая фармакология. 2008. №6. С. 6–14.

2. Granoff, D., 1985. Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccines. The Journal of Pediatrics, 107(3): 330-336.

3. Weekly epidemiological record. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper – September 2013 // No. 39, 2013, 88, P. 413–428

4. Приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н с изменениями и дополнениями от 24 апреля 2019 г // Гарант URL: http://base.garant.ru/70647158/ (дата обращения: 16.02.2020).

5. World Health Organization Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines // WHO Technical Report Series. 2000. No. 897. P. 27–60

6. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014.V. 1.

7. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 4. ФС.3.3.1.0055.18 «Вакцина гемофильная тип b конъюгированная, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (дата обращения: 16.02.2020).

8. Artman M., Domenech E., Weiner M. Growth of Haemophilus influenzae in simulated blood cultures supplemented with hemin and NAD // Journal of Clinical Microbiology. 1983. No. 18(2). P. 376–379.

9. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.2.3.0019.15 «Определение сахаров спектрофотометрическим методом». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

WAYS OF PRODUCTION OPTIMISATION OF VACCINES FOR PREVENTION HAEMOPHILUS INFLUEZAE DISEASE

Belyankin A.A., 2nd year graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A method is being developed to improve the production culture stage in order to obtain polyribosylribitolphosphate (PRP), which is necessary for the production of the Hib vaccine

Keywords: *Haemophilus influenzae mun b,* polyribosylribitolphosphate (PRP)*, growth medium, vaccine, cultivation, peptone.*

REFERENCES

1. Fedoseenko M.V., Galickaja M.G., Namazova L.S. Jepoha konjugirovannyh vakcin: mezhdunarodnyj opyt uspeshnogo primenenija // Pediatricheskaja farmakologija. 2008. №6. P. 6–14. (in Russian)

2. Granoff, D., 1985. Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccines. The Journal of Pediatrics, 107(3): 330-336.

3. Weekly epidemiological record. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper – September 2013 // No. 39, 2013, 88, P. 413–428

4. Prilozhenie N 1 k prikazu Ministerstva zdravoohranenija RF ot 21 marta 2014 g. N 125n s izmenenijami i dopolnenijami ot 24 aprelja 2019 // Garant URL: http://base.garant.ru/70647158/ (in Russian)

5. World Health Organization Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines // WHO Technical Report Series. 2000. No. 897. P. 27–60

6. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014.V. 1.

7. Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 4. FS.3.3.1.0055.18 «Vakcina gemofil'naja tip b konjugirovannaja, liofilizat dlja prigotovlenija rastvora dlja vnutrimyshechnogo vvedenija». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (in Russian)

8. Artman M., Domenech E., Weiner M. Growth of Haemophilus influenzae in simulated blood cultures supplemented with hemin and NAD // Journal of Clinical Microbiology. 1983. No. 18(2). P. 376–379.

9. Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.2.3.0019.15 «Opredelenie sakharov spektrofotometricheskim metodom». [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (in Russian)

ФЕРМЕНТАЦИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА (*MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU*) В ПРИСУТСТВИИ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ СОРБЦИОННОЙ ОЧИСТКОЙ

Буланов М.Д., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Глазова Н.В.**, к.х.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

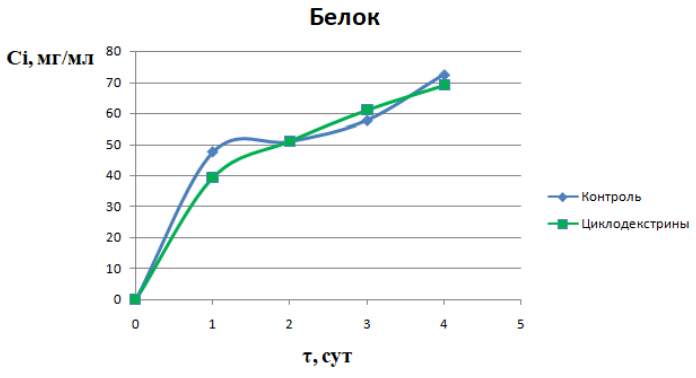
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** maksim.bulanov@spcpu.ru

Амилолитические ферменты 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 амилаз является очень актуальной задачей. Medusomyces Gisevii Lindau имеет потенциал стать одним из промышленных продуцентов пищеварительных ферментов.

Ключевые слова: *чайный гриб, культивирование, нативный раствор, белки, амилаза.*

Из предыдущих исследований известно, что протеазы чайного гриба расщепляют остальные гидролитические ферменты культуральной жидкости – амилазы и липазы. Из литературы известно, что циклодекстрины обладают способностью стабилизировать ферменты [1]. 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 (настой чая с глюкозой, доведённый до с pH 3,5). Результаты представлены на рисунке 1 в виде зависимости Ci= f(τ) Aiп= f(τ), Aia = f(τ), где Aiп – протеолитическая активность, а Aia – амилолитическая активность.



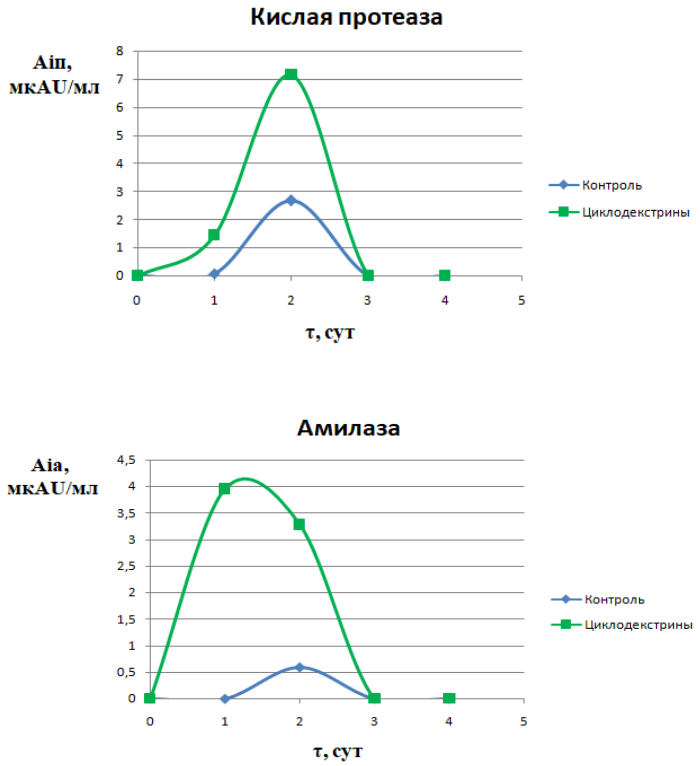


Рис. 1. Зависимость концентрации общего белка, активности кислой протеазы и активности амилазы от времени культивирования в присутствии циклодекстринов

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, были подтверждены данные о том, что циклодекстрины могут стабилизировать ферменты. Это свойство можно использовать для защиты активных амилаз чайного гриба от разлагающего действия протеаз.

Далее проводили подбор условий сорбционной очистки амилаз после ферментации с циклодекстринами. Сорбцию амилаз проводили в динамических условиях с использованием сорбционной колонны диаметром 0,6 см и высотой слоя сорбента 2 см. Взвешивали необходимое количество навески сорбента, рассчитанное с учетом ёмкости сорбента и количества белка в исследуемом образце. Сорбент загружали в лабораторную колонку и уравновешивали ацетатным буферным раствором с pH 3,6.

Сорбцию амилаз из нативного раствора чайного гриба проводили на сорбенте Purolite C-160.

Через колонку пропускали нативный раствор чайного гриба в количестве 7 мл. Скорость пропускания нативного раствора через колонку составляла 3 мл/мин. Собирали 10 фракций по 0,5 мл. В каждой фракции измеряли концентрацию белка и активность амилазы.

По завершении процесса сорбции проводили промывку колонки ацетатным буферным раствором (3-4 свободных объёма колонки).

Десорбцию проводили 1 Н раствором $(NH_4)_2SO_4$ со скоростью 1,5 мл/мин. В процессе десорбции отбирали фракции по 0,5 мл, в которых измеряли концентрацию общего белка и активность амилазы. Десорбцию вели до того момента, пока во фракциях концентрация белка не станет равна нулю.

Результаты исследований представлены на рисунке 2 в виде диаграммы сорбция-промывка-десорбция по белку и по активности. Для исключения влияния концентрации исходного раствора и параметров колонки, графики построили в виде зависимости: Ci/Сисх = f((Vi-Vo)/Vк).

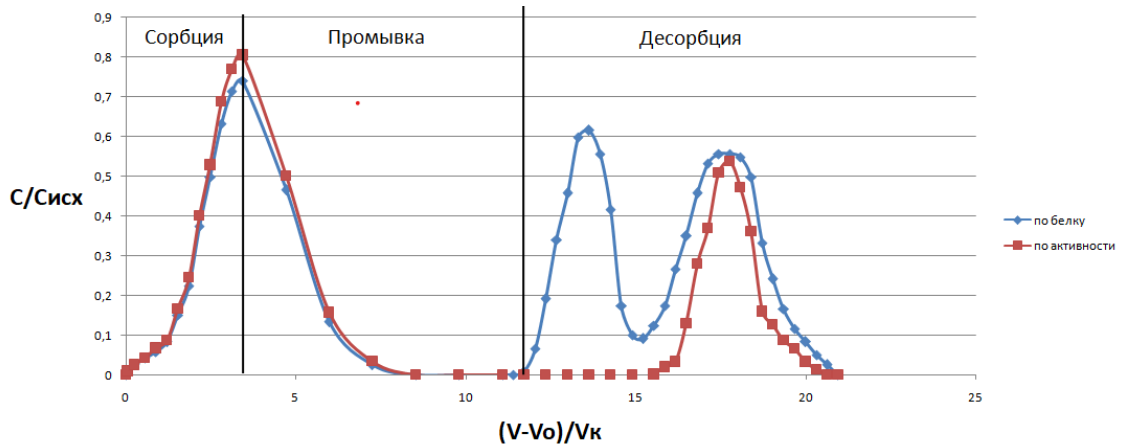


Рис. 2. Выходная кривая сорбция-промывка-десорбция на сорбенте Purolite C-160 по белку и активности

Как видно из рисунка 2, в результате эксперимента на сорбенте Purolite C-160 наблюдается пик по амилолитической активности, совпадающий со вторым пиком по белку. На сорбенте удалось сконцентрировать амилазу с достаточно хорошим выходом на стадии десорбции. Purolite C-160 является оптимальным для сорбционной очистки амилазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даниелян Л.Т. Чайный гриб (Kombucha) и его биологические особенности. М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 176 с.
2. Скоупс, Р. Методы очистки белков: пер. с англ / Р. Скоупс. – М.: Мир, 1985. – 45 с.

SUMMARY

FERMENTATION OF THE KOMDUCHA (MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU) IN THE PRESENCE OF CYCLODEXTRINS AND THE FOLLOWING SORPTION PURIFICATION

Bulanov M.D., 2st year graduate student.
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,
14, Prof. Popova St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

Amylolytic enzymes play a large role in the processes occurring in the stomach and intestines of human. Also, they are widely used in various industries. In this regard, the search for alternative sources of amylases is quite an urgent task. Medusomyces Gisevii Lindau has the potential to become one of the industrial producers of digestive enzymes.

Keywords: *Kombucha, cultivation, native solution, proteins, amylases.*

REFERENCES

1. Danielian L.T. Kombucha (Kombucha) and its biological features. M.: OJSC Publishing house “Medicine”, 2005. – 176 p. (in Russian).
2. Skopes, R. Methods of protein purification: Per. from English / R. Scopes. – M.: Mir, 1985. – 45 p.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПОВЕРХНОСТНЫЕ СТРУКТУРЫ ДРОЖЖЕЙ РОДА *CANDIDA*

Буланова А.С., студ. 2 курса магистратуры
Руководитель: **Ананьева Е.П.**, зав. кафедрой микробиологии, доцент, к.б.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: aja.kavas@pharminnotech.com

Рассмотрен механизм противогрибковой активности двух новых гетероциклических соединений: производное тиадиазола и пиридинсодержащее вещество. Изучено изменение процента поглощения красителя – кристаллического фиолетового дрожжеподобными грибами *Candida albicans* в зависимости от изменения концентрации исследуемых соединений, что может свидетельствовать о механизме действия данных соединений на наружные структуры клеток микроорганизма.

Ключевые слова: *тиадиазол, пиридинсодержащее вещество, Candida albicans, механизм антифунгального действия.*

Появление устойчивых возбудителей микозов является серьёзной проблемой современной медицины. Поэтому изучение этого вопроса представляет собой важную задачу, решение которой внесёт ощутимый вклад в борьбе с грибковыми заболеваниями. [1].

Противогрибковое действие азолов заключается в нарушении синтеза эргостерола, входящего в состав цитоплазматической мембраны (ЦПМ) и поддерживающего её целостность. Основной мишенью азолов являются ферменты CYP51 (стероид-14α-деметилазы), катализирующие деметилирование предшественника эргостерола – ланостерола [2].

Механизм антифунгального действия пиридинсодержащих соединений мало изучен. Однако, имеются данные о том, что противогрибковая активность таких веществ заключается в ингибировании биосинтеза грибкового гликозилфосфатидилинизитола (ГФИ-якоря), который закрепляет белок в клеточной стенке. Таким образом, блокируется сборка клеточной стенки.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили:

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 – 2- (пиридин-2-ил) -2-тиоксоацетамид

В качестве тест-микроорганизма использовали дрожжеподобные грибы *C. albicans* – основной возбудитель кандидозов.

Известно, что гидрофобный краситель – кристаллический фиолетовый плохо проникает через внешние структуры клеток, и, напротив, было обнаружено, что он хорошо поступает в клетки с поврежденными клеточными мембранами. Таким образом, метод измерения проницаемости кристаллическим фиолетовым можно использовать для обнаружения повреждения поверхностных структур клеток и получения информации о механизме действия вещества [3].

Для выполнения опыта, приготовили суспензию клеток концентрацией 10^9 КОЕ/мл. На суспензию воздействовали различными концентрациями исследуемого соединения (250, 62,5, 16, 4, 1, 0,025 мкг/мл) в течение 1 часа. Затем в каждый образец добавили 0,05 мл кристаллического фиолетового концентрацией 0,25 мг/мл и выдерживали 15 минут. Далее провели центрифугирование образцов при 9000 об/мин, 9 минут для отделения клеток. Оптическую плотность надосадочной жидкости образцов измеряли при длине волны 590 нм. В качестве контроля использовали раствор исследуемого вещества определенной концентрации с кристаллическим фиолетовым (CV). Процент содержания красителя в надосадочной жидкости рассчитывали по следующей формуле (1):

$$\% \text{ содержания CV} = (A_{опыт} / A_{Ki}) \cdot 100 \quad (1)$$

где: $A_{опыт}$ – оптическая плотность опытного образца,

A_{Ki} – оптическая плотность соответствующего контроля.

Затем рассчитывали процент поглощения красителя клетками.

На основе полученных результатов был построен следующий график (рис. 1).

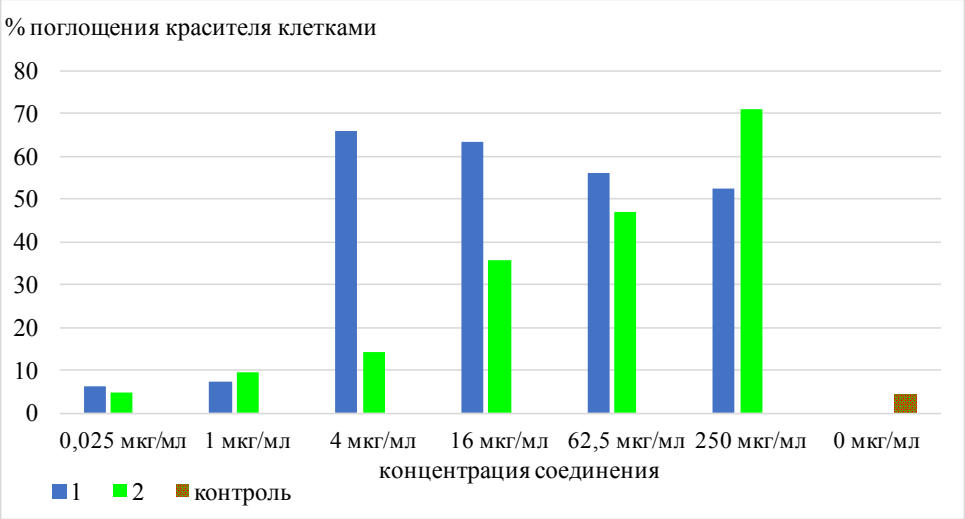


Рис. 1. Влияние концентрации исследуемых соединений на % поглощения красителя клетками

В качестве контроля использовали суспензию клеток тест-культуры, обработанную красителем. Процент поглощения красителя клетками при применении соединения 1 (тиадиазол) достигает максимальных значений при концентрации вещества равной 4 мкг/мл, что превышает процент поглощения контроля в 14 раз. Затем эффективность поглощения снижается. Это можно объяснить тем, что при концентрации 4 мкг/мл происходит существенное повреждение ЦПМ, что позволяет красителю проникать внутрь клеток. Следует отметить, что при этом не наблюдали активную гибель клеток. Однако при повышении концентрации тиадиазола увеличивается количество погибших клеток, и снижается процент поглощения красителя (рис. 1).

В случае соединения 2 (пиридинсодержащее), процент поглощения красителя клетками увеличивается с повышением концентрации вещества, однако, активной гибели клеток не наблюдается. При концентрации 250 мкг/мл процент поглощения становится максимальным и превышает аналогичное значение контроля в 15 раз (рис. 1). Таким образом, можно заключить, что с повышением концентрации увеличивается воздействие на клеточную стенку, позволяющее всё большему количеству красителя проникать внутрь клеток.

Вывод

Исследуемые соединения, отличающиеся по химическому строению, обладают различными механизмами действия на клеточные структуры грибов рода *Candida*, что подтверждается различными зависимостями процесса поглощения красителя клетками при изменении концентрации веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минухин, В. В. Оппортунистические микозы: метод. указания для студентов II-III курсов/ В. В. Минухин, Т. Н. Замазий, Н. И. Коваленко. – Харьков: ХНМУ, 2016. – 56 с.

2. Шкель, Т. В. Молекулярный анализ стерол 14 α деметилаз (CYP51) патогенных грибов, вызывающих нозокомиальные инфекции / Т. В. Шкель [и др.] //Труды БГУ. – 2013. – Т. 8, часть 1. – С. 152-158.

3. Halder, S., Yadav, K.K., Sarkar, R. et al. Alteration of Zeta potential and membrane permeability in bacteria: a study with cationic agents // SpringerPlus 4, 672 (2015).

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ACTION OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON SURFACE STRUCTURES OF THE YEASTS OF THE GENUS CANDIDA

Bulanova A.S., 2-year graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The mechanism of antifungal activity of two new heterocyclic compounds is considered: a derivative of thiadiazole and a pyridine-containing substance. The change in the percentage of absorption of the crystalline

violet by *Candida albicans* was studied depending on the change in the concentration of the studied compounds, which may indicate the mechanism of action of these compounds on the external structures of microorganism cells.

Keywords: *thiadiazole, pyridine-containing substance, Candida albicans, antifungal mechanism of action.*

REFERENCES

1. Minukhin, VV Opportunistic mycoses: a method. instructions for students of II-III courses / V.V. Minukhin, T.N. Zamaziy, N.I. Kovalenko. – Kharkov: KhNMU, 2016.- 56 p. (in Russian).

2. Shkel, T. V. Molecular analysis of sterol 14 α demethylases (CYP51) of pathogenic fungi causing nosocomial infections / T. V. Shkel [et al.] // Proceedings of BSU. – 2013. – T. 8, part 1. – S. 152 – 158. (in Russian).

3. Halder, S., Yadav, K.K., Sarkar, R. et al. Alteration of Zeta potential and membrane permeability in bacteria: a study with cationic agents // SpringerPlus 4, 672 (2015).

ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ СВОЙСТВ И АКТИВНОСТИ НУКЛЕАЗ DFCAS9 И DSCAS9 В КЛЕТКАХ ЭУКАРИОТ

Власова Е.В., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Мадера Д.А.**, кан. биол. наук, ст. преподаватель.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: elena.vlasova@spcpu.ru

Получены конструкции DfCas9 и DsCas9, проведено сравнительное исследование эффективности и специфичности для нуклеаз DfCas9 и DsCas9 в сравнении с SpCas9 с помощью метода T7 endonuclease.

Ключевые слова: *редактирование генома, T7* endonuclease, CRISPR/Cas9, геномные нуклеазы.

Редактирование генома – одно из направлений генной инженерии, направленное на исправление мутаций в молекулах ДНК, в результате которых возникают те или иные наследственные заболевания.

На сегодняшний день, одной из наиболее перспективных платформ для редактирования генома является система CRISPR/Cas9 (clusters of regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR associated protein 9). Эта система имеет ряд достоинств, таких, как высокая активность нуклеазы, относительно низкая токсичность.

Наиболее широко используемой Cas9 является нуклеаза, выделенная из генома *Streptococcus pyogenes* (SpCas9). Она уже не раз показывала свою эффективность и достаточно часто встречается в работах, связанных с редактированием генома.

Размер SpCas9 составляет более 4000 пар нуклеотидов или 1368 аминокислот. Поэтому возможность доставки гена данной нуклеазы с помощью аденоассоциированных вирусов (AAV) ограничена. Также данная нуклеаза имеет недостаточную для терапевтического применения точность. Из-за этих недостатков ведётся поиск новых нуклеаз, которые имеют меньший размер и являются более точными и эффективными. Так, в научной литературе описана нуклеаза *Staphylococcus aureus* (SaCas9), ген которой короче SpCas9 примерно на 1000 пар нуклеотидов. Помимо SaCas9 в ряде работ встречаются нуклеазы: FnCas9 (*Francisella novicida*), NmeCas9 (*Neisseria meningitidis*), CjCas9 (*Campylobacter jejuni*) и т.д. [1, 2]. Они имеют меньший размер и обладают высокой специфичностью, но многие из них запатентованы. Поэтому мы использовали в наших исследованиях недавно описанные совместно со Сколковским институтом науки и техники, нуклеазы DfCas9 (*Defluviimonas* sp.) и DsCas9 (*Demequina sediminicola*).

Экспериментальная часть

Плазмиды для экспрессии изучаемых нуклеаз и необходимых гидовых РНК были заклонированы и подготовлены для транзиентной трансфекции в модельные клетки HEK293.

Для этого плазмиды пастеризовали при +80°С в течение 20 минут. А за день до постановки трансфекции высеяли клетки на 6-ти луночный планшет, по 400 тыс. клеток на лунку. Через 5 часов мы наблюдали прикрепление клеток ко дну лунок и формирование характерной морфологии для данной клеточной линии.

На следующий день провели трансфекцию липофектамином 3000, по протоколу производителя. Через 72 часа после транфекции мы производили оценку уровня экспрессии GFP на проточном цитофлюориметре.

После трансфекции с помощью количественной ПЦР и Western Blot произвели оценку их экспрессии в клетках млекопитающих. Было показано, что и DfCas9, и DsCas9 экспрессируются в модельных клетках HEK293.

Образцы клеток центрифугировали при 1000 rpm в течение 10 минут. Слили супернатант и поместили образцы на -80°C – для последующего выделения геномной ДНК с помощью коммерческого набора DNeasy Blood & Tissue Kits (250).

Мы предположили, что нуклеазы DfCas9 и DsCas9 буду вносить двухцепочечный разрыв в молекулу ДНК. Сайты, где будут эти разрывы мы выбирали заранее, поэтому с полученной геномной ДНК мы проводили амплификацию с использованием праймеров, подобранных специально на выбранные локусы.

С полученными фрагментами после амплификации проводили реакцию ренатурации, согласно протоколу производителя для T7 Endonuclease I (T7EI) в двух повторах (один повтор выступает в роли контроля). Общее количество ДНК, используемой для проведения одной реакции, составляет 500 нг.

После ренатурации мы добавили T7EI в наши образцы, а в контроли добавили воду. Далее поставили образцы на +37°C на 30 минут, после чего ингибировали реакцию с помощью 0,25 М ЭДТА. Внесли наши образцы в 2,0% агарозный гель и провели элеткрофорез при 100В в течение 1 часа.

Помимо повтора, в который добавляется вода вместо T7EI, мы также использовали следующие контроли:

• Синтетический контроль (состоит из ПЦР-фрагментов, полученных с двух плазмид отличающихся друг от друга 20 парами нуклеотидов) – для контроля работы T7EI;

• SpCas9 – для сравнения активности этой контрольной нуклеазы с нуклеазами DfCas9 и DsCas9;

• Фрагменты из клеток HEK293 тех же локусов, но не обработанные нуклеазами – для контроля амплификации и неспецифической активности T7EI.

Результаты отработки метода детекции модификаций ДНК нуклеазами: у синтетического контроля и SpCas9 после обработки эндонуклеазой T7EI наблюдаются дополнительные бэнды, размеры которых соответствуют предусмотренному дизайну эксперимента. При этом в контролях дополнительных бэндов нет. Из этих данных можно заключить, что метод детекции работоспособен, и SpCas9 проявляет свою активность в клетках HEK293.

В случае DsCas9 мы не наблюдаем дополнительных бэндов, что говорит об отсутствии активности данной нуклеазы в клетках эукариот на выбранных последовательностях. У нуклеазы DfCas9 наблюдается дополнительный бэнд выше фонового уровня.

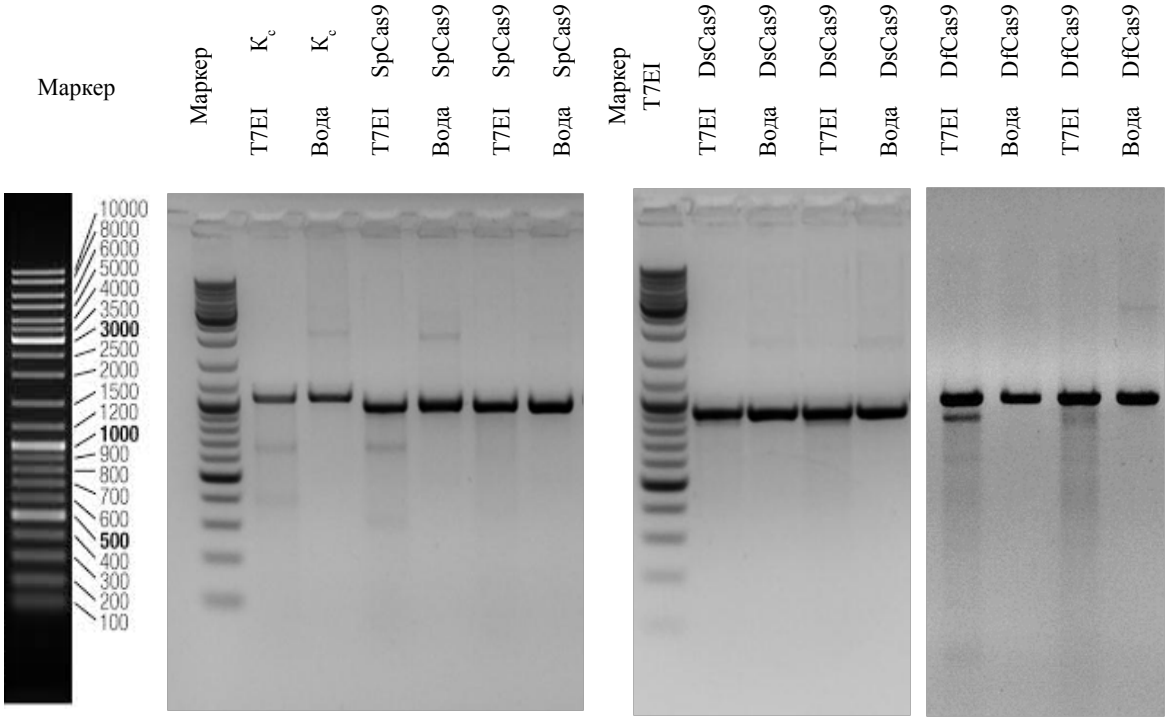


Рис. 2. Сравнение нуклеазы DfCas9 и DsCas9 в сравнении контролем SpCas9 и синтетическим контролем

Количественная оценка активности была проведена при помощи программного обеспечения ImageJ, посредством которого были определены значения интенсивности окраски бендов выделенных областей интереса на изображениях. В область интереса включаются мажорный бенд, соответствующий изначальному размеру фрагмента, и специфичный бенд, образованный в результате специфичного действия Т7 эндонуклеазы.

Расчет относительного количества генных модификаций производили по формуле:

% gene modification = 100 x (1 – (1- fraction cleaved)$^{1/2}$)

Разрезанная фракция (fraction cleaved) определена по формуле:

fraction cleaved = molar ratio 2 /(molar ratio 1 + molar ratio 2)

molar ratio 1 = Intensity1/ size1 – молярное соотношение, рассчитанное для мажорного бенда.

molar ratio 2 = Intensity2/ size2 – молярное соотношение, рассчитанное для специфичного бенда. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА ОТНОСИТЕЛЬНОГО КОЛИЧЕСТВА ГЕННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ДЛЯ НУКЛЕАЗЫ SPCAS9

Исследуемый образец	molar ratio 1	molar ratio 2	fraction cleaved	% gene modification, %
SpCas9	6,50	3,02	0,31	52,39
DfCas9	9,37	0,46	0,05	9,18

Вывод(ы)

Мы показали невысокую, но детектируемую активность нуклеазы DfCas9 в клетках HEK293 и продемонстрировали ожидаемую работу метода детекции активности нуклеаз на всех использованных контролях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hakim Manghwar, Keith Lindsey, Xianlong Zhang, Shuangxia Jin. CRISPR/Cas System: Recent Advances and Future Prospects for Genome Editing. *Trends Biotech.* 2019; 24: 1102-1125.

2. Ran, F., Cong, L., Yan, W. et al. In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9. *Nature*, 2015; 520: 186-191.

SUMMARY

CHARACTERIZATION OF PROPERTIES AND ACTIVITY DFCAS9 AND DSCAS9 NUCLEASES IN EUKARYOTES CELLS

Vlasova E.V., M.S. 2 years

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

The DfCas9 and DsCas9 constructs were obtained, and the effectiveness and specificity of the DfCas9 and DsCas9 nucleases compared to the SpCas9 were compared using the T7 endonuclease method.

Keywords: *genome editing, endonuclease T7, CRISPR/Cas9, genomic nucleases.*

REFERENCES

1. Hakim Manghwar, Keith Lindsey, Xianlong Zhang, Shuangxia Jin. CRISPR/Cas System: Recent Advances and Future Prospects for Genome Editing. *Trends Biotech.* 2019; 24: 1102-1125.

2. Ran, F., Cong, L., Yan, W. et al. In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9. *Nature*, 2015; 520: 186-191.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИНА ИЗ PSEUDOMONAS PUTIDA

Галина З.Р., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Котова Н.В.**, к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: zulfiagalina@mail.ru

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, ЛАЛ-тест.*

Для выпуска стерильных лекарственных препаратов (ЛП) для парентерального введения в биофармацевтической промышленности необходимо проводить контроль на стерильность и на наличие пирогенов. Также источники пирогенов, такие как вода для инъекций, фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества и т.д., должны проходить контроль на наличие пирогенов. Пирогенную реакцию способны вызывать вещества различной 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 (ЛС) практическое значение имеют бактериальные эндотоксины, которые являются основными структурными компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Эндотоксины, или липополисахариды (ЛПС), устойчивы к физическим и химическим воздействиям, так как по своему физиологическому назначению обеспечивают высокую стабильность бактерий во внешней среде и в условиях организма [1].

В настоящее время наиболее прогрессивным способом контроля качества ЛС является ЛАЛ-тест для определения пирогенности лекарственных препаратов [2]. Лизат клеток амёбоцитов морских животных (мечехвоста Limulus polyphemus) используют в качестве специального реактива, для проведения анализа по методу ЛАЛ-теста. Основа метода заключается в том, что лизат амебоцитов специфически взаимодействует с эндотоксинами грамотрицательных бактерий. В результате реакции эндотоксина и лизата происходит помутнение прозрачной реакционной смеси или гелеобразование, который служит индикатором присутствия эндотоксина.

Перспективным и достоверным способом проверки потенциальной пирогенности ЛС сегодня считается ЛАЛ-тест. Достоинством теста является высокая чувствительность, воспроизводимость, простота выполнения, надежность, возможность получения количественного ответа. ЛАЛ-тест позволяет анализировать в короткий срок большое число образцов, кроме того, 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 ученый наблюдал внутрисосудистое свертывание – коагуляцию – крови у мечехвостов в ответ на введение им взвеси грамотрицательных морских бактерий, что приводило к реакции гелеобразования. К началу 70-х годов были отработаны методы получения лизата амебоцитов и способы проведения теста для обнаружения эндотоксина [3].

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. Проводится первый учебный семинар по ЛАЛ-тесту.

1978 – Бюро по медицинским приборам FDA разрешает применять ЛАЛ-тест в качестве замены пирогенного теста на кроликах.

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 Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ). По возвращению сотрудники кафедры начали работу по разработке отечественной методики.

1992 – По результатам совместных работ Фармакопейным комитетом МЗ РФ было проведено рабочее совещание по вопросу введения в показатель «Пирогенность» в НТД определения бактериальных эндотоксинов с помощью ЛАЛ-теста.

1997 – Государственный Фармакопейный комитет утвердил Временную Фармакопейную Статью (ВФС 42-2960-97) «Определение содержания бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест)», который являлся первым отечественным документом, регламентирующим правила проведения анализа. Срок действия ВФС был ограничен тремя годами, но за это время она полностью себя оправдала.

2000 – Разработана 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, в результате чего в 2007 году утверждена Фармакопейным комитетом новая версия ОФС 42-0062-07.

В 2015 году взамен ОФС 42-0062-07 (ГФ XII, ч.1) была введена ОФС.1.2.4.0006.15 «Бактериальные эндотоксины», в котором описываются методы определения бактериальных эндотоксинов в ЛП, предназначенных для парентерального применения и фармацевтических субстанциях, используемых для их изготовления.

В России реактивы для определения бактериальных эндотоксинов in vitro 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 три типа стандартов эндотоксина:

1. Эталонный стандарт эндотоксина (ЭСЭ, RSE, Referense Standart Endotoxin). Это 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. На текущее время 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 [4].

Исходя из вышеизложенного применение новых видов грамотрицательных бактерий, а также применение новых методов выделения и очистки является актуальным.

Собственного российского стандарта эндотоксина на настоящее время не существует, 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. Государственная фармакопея XIV издания. – Том I. – 2018.

3. «ЛАЛ-центр» / Периодический бюллетень «ЛАЛ-тест». 1(20). –2008 г.

4. Кадолина И. Б. Разработка методов выделения и очистки бактериальных эндотоксинов: дис. канд. биол. наук: 03.00.07 – СПб, 1995. – 115 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR OBTAINING DIAGNOSTIC ENDOTOXIN FROM PSEUDOMONAS PUTIDA

Galina Z.R., 1st year of master
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The application of the method for determining the pyrogenicity of drugs using the LAL – test is considered. Have been studied the approaches to the application of endotoxin standards during the LAL – test.

Keywords: *endotoxins, an endotoxin reference standard, LAL-test.*

REFERENCES

1. Galynkin, V.A., Farmacevticheskaja mikrobiologija / V.A. Galynkin, V.I. Kocherovec, A.Je. Gabidova; pod red. prof. V.A. Galynkina, V.I. Kocherovec. – M.: Arnebija, 2015 – 240 s. (in Russian).
2. Gosudarstvennaja farmakopeja XIV izd. – Tom I. – 2018 g. (in Russian).
3. «LAL-centr» / Periodicheskij bjulleten' «LAL-test». 1(20). –2008 g. (in Russian).
4. Kadolina I. B. Razrabotka metodov vydelenija i ochistki bakterial'nyh jendotoksinov: dis. kand. biol. nauk: 03.00.07 – SPb, 1995. –115 s. (in Russian).

ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Готовщиц Д.Р., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Гершович П.М.**, доцент, канд. биолог. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: daniagot@yandex.ru

В данной работе рассматриваются подходы по оптимизации и получению антител с требуемыми физико-химическими характеристиками, а также основные сложности, с которыми приходится иметь дело при разработке методами *in vivo* и *in vitro*. Также описаны современные вычислительные методы (in silico), использующиеся как инструмент в дополнение к классическим методам дизайна антител.

Ключевые слова: *иммуноглобулины, моноклональные антитела, оптимизация структуры, вычислительные методы, свойства специфичности и аффинности*.

С каждым годом все чаще антитела становятся объектом исследований при разработке новых лекарственных препаратов или иммунобиологических методик. В настоящее время существуют различные способы поиска и оптимизации антител: к экспериментальным подходам in vitro относятся фаговые и дрожжевые дисплеи, библиотеки антител и созревание аффинности при помощи мутагенной ПЦР; к in vivo методам относятся гуманизация природных антител и иммунизация животных с последующим скринингом; in silico подходы представляют собой различного вида вычислительные методы по поиску, подбору и оптимизации антител к целевому антигену.

In vivo и *in vitro* методы показали себя эффективными в разработке новых антител [1], однако занимают достаточно много времени и требуют крупных вложений средств, в некоторых случаях даже не удается получить антитело с желаемыми характеристиками – дисплейные методы базируются на больших библиотеках и отображают лишь фрагменты антител, а методы иммунизации зачастую позволяют обнаружить антитела с изменчивой и труднопредсказуемой растворимостью и вязкостью [2]. Другим существенным барьером является неконтролируемость аффинности и специфичности, ввиду ограниченного репертуара библиотек, низкой аффинности получаемых при иммунизации антител, а также случайности результата мутагенной ПЦР. При разработке терапевтических антител часто возникает проблема агрегирования молекул иммуноглобулинов в растворах [3], что препятствует введению препарата подкожным путем и может вызывать иммунный ответ на образовавшиеся агрегаты молекул. Также существенную проблему составляет конструирование антитела с оптимальными для лекарства типом и уровнем эффекторного действия [2]. Последовательная оптимизация каждого из параметров антитела практически невозможна, так как изменение в одном аспекте может повлиять на другие характеристики, ухудшив их.

Оптимизация структуры антитела может быть направлена на внесение изменений в Fab-фрагмент, Fc-фрагмент или структуру антитела в целом. Последовательность аминокислот ключевым образом определят физико-химические свойства иммуноглобулинов. Коллоидная и конформационная стабильность являются важными свойствами антител – терапевтические мАТ должны иметь хорошую растворимость для использования их в высоких концентрациях и стабильность для длительного хранения. Это требует оптимизации аминокислотных остатков, как взаимодействующих со средой растворителя, для обеспечения растворимости, так и экранированных растворителем, для конформационной стабильности.

Структура Fc-фрагмента определяет фармакокинетические характеристики, эффекторные функции и взаимодействие иммуноглобулина с другими молекулами организма. В случае препарата с трастузумабом выяснилось, что антитело неэффективно в отношении пациентов с определённой мутацией в FcγRIIIa рецепторе, но внесение корректировок в Fc-фрагмент позволило увеличить его эффекторные свойства [1]. При разработке ниволумаба антителу придали свойство низкой эффекторности, так как мишень для препарата (PD-1) экспрессируется здоровыми клетками организма. Иммуноглобулин связывается с PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов, не позволяя лиганду PD-L1 опухолевых клеток снижать активность иммунных клеток [1].

Fab-фрагмент, включающий в себя антиген-связывающий участок молекулы антитела, отвечает за характеристику аффинности и специфичности, которые могут изменяться при его оптимизации, в частности CDR (Complementarity-determining region) участков [4]. Дизайн эпитопной специфичности сыграл ключевую роль в разработке нового препарата против рака молочной железы. Трастузумаб, препарат первой линии терапии, узнает рецептор HER2, экспрессия которого повышена при данной патологии, и основным недостатком лечения является высокая вероятность развития резистентности [5]. С созданием пертузумаба, узнающего иной эпитоп HER2 и блокирующего активацию рецептора [6], удалось избежать резистентности.

Методы компьютерного моделирования, разработанные специально для антител, могут быть использованы в дополнение к современным экспериментальным методам для решения описанных выше препятствий при дизайне антител, экономии ресурса времени, денежных средств, а также появления новых возможностей в проектировании и улучшении характеристик антител. In silico методы позволят оптимизировать сразу несколько свойств молекулы путем моделирования структуры антител, прогнозирования образования антитело-антигенного комплекса, оценки стабильности и аллостерических эффектов, предсказании свойств аффинности и стабильности, в процессе гуманизации антитела и при формировании фаговых и дрожжевых библиотек. Были разработаны программы специально для вычислительного проектирования антител: OptCDR, OptMAVEn и AbDesign; позволяющие отбирать и объединять элементы структур различных антител в базе для сборки соответствующего заданному эпитопу активного центра белка [7]. Появилось биоинформационное программное обеспечение RosettaAntibodyDesign (RAbD) по конструированию антитела к конкретной мишени с опорой на постоянно обновляющуюся всемирную базу данных Rosetta Software Suite [7]. Также разрабатываются вычислительные методы, направленные на улучшение общих свойств растворимости и стабильности молекулы – технология SAP (spatial aggregation propensity) позволяет вычислить в пространственной модели антитела участки склонные к агрегированию и скорректировать их аминокислотный состав [3].

Вывод

Будущее разработки антител заключается в совершенствовании и оценке методов прогнозирования свойств антител, позволяющих оптимизировать сразу несколько параметров молекулы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Almagro J. Progress and Challenges in the Design and Clinical Development of Antibodies for Cancer Therapy / J. Almagro, T. Daniels-Wells, S. Perez-Tapia, M. Penichet // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P.1 – 19.

2. Kathryn E. Advances in Antibody Design / E. Kathryn, T. Tessier, P. Tessier // Annu. Rev. Biomed. Eng. – 2015. – Vol. 17. – P.8.1 – 8.26.

3. Voronov V. Predictive tools for stabilization of therapeutic proteins / V. Voronov et al. // mAbs – 2015. – Vol. 1(6). – P.580 – 582.

4. Roitt's Essential Immunology / P. J. Delves, S. J. Martin, D. R. Burton, I. M. Roitt // Wiley Blackwell. – 2017. – P. 577.

5. Rockberg J. Discovery of epitopes for targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) with antibodies / J. Rockberg, J. Schwenk, M. Uhlen // Molecular Oncology. – 2009. – Vol. 3(3). – P. 238 – 247.

6. Fu W. Insights into HER2 signaling from step-by-step optimization of anti-HER2 antibodies / W. Fu et al. // mAbs. – 2014. – Vol. 6(4). – P. 978 – 990.

7. Pantazes R. OptCDR: a general computational method for the design of antibody complementarity determining regions for targeted epitope binding / R. Pantazes, C. Maranas // Protein Eng. Des. Sel. – 2010. – Vol. 23. – P. 849 – 858.

SUMMERY

OPTIMIZATION OF MONOCLONAL ANTIBODY STRUCTURE IN ORDER TO IMPROVE ITS PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTICS

Gotovschits D.R., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The ways of discovery and optimization, main challenges faced and in silico approaches within antibody structure design have been described.

Keywords: *immunoglobulins, monoclonal antibodies, structure optimization, computational methods, the properties of specificity and affinity.*

REFERENCES

1. Almagro J. Progress and Challenges in the Design and Clinical Development of Antibodies for Cancer Therapy / J. Almagro, T. Daniels-Wells, S. Perez-Tapia, M. Penichet // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P.1 – 19.

2. Kathryn E. Advances in Antibody Design / E. Kathryn, T. Tessier, P. Tessier // Annu. Rev. Biomed. Eng. – 2015. – Vol. 17. – P.8.1 – 8.26.

3. Voronov V. Predictive tools for stabilization of therapeutic proteins / V. Voronov et al. // mAbs – 2015. – Vol. 1(6). – P.580 – 582.

4. Roitt's Essential Immunology / P. J. Delves, S. J. Martin, D. R. Burton, I. M. Roitt // Wiley Blackwell. – 2017. – P. 577.

5. Rockberg J. Discovery of epitopes for targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) with antibodies / J. Rockberg, J. Schwenk, M. Uhlen // Molecular Oncology. – 2009. – Vol. 3(3). – P. 238 – 247.

6. Fu W. Insights into HER2 signaling from step-by-step optimization of anti-HER2 antibodies / W. Fu et al. // mAbs. – 2014. – Vol. 6(4). – P. 978 – 990.

7. Pantazes R. OptCDR: a general computational method for the design of antibody complementarity determining regions for targeted epitope binding / R. Pantazes, C. Maranas // Protein Eng. Des. Sel. – 2010. – Vol. 23. – P. 849 – 858.

ВЫДЕЛЕНИЕ ИМБРИЦИНА ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ STREPTOMYCES IMBRICATUS

Гусев А.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Котова Н.В.**, канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: gusev.aleksandr@pharminnotech.com

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.*

Основной задачей агропромышленного комплекса РФ является обеспечение населения 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, антибиотики немедицинского назначения. Одним из таких препаратов является макролидный неполиеновый противогрибковый антибиотик имбрицин, являющийся объектом исследования данной работы.

По данным элементного анализа [2], имбрицин, вероятно, имеет эмпирическую формулу C57H103N3O20 и является антибиотиком необычной структуры, так как содержит в своей молекуле гаунидиновую кислоту.

В работах Сухаревич [2] и Медведевой с сотрудниками [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.

Кроме того, установлено [3], что имбрицин является эффективым 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 высокую потребность в препарате такого действия, можно предположить, что области его применения в будущем могут быть значительно расширены.

Экспериментальная часть

Ферментацию культуры продуцента проводили глубинным способом в колбах Эрленмейера на среде №135 (оптимизированной), состоящей из кукурузной муки, соевой муки и глюкозы, pH до стерилизации 7,3±1. Культивирование продолжалось в течение 96 часов при температуре 27±1°С и постоянном перемешивании (на качалке при 220 1/мин).

Культуральная жидкость Str. Imbricatus представляет собой сложную многокомпонентную плохо фильтруемую систему переменного состава. Общее сопротивление фильтрации составляет 10^{14} 1/м. Поэтому с целью улучшения фильтрационных характеристик был проведен сравнительный анализ различных методов предварительной обработки культуральной жидкости (тепловая коагуляция, кислотная коагуляция, коагуляция с образованием наполнителя, обработка полиэлектролитами). Исследования показали, что значительного снижения времени фильтрации КЖ не наблюдается, однако применение тепловой коагуляции, в отличие от остальных методов, позволяет снизить общее сопротивление фильтрации на 1 порядок.

Имбрицин является внутримицелиальным антибиотиком, поэтому предварительно подсушенный осадок далее подвергался твердофазной экстракции.

Для оптимизации процесса экстрагирования осуществлялся подбор таких условий его проведения, при которых выход целевого продукта будет максимальным, а именно: экстрагента и его концентрации, соотношения объемов фаз и длительности 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).

Определение содержания имбрицина в экстракте осуществлялось спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-2000 путем измерения величин 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:

$$A = \frac{(Д_{240} - Д_{270}) \cdot 67{,}5 \cdot P_1 \cdot P_2}{n},$$

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;

67,5 – коэффициент пропорциональности, рассчитанный методом наименьших квадратов, в уравнении зависимости между результатами спектрофотометрического и биологического анализов исследуемой пробы.

P_1 – разведение пробы при экстрагировании;

P_2 – разведение экстракта;

n – размер отбираемой пробы, мл;

В ходе экспериментов было установлено, что содержание имбрицина в экстракте зависит от выбора растворителя и его концентрации. На рис. 1 представлена зависимость содержания антибиотика в экстракте от вида используемого экстрагента.

Рис. 1. Зависимость содержания антибиотика в экстракте от вида используемого экстрагента

Показано, что наиболее эффективным экстрагентом из исследованных является изопропиловый спирт с концентрацией 80%.

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, оптимальными условиями проведения процесса твердофазной экстракции являются следующие: экстрагент – 80% изопропиловый спирт, соотношение объемов фаз – 1:3, продолжительность – 30 минут. Общий выход на стадиях фильтрации и экстракции составил 65%

Вывод

Путем подбора основных параметров, проведена оптимизация процесса выделения макролидного неполиенового антибиотика имбрицина из культуральной жидкости Str. imbricatus методом твердофазной экстракции.

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.

SUMMARY

THE ISOLATION OF THE MACROLIDE ANTIBIOTIC IMBRICIN FROM THE CULTURE FLUID OF STREPTOMYCES IMBRICATUS

Gusev A.V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The process of isolation of the macrolide non-polyene antibiotic imbricin from the culture fluid of Str. imbricatus by solid-phase extraction was optimized.

Keywords: *non-polyene antibiotics, imbricin, solid-phase extraction, Str. imbricatus.*

REFERENCES

1. Onoprienko V.V., Karapetjan M.G., Gladkova L.N. Izuchenie himii imbricina: otchet o NIR. M.: In-t bioorganicheskoj himii im. Shemjakina AN SSSR; 1979; S.1-8 (in Russian).

2. Suharevich M.Je. Reguljacija biosinteza imbricina i mehanizm ego dejstvija na griby: dis. ... kand. biol. nauk: 03.00.23 – SPb.; 1997; 156 (in Russian).

3. Medvedeva N.G. Gogolushko N.B., Suharevich M.Je., Rybal'chenko O.V., Jakovleva E.P. Vlijanie imbricina na rost i ul'trastrukturu kletochnoj poverhnosti mikromicetov. Mikologija i fitopatologija, 1996; 30 (1): 17-21 (in Russian).

4. Shenin Ju.D,, Belahov, V.V., Rozhkova N.G. Fungicidnaja aktivnost' imbricina i ego solej. Antibiotiki i himioterapija, 1996; 41 (6): 18-22 (in Russian).

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА

Давыдова И.В., маг. 1 года обучения
Соавтор: Шаврина М.С., начальник отдела рекомбинантные белки департамента фармацевтической разработки ФГУП СПбНИИВС ФМБА России
Руководитель: **Салимова Е.Л.**, кандидат фармацевтических наук,
старший преподаватель НОЦ иммунобиотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: davydova.inga@yandex.ru

Описаны патенты по способу получения современных препаратов для диагностики туберкулёза. Отражены основные плюсы и минусы пробы Манту и новых диагностикумов.

Ключевые слова: *туберкулёз, проба Манту, диагностикумы.*

На сегодняшний день туберкулиновая проба (реакция Манту) является стандартным тестом, который направлен на выявление наличия специфического иммунного ответа, на внутрикожное введение туберкулина. Метод является недорогим, что является преимуществом, но его диагностическая значимость зависит от качества и типа используемого аллергена – препарата, содержащего белки, специфичные *Mycobacterium tuberculosis*.

К достоинствам реакции Манту можно отнести её низкую стоимость, – это даёт возможность провести диагностику среди большего количества пациентов, простота проведения теста и оценка результатов. Однако положительная реакция при пробе Манту может говорить о том, что у пациента был контакт с возбудителями туберкулёза, но сам он не болен. С точки зрения технологии, к недостаткам можно отнести длительность производственного цикла, сложности при проведении инактивации туберкулина, проблемы с межсерийной воспроизводимостью. Также к недостаткам относятся ложноположительные реакции пробы Манту у пациентов, которые были вакцинированы против туберкулёза или страдают аллергией, что сказывается на информативности. Именно эти недостатки повлекли за собой дальнейшую оптимизацию туберкулинодиагностики.

Экспериментальная часть

Объектом исследования послужил патентный анализ способов получения рекомбинантных диагностикумов туберкулёза. В патенте RU2277540C2 [1] описан способ получения рекомбинантного белка, содержащий два антигена CFP10 и ESAT6 в качестве диагностикума. Описано конструирование рекомбинантной плазмидной ДНК (pTBD16), в которую при помощи основных генно-инженерных методов (рестрикции и лигирования) были «вставлены» гены EsxA и EsxB белков CFP10 и ESAT6, соответственно. Далее штамм *E. coli* DLT1270, трансформированный полученной рекомбинантной плазмидной ДНК pTBD16, выращивали в малых объёмах. Для биосинтеза целевого белка в культуральную среду вносили индуктор IPTG (изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозид). Рекомбинантный белок накапливался в тельцах включения. И далее его выделяли при помощи гомогенизации телец включения (ТВ) с последующей отмывкой.

Затем следовала очистка при помощи лигандообменной хроматографии на сорбенте Chelating Sepharose CL-6B. На основе проведенных исследований авторы данного патента делают заключение о том, что, полученный рекомбинантный диагностикум по своим техническим и стоимостным показателям лучше, чем очищенный туберкулин, который использовался в качестве сравнения.

В патенте RU [2] была предложена рекомбинантная плазмида pTSE6, кодирующая гибридный полипептид GST-ESAT-6, штамм, а также усовершенствованный способ очистки рекомбинантного белка. В НИИ «Вектор» был получен рекомбинантный штамм *E. coli* BL21/pTSE 6, содержащий рекомбинантную плазмиду pTSE. Он продуцировал рекомбинантный белок GST-ESAT-6 со свойствами видоспецифичного микобактериального антигена ESAT-6. Этот белок может быть использован в качестве ранней видоспецифичной диагностики туберкулезной инфекции в IFN-анализе (исследовании интерферонного статуса). Трансформированные клетки выращивали на среде LB (Lysogeny broth) с добавлением IPTG в качестве индуктора, для экспрессии целевого белка. После этого культуральную жидкость отправляли на центрифугирование и собирали биомассу. Затем проводили разрушение клеточной стенки микобактерий путём добавления лизирующего буфера и последующей ультразвуковой дезинтеграции. Фракцию растворимых белков далее отделяли на центрифуге и смешивали с сорбентом Glutathione Sepharose 4B. Белок GST-ESAT-6 с помощью аффинных взаимодействий оседал на сорбенте. Далее проводили элюцию и получали препарат очищенного GST-ESAT-6. Данное изобретение может быть использовано для ранней видоспецифической диагностики туберкулезной инфекции.

В патенте RU2636490C1 [3] описано получение диагностикума туберкулёза. Для создания вектора были выбраны гены EsxA, EsxB, EspJ и EspK из последовательности геномной ДНК *M. tuberculosis* H37Rv. Для их соединения был сконструирован линкер с последовательностью SGASSGSGGS, а для дальнейшей хроматографической очистки был «вставлен» новый повтор (гексамерный гистидин) на С-конце конструкции. Вектор pET21 (a)-MT3 с целевой конструкцией трансформировали в компетентные клетки *E. coli* BL21(DE3), которые культивировали в жидкой среде LB до оптической плотности 0,5-0,7 оптических единиц при длине волны 600 нм. После чего индуцировали экспрессию гена полиэпитопного мозаичного белка-аллергена добавлением в среду IPTG до концентрации 1 мМ. Полученную биомассу клеток отделяли от супернатанта и растворяли в лизирующем буфере. Полученную массу подвергали ультразвуковой дезинтеграции, лизат центрифугировали. Осадок в виде ТВ растворяли в буфере для солюбилизации, который в качестве детергента содержал 8М мочевину. Полученный раствор откручивали на центрифуге для осветления. Рефолдинг проводили при помощи металл-хелатной хроматографии. В качестве сорбента использовали Ni-NTA Agarose CL4B. Подачу стартового буфера вели градиентно с понижающей концентрацией мочевины с 8М до 0М. Целевой белок элюировали буфером, в состав которого входил имидазол. Предложенный способ обеспечивает возможность создания препарата, который обладал бы повышенной специфической иммуногенностью к *M. tuberculosis* и близкородственным видам, которые содержат более широкий спектр специфических антигенных детерминант.

Выводы

Выше были представлены способы возможных технологий получения рекомбинантного белка в качестве туберкулинодиагностики. Примерами таких зарегистрированных препаратов является Диаскинтест, QuantiFERON (Квантифероновый тест) или QFT и T-SPOT.TB. Диаскинтест содержит в своем составе рекомбинантный белок, содержащий в своей структуре антигены ESAT-6 и CFP-10. Одним из преимуществ данного препарата является то, что если пациент здоров, но при этом имеет иммунитет от туберкулёза после вакцинации БЦЖ, то Диаскинтест будет отрицательный. А если пациент болен туберкулёзом, то тест будет положительным. В 2010 году был разрешен к применению в России тест QFT. Анализ выявления гамма-интерферона – IGRA (Interferon gamma release assay) основан на иммуноферментном анализе, при котором оценивается клеточно-опосредованный иммунный ответ у пациентов, которые больны туберкулёзом, по оценке высвобождения IFN-γ. В тесте используется смесь пептидов, имитирующая антигены ESAT-6 и CFP-10. Но данный диагностикум не различает скрытую инфекцию и заболевание активным туберкулёзом. Препарат T-SPOT.TB содержит антигены ESAT-6 и CFP-10 микобактерий *M. tuberculosis*. Действие препарата основывается на технологии ELISPOT (Enzyme-Linked ImmunoSpot), которая позволяет выявлять в образце крови пациентов присутствие реактивных Т-клеток, продуцирующих интерферон в ответ на воздействие указанных антигенов.

Обобщая всё вышесказанное можно сделать вывод, что новые диагностикумы практически не дают ложноположительных реакций в отличие от пробы Манту. Поэтому разработка и улучшение уже имеющихся диагностикумов на рынке – является приоритетной задачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент RU2277540C2 [Электронное издание]. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2277540C2_20060610 [дата обращения –16.02.2020];
2. Патент RU2282661C2 [Электронное издание]. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2282661C2_20060827 [дата обращения –16.02.2020];
3. Патент RU2636490C1 [Электронное издание]. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2636490C1_20171123 [дата обращения –16.02.2020].

SUMMARY

METHODS FOR OBTAINING MODERN DRUGS FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS

Davydova I.V., 1st year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Patents are described for a method for producing modern drugs for the diagnosis of tuberculosis. The main advantages and disadvantages of the Mantoux test and new diagnostics are reflected.

Keywords: *tuberculosis, Mantoux test, diagnosticums, CFP10 and ESAT6 antigens, Diaskintest.*

REFERENCES

1. Patent RU2277540C2 [Electronic edition]. Access mode: https://yandex.ru/patents/doc/RU2277540C2_20060610 [accessed -16.02.2020] (in Russian);
2. Patent RU2282661C2 [Electronic edition]. Access mode: https://yandex.ru/patents/doc/RU2282661C2_20060827 [accessed -16.02.2020] (in Russian);
3. Patent RU2636490C1 [Electronic edition]. Access mode: https://yandex.ru/patents/doc/RU2636490C1_20171123 [accessed -16.02.2020] (in Russian).

ТРАНЗИЕНТНАЯ ТРАНСФЕКЦИЯ В РАЗРЕЗЕ РАЗРАБОТКИ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Двинина Ю.С., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Гершович П.М.**, канд. биолог. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** juliadvinina18@gmail.com

Генная терапия – инновационный метод лечения заболеваний на основе достижений генных технологий. Цель генной терапии – восстановление нормальных функций клеток с дефектными или отсутствующими генами путем внесения в клетку необходимых нуклеотидных последовательностей. Разработка новых генотерапевтических препаратов сделает современную терапию более эффективной и доступной.

Ключевые слова: *транзиентная трансфекция, генная терапия, инновационная терапия, генотерапевтические препараты, клетки млекопитающих Human Embryonic Kidney 293 (HEK293).*

Трансфекция – искусственный перенос генетической информации в эукариотические клетки с помощью очищенной ДНК [1]. Существуют два вида трансфекции, различающиеся по длительности экспрессии, внедряемой в клетку генетической информации. Стабильная трансфекция предполагает встраивание экзогенной ДНК в геном клетки-хозяина и её передачу последующим поколениям клеток. Использование метода временной (транзиентной, транзиторной) трансфекции позволяет нуклеиновой кислоте находиться в клетке в течение определенного периода времени без интеграции в геном [2].

Оба метода имеют преимущества и недостатки и в зависимости от этого используются в разных видах экспериментов. Целью настоящей работы является обзор данных о применении метода транзиентной трансфекции в разработке инновационных генотерапевтических лекарственных препаратов.

Временно (транзиентно) трансфицированный генетический материал не передается из поколения в поколение, а значит, может быть потерян факторами окружающей среды или разбавлен во время деления. Достоинством транзиентной трансфекции является отсутствие риска случайной активации «спящих» генов клетки, например, протоонкогенов, что делает её более безопасной по сравнению со стабильной трансфекцией. Тем не менее, методами временной трансфекции не решить проблемы дефекта каких-либо генов клетки, поскольку первичная трансфекция непродолжительна, а повторная может вызвать иммунный ответ. Однако большое количество копий трансфицированного генетического материала приводит к высоким уровням экспрессируемого целевого продукта в течение периода его существования в клетке [2].

Способы введения временно экспрессирующегося генетического материала в клетки разнообразны, а их выбор зависит от желаемого конечного результата эксперимента. На данный момент эффективную доставку нуклеиновых кислот можно осуществить с помощью векторов вирусной и невирусной природы. При этом сама сборка вирусных векторов на сегодняшний день чаще реализуется посредством транзиентной экспрессии клеток млекопитающих HEK293 из набора плазмидных векторов с соответствующим комплексообразующим агентом. В качестве основ для векторов вирусной природы могут выступать аденовирусы и аденоассоциированные вирусы. В качестве невирусной системы доставки генетического материала могут выступать липидные, полимерные, пептидные векторы, неорганические наночастицы [3,4]. Из всех перечисленных методов наиболее применимы векторы на основе аденоассоциированного вируса.

Аденоассоциированный вирус (Adeno-associated virus, AAV) является непатогенным представителем рода Dependovirus семейства Parvoviridae. Представители этого семейства нуждаются во вспомогательном вирусе, например, аденовирусе или вирусе простого герпеса, для обеспечения эффективного заражения и репликации [5,6].

Геном AAV дикого типа представлен одноцепочечной ДНК, фланкированной двумя инвертированными концевыми повторами (ITR), и содержит открытые рамки считывания, кодирующие белки репликации (Rep) и капсидные белки (Cap). Для создания рекомбинантного AAV (recombinant AAV, rAAV) возможна замена части генома вместимостью на более 5 кБ [5,6].

Как AAV, так и rAAV вызывают слабый иммунный ответ у человека и не вызывают заболеваний. Аденоассоциированный вирус может встраиваться в определенный участок генома клетки, а именно в специфические участки 19-й хромосомы, что исключает возникновение инсерционного мутагенеза. Результаты клинических исследовании AAV векторов показали, что длительность экспрессии трансгена в организме человека может сохраняться на протяжении 10 лет [3].

Ранние разработки по созданию rAAV привели к созданию конструкции, состоящей из двух плазмид: одна, фланкированная инвертированными концевыми повторами, несла в себе ген интереса, вторая – несла вирусные последовательности *rep* и *cap*. Однако, такая конструкция нуждалась во вспомогательных вирусах для эффективной трансфекции, т.к. в отсутствие вируса-помощника, развития вируса в клетках не происходит [6].

Более совершенная конструкция включает в себя три плазмиды: 1 – rep / cap плазмида, 2 – рекомбинантная плазмида, несущая ген интереса и 3 – хелперная плазмида, экспрессирующая аденовирусные гены. Такая конструкция освобождена от вирусов-помощников, а изменения плазмиды с генами rep / cap позволят переключиться с одного серотипа вируса на другой [6].

Трехплазмидная трансфекция клеток млекопитающих, например, HEK293, широко распространена как объект исследований, а также используется для изготовления препаратов клинических испытаний I фазы, таких как AAV2, изготовленный для испытания врожденного амавроза Лебера (наследственное заболевание сетчатки), или AAV8, который привел к длительному срок коррекции гемофилии у больных [6].

Глибера – первый генотерапевтический препарат, получивший одобрение Европейского агентства по лекарственным средствам для продажи в 2012 году. Препарат создан на основе AAV1 (серотипа 1 AAV) и предназначен для лечения дефицита липопротеинлипазы. Однако, из-за высокой стоимости препарат снят с рынка ввиду нерентабельности [5,7].

В мае 2019 года в США был одобрен препарат Zolgensma, предназначенный для генотерапевтического лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). Основой препарата является вектор AAV9 (серотипа 9 AAV), содержащий полноценный ген SMN1, дефектный или отсутствующий при СМА [8].

Вывод

Сегодня метод транзиентной трансфекции наравне с прорывными методами введения нуклеиновых кислот активно применяется для разработки инновационных лекарственных препаратов, направленных на коррекцию генетических нарушений в организме человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарантул В.З. Толковый биотехнологический словарь. Русско-английский. Москва: Языки славянской культуры, 2017. 935 с.

2. Types of Transfection [Электронный ресурс] // Thermo Fisher Scientific. URL: https://www.thermofisher.com/ru/ru/home/references/gibco-cell-culture-basics/transfection-basics/types-of-transfection.html (дата обращения: 22.02.2020).

3. Апарцин Е.К., Кнауэр Н.Ю. Методы Доставки Генетического Материала В Клетки И Возможности Их Применения В Генной Терапии // Гены И Клетки. 2016. Т. 11, № 2. С. 32–41.

4. Castilho, L. Moraes, A. Augusto, E. Butler M. Animal Cell Technology. New York: Taylor & Francis Group, 2008. 518 с.

5. Blessing D. и др. Scalable Production of AAV Vectors in Orbitally Shaken HEK293 Cells // Mol. Ther. – Methods Clin. Dev. Elsevier Ltd., 2019. Т. 13, № June. С. 14–26.

6. Ayuso E. Manufacturing of recombinant adeno-associated viral vectors: new technologies are welcome // Mol. Ther. – Methods Clin. Dev. 2016. Т. 3.

7. Тарасов Ю. Три поколения лекарств [Электронный ресурс] // Биомолекула. URL: https://biomolecula.ru/articles/tri-pokoleniia-lekarstv (дата обращения: 26.02.2020).

8. Семенская В. Самое дорогостоящее лекарство в мире [Электронный ресурс]. 2019. URL: https://biomolecula.ru/articles/samoe-dorogostoiashchee-lekarstvo-v-mire (дата обращения: 29.02.2020).

SUMMARY

TRANSIENT TRANSFECTION IN THE DEVELOPMENT OF GENETIC THERAPEUTIC DRUGS

Dvinina Y.S., Master of Science of the 1st year of studying
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Gene therapy is an innovative method of treating diseases based on the achievements of gene technologies. The aim of gene therapy is recovery of normal function of cells with defective or missing genes by introducing nucleotide sequences into cells. Developing of new genetic therapeutic drugs will make modern therapy more effective and accessible to the public.

Keywords: *transient transfection, gene therapy, innovative therapy, genetic therapeutic drugs, mammal cells Human Embryonic Kidney 293 (HEK293).*

REFERENCES

1. Tarantul V.Z. Tolkovyi biotekhnologicheskii slovar’. Russko-angliiskii. Moskva: Yazyki slavyanskoi kul’tury, 2017. 935 s. (in Russian)

2. Types of Transfection [electronic resource] // Thermo Fisher Scientific. URL: https://www.thermofisher.com/ru/ru/home/references/gibco-cell-culture-basics/transfection-basics/types-of-transfection.html (date of the application: 22.02.2020).

3. Apartsin E.K., Knauer N.Yu. Metody Dostavki Geneticheskogo Materiala V Kletki I Vozmozhnosti Ikh Primeneniya V Gennoi Terapii // Geny I Kletki. 2016. T. 11, № 2. S. 32–41. (in Russian)

4. Castilho, L. Moraes, A. Augusto, E. Butler M. Animal Cell Technology. New York: Taylor & Francis Group, 2008. 518 c.

5. Blessing D. и др. Scalable Production of AAV Vectors in Orbitally Shaken HEK293 Cells // Mol. Ther. – Methods Clin. Dev. Elsevier Ltd., 2019. T. 13, № June. C. 14–26.

6. Ayuso E. Manufacturing of recombinant adeno-associated viral vectors: new technologies are welcome // Mol. Ther. – Methods Clin. Dev. 2016. T. 3.

7. Tarasov Yu. Tri pokoleniya lekarstv [electronic resource] // Biomolekula. URL: https://biomolecula.ru/articles/tri-pokoleniia-lekarstv (date of the application: 26.02.2020). (in Russian)

8. Semenskaja V. Samoe dorogostojashhee lekarstvo v mire [electronic resource]. 2019. URL: https://biomolecula.ru/articles/samoe-dorogostoiashchee-lekarstvo-v-mire (date of the application: 29.02.2020). (in Russian)

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ГРАМИЦИДИНА S ПУТЕМ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Дранников А.А., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Трусова М.Е.**, докт. хим. наук, проф.
Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
634050, Томск, пр. Ленина, д. 30, Российская Федерация

E-mail: aad12@tpu.ru

В настоящей работе представлено определение зависимости антимикробной активности грамицидина S в водном растворе от концентрации солюбилизатора полисорбата-80 на примере грамположительного штамма микроорганизма. Установлена оптимальная концентрация полисорбата-80 в составе раствора.

Ключевые слова: *антибиотик, грамицидин S, антимикробная активность, полисорбат-80, ТВИН-80.*

Повышение растворимости активных фармацевтических субстанций (АФС) является одним из наиболее эффективных способов повышения биодоступности лекарственных веществ [1].

Грамицидин S – антибиотик широкого спектра действия относится к субстанциям IV класса БКС и ввиду низкой растворимости в воде производится преимущественно в виде твердых дозированных лекарственных формах [2].

Тем не менее, известны успешные примеры создания жидких лекарственных форм грамицидина S в виде раствора для местного применения посредством формирования микроэмульсии, содержащей данный антибиотик, с использованием солюбилизатора – полисорбата-80 (ТВИН-80) [3,4].

Доказано, что использование поверхностно-активных веществ повышает проницаемость мембран микроорганизмов и способно повысить эффективность антимикробных препаратов [5].

В ходе настоящей работы была определена зависимость между концентрациями полисорбата-80 в растворе, содержащем грамицидин S, и эффективностью антибиотика.

Экспериментальная часть

Определение антимикробной активности проводили с использованием трехдозного варианта метода диффузии в агар [6].

В качестве испытуемых использовали водные растворы с концентрацией грамицидина S 0,1 %, 0,5 % и 1,0 %, полученные путем введения в раствор полисорбата-80, в количестве соответственно 0,01 %, 0,05 % и 0,1 % для каждой концентрации действующего вещества.

В качестве стандартного раствора использовали 1 % раствор грамицидина S в спирте этиловом 95 %.

В качестве объекта исследования использовали грамположительный штамм *Staphylococcus aureus*.

В результате исследования получена следующая зависимость:

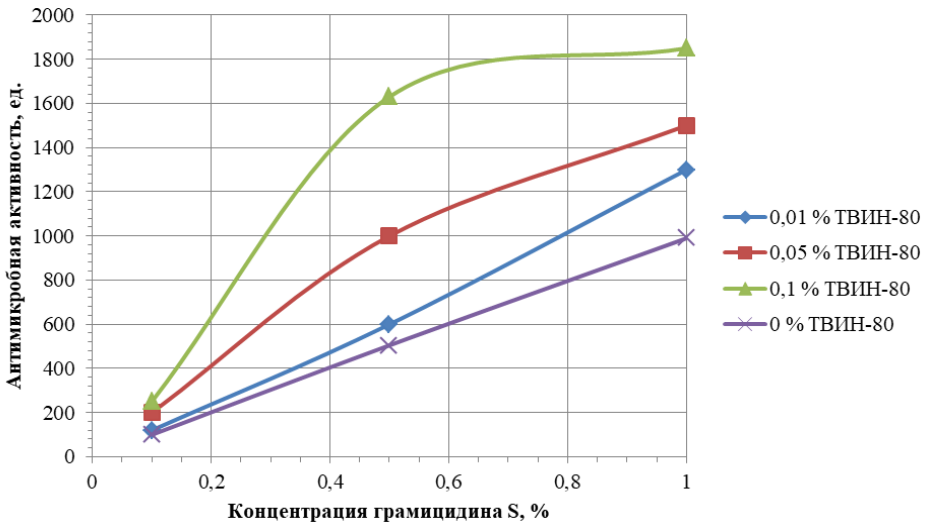


Рис. 1. Показатели антимикробной активности грамицидина S при концентрации полисорбата-80 в водном растворе

Вывод

Согласно полученным результатам антимикробная активность грамицидина S в воде возрастает с увеличением концентрации полисорбата-80.

При этом наибольший эффект наблюдается при концентрации антибиотика в растворе 0,5 %.

Таким образом, разработка лекарственных препаратов на основе грамицидина S в комбинации с поверхностно-активными веществами позволяет снизить концентрацию действующего вещества с сохранением целевого уровня антимикробной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев К. В. и др. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ. Вестник новых медицинских технологий. 2012. 19 (4): 43-47

2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронное издание]. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx.

3. Сыров К.К., Нестерук В.В., Фармацевтическая композиция для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний местного применения и способ ее получения и применения. Патент РФ №2627423

4. Калустов В.Б. и др., Антибактериальная композиция для доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, способ приготовления антибактериальной композиции для доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, способ доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления. Патент РФ №2659418.

5. Bu P. et al. Assessment of cell viability and permeation enhancement in presence of lipid-based self-emulsifying drug delivery systems using Caco-2 cell model: Polysorbate 80 as the surfactant. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. 99: 350-360. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.12.018.

6. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.2.4.0010.18 «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

GRAMICIDIN S ANTIMICROBIAL ACTIVITY LEVEL INCREASE VIA EXCIPIENT COMPOSITION OPTIMIZATION

Dannikov A.A., 3rd year PhD student
National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenina av., Tomsk, 634050, Russian Federation

The present work reveals the gramicidin S antimicrobial activity dependence on the concentration of the solubilization agent polysorbate-80 in water solution is described by the example of the gram-positive microbial strain. The optimum concentration of polysorbate-80 in the solution has been estimated.

Keywords: *antibiotic, gramicidin S, antimicrobial activity, polysorbate-80, Tween-80.*

REFERENCES

1. Alekseev K. V. et. al. Technology of raising the availability of biologic and pharmaceutical drugs. Vestnik novykh medicinskih technologiy. 2012. 19 (4): 43-47 (in Russian).

2. The State Register of Medicines [Electronic edition]. Access mode: http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx.

3. Syrov K.K., Nesteruk V.V., Pharmaceutical composition for treatment of topical application for treating infectious inflammatory diseases, and method for producing and using same. Patent RU №2627423

4. Kalustov V.B. et. al., Antibacterial composition to deliver gramicidin C to a site of local inflammation, method of producing an antibacterial composition to deliver gramicidin C to a site of local inflammation, and method of delivering gramicidin C to a site of local inflammation. Patent RU №2659418.

5. Bu P. et al. Assessment of cell viability and permeation enhancement in presence of lipid-based self-emulsifying drug delivery systems using Caco-2 cell model: Polysorbate 80 as the surfactant. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. 99: 350-360. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.12.018.

6. Russian Pharmacopeia XIV ed. Vol 1. OFS.1.2.4.0010.18 «Opredelenie antimikrobnoj aktivnosti antibiotikov metodom diffuzii v agar». [Electronic edition]. Access mode: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

ПАСПОРТИЗАЦИЯ ШТАММА *STREPTOMYCES SPP. A-3*, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К ФИТОПАТОГЕННЫМ ГРИБАМ

Ермалаева В.В., маг. 2 года обучения
Руководители: **Гурина С.В.**, к.б.н., доцент каф. Микробиологии;
Бойкова И.В., ведущий научный сотрудник лаборатории
микробиологической защиты растений ВИЗР, д.б.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений»,
196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

***E-mail*:** violetta.ermalaeva@spcpu.ru

Ранее было изучено, что штамм *Streptomyces spp. A-3* обладает антагонистической активностью в отношении фитопатогенных грибов. [1] Для дальнейшей работы с потенциальным продуцентом БАВ было проведено генотипирование штамма с целью получения молекулярно-генетического «штрих-кода» изучаемого микроорганизма.

Ключевые слова: *Streptomyces spp. A-3, генотипирование, ДРИМ-метод, паспортизация.*

Получение качественной сельскохозяйственной продукции невозможно без защиты возделываемых культур от многочисленных вредителей, болезней и сорных растений. Вредное воздействие многих агрохимикатов и пестицидов на здоровье человека и среду его обитания вызывает необходимость научного поиска и разработки новых подходов к организации защитных мероприятий в сельском хозяйстве. С конца XX века активно внедряется практика биологического (альтернативного) земледелия, что подразумевает под собой направленное применение микроорганизмов и биологически активных продуктов их метаболизма для снижения ущерба, наносимого культурным растениям вредителями и болезнями. В частности, особо важную роль играют представители рода срептомицетов, как продуценты многих БАВ.

Молекулярно-биологическая идентификация является обязательным этапом при описании, паспортизации и патентовании штаммов микроорганизмов.

Для надежной идентификации бактериальных штаммов при разработке технологий производства и применения биопрепаратов на их основе необходимо использование современных методов генотипирования. Генотипирование позволяет присвоить молекулярно-генетический «штрих-код» каждому штамму, что крайне важно при их использовании на практике, при решении спорных вопросов и для подтверждения идентичности культур при длительном хранении коллекций микроорганизмов. [2]

Существует множество методов типирования микроорганизмов. Для идентификации бактериальных штаммов метод пульс-гель электрофореза (ПГЭ) считается «золотым стандартом» генотипирования. Но данный анализ занимает много времени, а также требует дорогостоящего и специализированного оборудования. [3] В связи с этим в данной работе был использован новый метод генотипирования, разработанный сотрудником ВИЗР Терлецким В.П., который называется ДРИМ – двойное расщепление и избирательное мечение.

Целью представленной работы является получение с помощью ДРИМ-метода молекулярно-генетического «штрих-кода» штамма *Streptomyces spp. A-3* в виде картины распределения фрагментов ДНК на фильтре.

Экспериментальная часть

Метод генотипирования (двойное расщепление и избирательное мечение, ДРИМ) основан на одновременном расщеплении геномной ДНК микроорганизма двумя эндонуклеазами рестрикции и мечении полученных фрагментов биотинилированным дезоксицитозинтрифосфатом с последующей их визуализацией.

Ферменты подбираются *in silico* для каждого вида микроорганизма таким образом, чтобы в результате получить ограниченное число меченых фрагментов ДНК, которые легко разделить в обычном агарозном геле. Для каждого вида микроорганизма подбирается пара ферментов (эндонуклеаз), дающих оптимальное число и распределение фрагментов ДНК и способных расщеплять ДНК в одном буфере (двойное расщепление). Поиск *in silico* позволил подобрать фермент рестрикции XbaI (SibEnzyme®), который можно использовать в качестве

продуцента фрагментов ДНК с «липкими концами». Они могут включать метку биотинилированный дезоксицитозинтрифосфат (Bio-14-dCTP,Invitrogen) в реакции достройки с помощью ДНК-полимеразы. [3]

Этапы выделения ДНК *Streptomyces spp. A-3:*

Рис. Распределения фрагментов ДНК *Str eptomyces spp. A-3* на нейлоновом фильтре

1. Провели глубинное культивирование в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл, содержащих 150±20 мл ферментационной среды № 5 в течение 96 часов при температуре 28±2^{0}С на роторной качалке (220 об/мин);

2. Процентрифугировали культуральную жидкость V= 1,5 мл в течение 5 минут (n=8000 об/мин), слили надосадочную жидкость;

3. Получили суспензию осадка стрептомицета в 300µl буфера TES (2-[Tris-(hydroxymethyl)methylamino]-1-ethane sulfonic acid), проинкубировали при Т = 65ºС в течение 1 часа;

4. Внесли 30µl лизоцима;

5. К лизоциму добавили 30 µl ахромопептидазы;

6. Внесли 20 µl SDS, перемешали, проинкубировали при Т = 37ºС 30 минут;

7. Внесли равный объем смеси фенол-хлороформ-изоамиловый спирт, мешали 3 минуты, после процентрифугировали в течение 10 минут (n = 10000 об/мин);

8. Отобрали верхнюю фазу в чистую пробирку;

9. Прибавили равный объем изопропилового спирта, перемешали;

10. Процентрифугировали, полученный осадок ДНК промыли 70% этиловым спиртом, подсушили и растворили в 50µl буфера ТЕ.

На заключительном этапом генотипирования проводили процесс разделения полученных фрагментов ДНК по размеру электрофорезом в 0,8 %-м агарозном геле в трис-ацетатном буфере. После электрофореза ДНК переносили на нейлоновый фильтр. Процесс длится 30–60 минут и проводится в дистиллированной воде на приборе вакуумного переноса. После этого фрагменты ДНК на фильтре визуализировали в цветной реакции с применением конъюгата стрептавидин-щелочная фосфатаза (Streptavidin-AP, Bio-Rad™) для выявления активности щелочной фосфатазы.

После проявления фрагментов ДНК фильтр отмывали несколько раз в дистиллированной воде для удаления не связанных красителей. В результате получили картину распределения ДНК (см. рисунок), которая является индивидуальным идентификатором (паспортом) штамма *Streptomyces spp. A-3*.

ВЫВОДЫ

Было проведено генотипирование штамма *Streptomyces spp. A-3*, обладающего антагонистической активностью по отношению к фитопатогенным грибам, и получена картина распределения фрагментов ДНК, которая является генетическим паспортом изучаемого стрептомицета.

ЛИТЕРАТУРА

3. Ермалаева В.В. Поддерживающий отбор штамма Streptomyces spp. A-3 и изучение его антагонистической активности / Ермалаева В.В. // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»/ – 2019.

2. Терлецкий В.П. Эффективный метод генетической паспортизации штаммов Bacillus subtilis – перспективных продуцентов биопрепаратов / Терлецкий В.П., Тыщенко В.И., Новикова И.И. // Микробиология. – 2016; –85(№1). – стр. 50-55. DOI: 10.7868/S0026365616010134.

3. Терлецкий В.П. Эффективный метод идентификации штаммов Escherichia coli, выделенных из различных органов домашней птицы (Gallus gallus domesticus)/ Терлецкий В.П., Тыщенко В.И., Новикова И.И.// Генетика и биотехнология микроорганизмов. – 2015. – №3. – стр. 270-276.

SUMMARY

PASSPORTIZATION OF THE STRAIN STREPTOMYCES SPP. A-3 WITH ANTAGONISTIC ACTIVITY AGAINST PHYTOPATHOGENIC MICROORGANISMS

Ermalaeva V.V., the 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Early it was discovered that strain *Streptomyces spp*. *A-3* had antagonistic potency against phytopathogenic microorganisms.[1] On the next step of the work was done genotyping of the producer of biologically active substances to get molecular genetic "barcode" of the studied microorganism.

Keywords: *Streptomyces spp*. *A-3, genotyping, Double Digest Selective Labe method, passportization.*

REFERENCES

1. Ermalaeva V.V. Supportive selection of a strain of Streptomyces spp. A-3 and the study of its antagonistic activity / Ermalaeva V.V. // Collection of materials of the IX All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation "YOUNG PHARMACY – A POTENTIAL OF THE FUTURE" / – 2019. (in Russian)

2. Terletsky V.P. An effective method for the genetic certification of strains of Bacillus subtilis – promising producers of biological products / Terletsky V.P., Tyshenko V.I., Novikova I.I. // Microbiology. – 2016. – No. 1. – p. 50-55. in Russian

3. Terletsky V.P. An effective method for identifying Escherichia coli strains isolated from various organs of poultry (Gallus gallus domesticus) / Terletsky V.P., Tyshenko V.I., Novikova I.I.// Genetics and biotechnology of microorganisms. – 2015. – No. 3. – from. 270-276. (in Russian)

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ ЛИПАЗЫ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

Ескенова С.Ж., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Глазова Н.В.,** канд.хим.наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** sandi.eskenova@spcpu.ru

Исследован гель-хроматографический состав модельного раствора панкреатина. Подобраны наноструктуры (β-циклодекстрины) и наиболее благоприятные условия для повышения стабилизации липазы в исследуемых растворах.

Ключевые слова: *поджелудочная железа, северный олень, липаза, β-циклодекстрины.*

В современной биотехнологии производство ферментных препаратов занимает одну из лидирующих позиций. Терапевтическое действие данных препаратов обусловлено входящими в их состав гидролитическими ферментами (α-амилаза, протеаза, липаза)[1,2]. Липаза, получаемая из поджелудочной железы, катализирует расщепление жиров (триглицеридов) на глицерин и жирные кислоты, которые являются энергетическим и пластическим материалом для организма[3,4]. В качестве сырья для получения ферментных препаратов используют преимущественно органы крупного рогатого скота. В поджелудочной железе северного оленя ферменты содержатся не в виде зимогенов, а в активном виде, в отличие от поджелудочной железы крупного рогатого скота. Благодаря этому процесс выделения и очистки липазы можно провести с минимальными потерями и затратами, т. к. будет исключена стадия активации фермента.

Экспериментальная часть

В работе использовали субстанцию «Панкреатин» производителя Sigma-Aldric (Германия); β-циклодекстрины производителя Leko style (Россия); субстанцию «Lipopan 100L», производителя Novozymes (Дания).

Были применены методы определения общего белка по Лоури, определения протеолитической активности по методу Кунитца, определения липолитической активности по модифицированному методу Shihabi и Bishop, метод гель-хроматографического анализа.

Метод гель-хроматографического анализа основан на разделении смеси веществ через молекулярное сито. В качестве молекулярного сита использовали Sefadex G-75 (для веществ с молекулярной массой до 75 кДа). Гель, набухший и избавленный от мелких частиц, загружали в подготовленную рабочую колонку (DxH=0,5x20) и промывали очищенной водой. Затем определяли свободный объем лабораторной колонки с помощью голубого декстрана (1000 кДа). Белки, использованные для калибровки лабораторной колонки, представлены в таблице 1, где Vi – объем выхода пробы из колонки, мл; V_0 – свободный объем колонки, мл; $V_к$ – объем колонки, мл.

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ КАЛИБРОВКИ ЛАБОРАТОРНОЙ КОЛОНКИ

Белок	Молекулярная масса (М), кДа	logM	V_i, мл	$(V_i-V_{св})/V_k$
трипсин	24	4,37	8	0,28
РНК-за	14	4,14	11	0,47
ДНК-за	37	4,57	6,5	0,086
Яичный альбумин	45	4,65	4,5	0,062

Объем колонки определяли по формуле:

$$V_k = \pi \cdot R^2 \cdot h, \quad (1)$$

где R – радиус колонки, см (R = 0.5 см);
h – высота колонки, см (h = 20,5 см).
V_k = 16.1 см^3

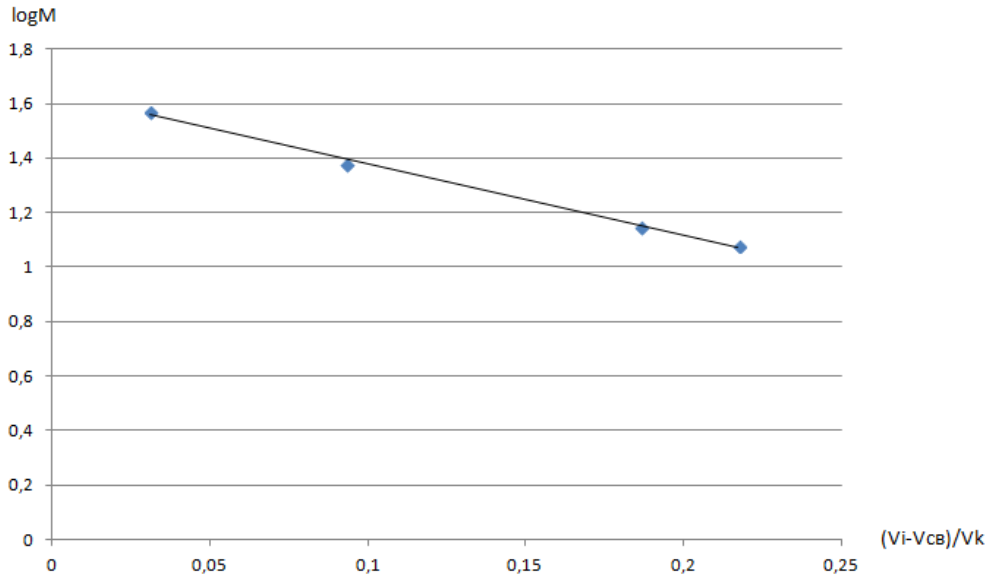


Рис. 1. Калибровочная кривая для определения молекулярных масс

Для приготовления пробы навеску субстанции «Панкреатин» растворяли в воде. Затем 0,5 мл пробы наносили на колонку (DxH=0.5x20 см), предварительно заполненную гелем Sefadex G-75 и промытую водой. Элюцию вели водой со скоростью 1 мл/мин. На выходе из колонки собирали фракции по 0,5 мл, в каждой из которых определяли концентрацию общего белка по методу Лоури, в точках-пиках проверяли протеолитическую активность. На рисунке 2 приведены экспериментальные данные гель-хроматографического анализа модельного раствора панкреатина.

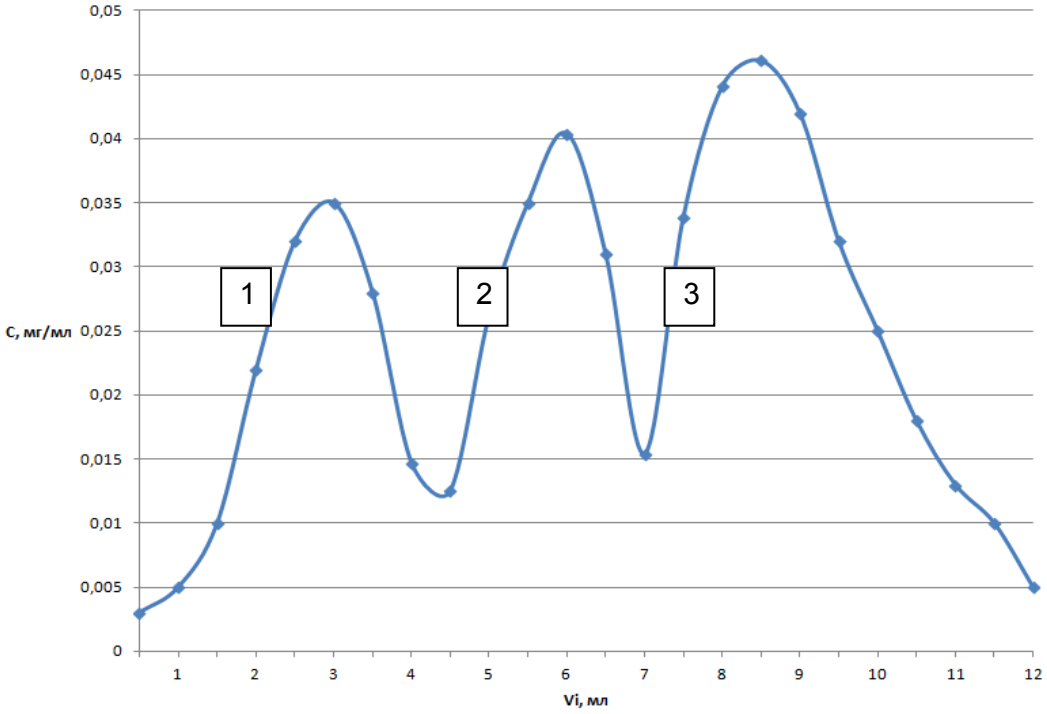


Рис. 2. Гель-хроматограмма модельного раствора панкреатина

Были найдены соответствующие значения $(V_i-V_{св})/V_k$ и определенны молекулярные массы для каждого из пиков, представленных на рисунке 2. Выявлено, что пик 1 (48 кДа) обладает амилолитической, пик 2 (43 кДа) – липолитической, пик 3 (26 кДа) – протеолитической активностью.

Для оценки влияния β-циклодекстринов на активность липазы получали комплексы в соотношениях фермент:наноструктура – 1:2, 1:4, 1:8. Полученные комплексы растворяли в очищенной воде и на протяжении 90 минут делали отбор проб на наличие ферментативной активности.

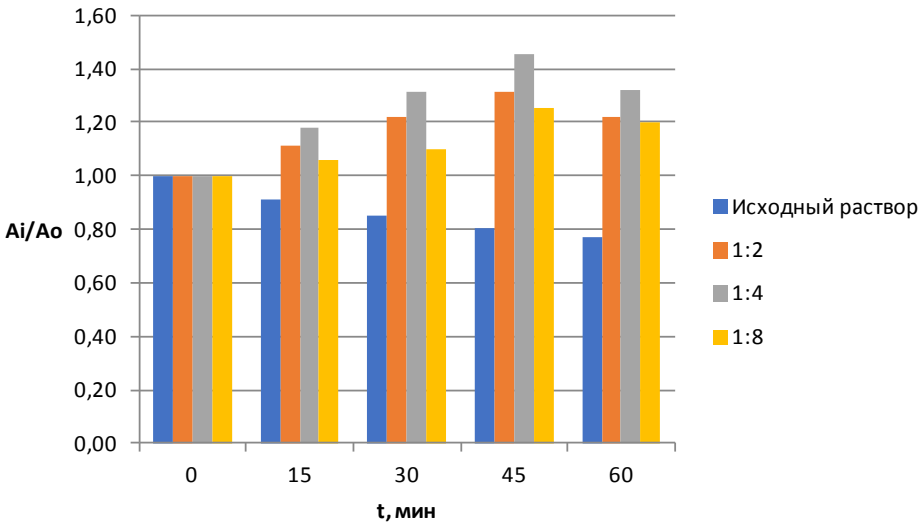


Рис. 3. Влияние β-циклодекстринов на активность липазы

На рисунке 3 представлены экспериментальные кривые в координатах $A_i/A_0=f(t)$, где A_i – ферментативная активность пробы, Ед/г; A_0 – ферментативная активность исходного раствора, Ед/г; t – время, мин. Наиболее благоприятными условиями для липазы по данным диаграммы является соотношение фермент:наноструктура = 1:4 при времени выдержки 45 минут.

Выводы

Проведен гель-хроматографический анализ модельного раствора панкреатина и выбрана наноструктура для повышения стабилизации липазы. После анализа влияния β-циклодестринов на активность липазы, были выявлены наиболее оптимальные условия для фермента – соотношение липаза:β-циклодестрин = 1:4 при времени выдержки 45 минут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рубан Е.А., Дмитриевский Д.И., Рыбачук В.Д., Рыбачук Д.В. Промышленная технология лекарственных средств. Учебное пособие для самостоятельной работы студентов. Х.: НФаУ; 2013. 79 с.

2. Безбородов А. М., Загустина Н. А. Липазы в реакциях катализа в органическом синтезе (обзор)// Прикладная биохимия и микробиология. – 2014. – т. 50, № 4. – С. 347-373.

3. Colin D.Y., DeprezBeauclair P., Silva N., Infantes L., Kerfelec B. // Protein Eng. Design and Selection. 2010. V. 23. P. 365–377.

4. Соловьева Д.О., Зайцев С.Ю. Комплексы полистиролсульфонат-липаза из поджелудочной железы свиньи: строение и свойства // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2011. – Т.-208. – № 4.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A SORPTION-CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR ISOLATION AND PURIFICATION OF LIPASE FROM ANIMAL RAW MATERIALS

Yeskenova S.Z., master's student of 1 year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The gel-chromatographic composition of the model Pancreatin solution was studied. Nanostructures (β-cyclodextrins) and the most favorable conditions for increasing lipase stabilization in the studied solutions were selected.

Keywords: *pancreas, reindeer, lipase, β-cyclodextrins.*

REFERENCES

1. Ruban E.A., Dmitrievskij D.I., Rybachuk V.D., Rybachuk D.V. Promyshlennaja tehnologija lekarstvennyh sredstv. Uchebnoe posobie dlja samostojatel'noj raboty studentov. H.: NFaU; 2013. 79 s. (in Russian).

2. Bezborodov A. M., Zagustina N. A. Lipazy v reakcijah kataliza v organicheskom sinteze (obzor)// Prikladnaja biohimija i mikrobiologija. – 2014. – t. 50, № 4. – S. 347-373. (in Russian).

3. Colin D.Y., DeprezBeauclair P., Silva N., Infantes L., Kerfelec B. // Protein Eng. Design and Selection. 2010. V. 23. P. 365-377.

4. Solov'eva D.O., Zajcev S.Ju. Kompleksy polistirolsul'fonat-lipaza iz podzheludochnoj zhelezy svin'i: stroenie i svojstva // Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N.Je. Baumana, 2011. – T.-208. – № 4. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ

Жоголева А.К., студ. 3 курса
Руководитель: **Глазова Н.В.** канд.хим.наук,доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14 Российская Федерация

***E-mail*:** anna.zhogoleva@pharminnotech.com

Изучение стабильности протеазы, амилазы, липазы, выделенных из поджелудочной железы северного оленя.

Ключевые слова: *поджелудочная железа, северный олень, стабильность, протеаза, амилаза, липаза.*

В настоящее время животное сырье в производстве лекарственных препаратов является наиболее востребованным. Чаще всего из животного сырья производят ферментные препараты из панкреатина, которых существует большое количество на российском фармацевтическом рынке. Однако большинство производителей использует в своем производстве импортные субстанции. В России субстанция панкреатина не производится, поскольку является экономически нецелесообразным активировать субстанцию неактивного панкреатина, выделяемого из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Такие фармацевтические предприятия, как ОАО Авексима, ОАО Фармстандарт производят препарат «Панкреатин» на основе китайской субстанции панкреатина. Является актуальной проблемой производство отечественной субстанции.

В Ямало-Ненецком районе и других областях крайнего севера России широко распространено оленеводство. Олени также используются в качестве донора органов, как и крупный рогатый скот. Однако, олени используются только в пищевой индустрии, в большинстве случаев органы идут в отходы производства и не используются в производстве лекарственных препаратов.

В результате исследований, проведенных на кафедре биотехнологии СПХФУ, установлено, что панкреатин, выделенный из поджелудочной железы северного оленя, находится в активной форме. Наиболее перспективной считается возможность налаживания производства из активной субстанции панкреатина из поджелудочной железы северного оленя.

Выводы

Выявлено, что панкреатин, выделенный из поджелудочной железы северного оленя, находится в активной форме, не требующей дополнительных манипуляций по активированию. Перспективна разработка субстанции панкреатина из органов северных оленей в России для производства ферментных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лисицын А. Б., Небурчилова Н. Ф., Горбунова Н. А. Перспективные направления повышения эффективности переработки побочного сырья мясной промышленности// «Инновации в интенсификации производства и переработки сельскохозяйственной продукции» – Материалы Международной научно-практической конференции 17-18 июня 2015 г., Волгоград. – 2015. – С. 209-212.

2. Кайзер А.А. Технология заготовки и переработки биологического сырья северных оленей 06.02.04 – «Частная зоотехния, технология производства продуктов животноводства». Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора сельскохозяйственных наук. – Новосибирск, 2007. [Электронный ресурс]. – URL: http://earthpapers.net/tehnologiya-zagotovki-i-pererabotki-biologicheskogo-syrya-severnyh-oleney#ixzz5OqrwAPw3

3. Стучаева А.А., Выделения и очистка протеолитических ферментов из животного сырья с использованием сорбционно-мембранных методов./ Стучаева А.А.//ВКР, Санкт-Петербург, 2018 г. СПХФУ.

SUMMARY

STUDYING OF THE STABILITY OF HYDROLYTIC ENZYMES FROM THE PANCULAR GLAND OF THE REINDEER.

Zhogoleva. A. 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Studying of the stability of protease, amylase, lipase isolated from the pancular gland of the reindeer.

Keywords: *pancreas, reindeer, stability, protease, amylase, lipase.*

REFERENCES

1. Lisitsyn A. B., Neburchilova N. F., Gorbunova N. A. Prospects for increasing the efficiency of processing by-products of the meat industry // “Innovations in the intensification of production and processing of agricultural products” – Materials of the International scientific-practical conference June 17-18, 2015 g., Volgograd. – 2015.– S. 209-212. (in Russian).

2. Kaiser A.A. Technology of harvesting and processing of biological raw materials of reindeers 02/06/04 – “Private livestock, technology for the production of livestock products.” Abstract of dissertation for the degree

of Doctor of Agricultural Sciences. – Novosibirsk, 2007. – URL: http://earthpapers.net/tehnologiya-zagotovki-i-pererabotki-biologicheskogo-syrya-severnyh-oleney#ixzz5OqrwAPw3 (in Russian).

3. Stuchaeva AA, Isolation and purification of proteolytic enzymes from animal raw materials using sorption-membrane methods. / Stuchaeva AA. / / WRC, St. Petersburg, 2018 SPChPhU. (in Russian).

АНТИГЕН-ПОЛИСАХАРИДНЫЕ КОНСТРУКЦИИ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПОСОБ ДОСТАВКИ АНТИГЕНОВ К КЛЕТКАМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Зайцева Е.С., асс. НОЦ иммунобиотехнологии
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
Руководитель: **Гинак А.И.**, докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д.26, Российская Федерация

***E-mail*:** elena30577@yandex.ru

Изучена химическая модификация антигенов вирусов гриппа *B/Florida/04/2006, A/Brisbane/59/2007* и *A/California/07/2009* в растворе. Модификацию антигенов (Аг) вируса гриппа проводили при помощи окисленного декстрана (Д) в различных соотношениях основных реагентов в реакционном растворе Аг и Д равном 1:1; 1:5; 1:10; 1:20; 1:40; 1:100.

Ключевые слова: *антигены вируса гриппа, декстран, системы доставки лекарственных веществ, титры антител.*

Разработка вакцинных препаратов для профилактики гриппа и других вирусных заболеваний является одной из основных задач фармацевтической отрасли. В настоящее время актуальным является вопрос выбора и целесообразности применения различных адъювантов в составе готового профилактического препарата на основе протективных субъединиц вируса. В тоже время в биотехнологии активно развивается направление, посвященное поиску путей моделирования новых молекулярных конструкций на основе имеющихся лекарственных средств, с целью создания новых адресных средств доставки терапевтических грузов. Модификация специфических антигенов вируса с помощью окисленного декстрана может решить вопрос доставки высокоспецифичных антигенных компонентов вакцинных препаратов к клеткам мишеням и способствовать усилению иммунного ответа организма.

Экспериментальная часть

В работе использовали антигены вирусов гриппа штаммов *B/Florida/04/2006, A/Brisbane/59/2007* и *A/California/07/2009*, полученные при производстве субъединичной вакцины против гриппа, декстран в форме 6 % раствора полиглюкина для инфузий. Основываясь на ранее проведенных работах [1, 2] активацию декстрвана проводили при помощи периодата калия до степени окисления 20 %. Количественное определение полисахаридной составляющей в полученных антиген-полисахаридных конструкциях проводили в соответствии с методикой, изложенной в статье Roe J.H. [3].

Определение белка проводили в соответствии с методикой, изложенной в ОФС 1.2.3.0012.15 «Определение белка», метод 2 (Метод Лоури, колориметрический).

Взаимодействие антигенов вируса гриппа с предварительно окисленным декстраном происходит с образованием N-замещенного имина (основания Шиффа), образующегося в результате реакции между карбонильными группами окисленного декстрана и аминогруппами белковой молекулы антигена [1, 2]. Восстановление азометиновых связей –CH=N– в продукте реакции осуществляли при помощи 0,1 М раствор боргидрида натрия в содовом буфере pH 8,9±0,2 при температуре 2-6 °C, при постоянном перемешивании в течение 1 часа.

В ходе реакции взаимодействия антигенов вируса гриппа с предварительно окисленным декстраном определяли изменение степени связывания свободных аминогрупп в зависимости от количества молей карбонильных групп окисленного декстрана взятого в реакцию модификации за 1 час.

Изменение степени связывания аминогрупп в зависимости от количества молей карбонильных групп окисленного декстрана взятого в реакцию модификации представлено на рисунке.

При соотношении в реакционной среде 50 моль карбонильных групп окисленного декстрана на 1 моль аминогрупп антигенов вируса гриппа наблюдается изобестическая точка, когда достигается степень превращения аминогрупп от 40 % до 50 % не зависимо от штамма вируса гриппа. Такой факт означает, что половина свободных аминогрупп антигенов вируса гриппа принимает участие во взаимодействии с карбонильными группами окисленного декстрана с образованием ковалентной связи между полисахаридом и белковой молекулой антигенов вируса гриппа независимо от штамма вируса. Следовательно, можно утверждать об универсальности метода и определении условий получения продукта с заданными и управляемыми свойствами.

Исследование иммуногенных свойств полученных образцов на основе антиген-полисахаридных комплексов показало, что все модифицированные образцы антигенов вируса гриппа *B/Florida/04/2006, A/Brisbane/59/2007* и *A/California/07/2009* при введении их животным обеспечивают прирост специфических антител. При иммунизации животных образцами на основе антиген-полисахаридных комплексов происходила выработка специфических антител. Величина титра специфических антител в сыворотке крови животных изменялась в зависимости от соотношения Аг-Д в реакционном растворе. Модификация антигенов вируса гриппа не затронула области антигенных детерминант, а в некоторых случаях даже усилила их действие [5]. Декстран обладает тропностью к вакуолярному аппарату, в частности фагоцитирующих клеток системы мононуклеарных фагоцитов и лейкоцитов, помимо улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции декстраны активируют систему Th1 клеточного иммунного ответа [6]. Кроме того декстран, являясь «тимуснезависимым» антигеном, сам предпочтительно и непосредственно стимулирует В-лимфоциты которые в свою очередь также активируют Т-лимфоциты, а значит и систему гуморального иммунитета.

Выводы

В результате проведенной работы были получены новые антиген-полисахаридные конструкции, обладающие иммуногенными свойствами. Полученные антиген-полисахаридные конструкции могут быть рассмотрены в качестве систем доставки высокоспецифичных поверхностных антигенов вируса гриппа к клеткам иммунной системы, способными увеличивать силу иммунного ответа за счет активации системы гуморального и клеточного иммунитета одновременно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева, Е.С., Трухин В.П., Москвичев Б.В. Молекулярная конструкция на основе антигенов вируса гриппа. «В мире научных открытий». 2016. 2(74). 103-119. DOI: 10.12731/wsd-2016-2-7.

2. Зайцева, Е.С., Полякова И.Н., Гинак А.И. Наноконструкции на основе антигенов вируса гриппа для создания новых противогриппозных вакцин. Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). 2017. 41(67). 89-92.

3. Roe, J.H. The determination of dextran in blood and urine with anthrone reagent / J.H. Roe // J. Biol. Chem. – 1954. – Vol. 208. – № 2. – P. 889-896.

4. Inflluenza Research Database. Available at: http://www.fludb.org/ [Accessed 15 November, 2019].

5. Зайцева Е.С., Талалаева О.Ю., Москвичева Я.Б., Нынь И.В., Гинак А.И. Иммуногенность химически модифицированных полисахаридами антигенов вируса гриппа. Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). 2012. 15(41). 75-78.

6. Шкурупий, В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизеология и адресная терапия. Москва: Издательства РАМН, 2007. 536 с.

SUMMARY

ANTIGEN-POLYSACCHARIDE CONSTRUCTIONS AS AN ALTERNATIVE METHOD OF DELIVERY OF ANTIGENS TO CELLS OF THE IMMUNE SYSTEM

Zayteva E.S. ass. SEC immunobiotechnology
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The chemical modification of influenza virus antigens *B/Florida/04/2006*, *A/Brisbane/59/2007* and *A/California/*07/2009 in solution was studied. Modification of antigens (Ag) of the influenza virus was carried

out using oxidized dextran (D) in various ratios of the main reagents in the reaction solution of Ag and D equal to 1: 1; 1: 5; 1:10; 1:20; 1:40; 1: 100.

Keywords: *influenza antigens, dextran, drug delivery systems, antibody titers.*

REFERENCES

1. Zajceva, E.S., Truhin V.P., Moskvichev B.V. Molekuljarnaja konstrukcija na osnove antigenov virusa grippa. «V mire nauchnyh otkrytij». 2016. 2(74). 103-119. DOI: 10.12731/wsd-2016-2-7. (in Russian).

2. Zajceva, E.S., Poljakova I.N., Ginak A.I. Nanokonstrukcii na osnove antigenov virusa grippa dlja sozdanija novyh protivogrippoznyh vakcin. Izvestija Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tehnologicheskogo instituta (tehnicheskogo universiteta). 2017. 41(67). 89-92. (in Russian).

3. Roe, J.H. The determination of dextran in blood and urine with anthrone reagent / J.H. Roe // J. Biol. Chem. – 1954. – Vol. 208. – № 2. – P. 889-896.

4. Inflluenza Research Database. Available at: http://www.fludb.org/ [Accessed 15 November, 2019].

5. Zajceva E.S., Talalaeva O.Ju., Moskvicheva Ja.B., Nyn' I.V., Ginak A.I. Immunogennost' himicheski modificirovannyh polisaharidami antigenov virusa grippa. Izvestija Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tehnologicheskogo instituta (tehnicheskogo universiteta). 2012. 15(41). 75-78. (in Russian).

6. Shkurupij, V.A. Tuberkuleznyj granulematoz. Citofizeologija i adresnaja terapija. Moskva: Izdatel'stva RAMN, 2007. 536 s. (in Russian).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ А

Зельманчук И.С., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Гершович П.М.**, доцент, к.б.н., руководитель ДРГП
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** izelmanchuk96@gmail.com

В данной работе рассмотрен патогенез гемофилии А, представлены строение и функции фактора VIII, также описана генная терапия на основе вирусных векторов, её основные преимущества.

Ключевые слова: *гемофилия А, фактор VIII, генная терапия, вирусные векторы.*

Гемофилия А – наследственная патология свертываемости крови, вызванная дефицитом белка свертывания фактора VIII (FVIII) в результате мутаций в гене, кодирующем этот белок [1].

Кровотечения при гемофилии являются результатом нарушения вторичного гемостаза, первичный гемостаз остаётся в норме. Однако гемостатическая пробка из тромбоцитов недостаточно укреплена фибрином, так как из-за дефицита FVIII не образуется достаточное количество тромбина, необходимого для превращения фибриногена в фибрин [2]. Сгустки со слабой структурой легко распадаются, поэтому любая незначительная травма может привести к серьезному кровотечению и даже смерти. Полное излечение от гемофилии А невозможно, для профилактики гемофилии А используется заместительная терапия – регулярное введение препаратов, содержащих недостающий белок FVIII.

Фактор свертывания крови VIII – это гликопротеин, синтезируемый в эндотелии синусоидных капилляров печени, состоит из шести доменов – A1-A2-B-A3-C1-C2. FVIII протеолитически активируется тромбином. Активная форма фактора свертывания VIII (FVIIIa) представляет собой тример, состоящий из A1, A2 и связанных A3 – C1–C2 доменов. Функция FVIIIa в каскаде коагуляции заключается в амплификации активации фактора X в присутствии FIXa, фосфолипидов и ионов кальция [3].

Генная терапия гемофилии на основе аденоассоциированных вирусов (AAV) – экспериментальный метод лечения, который включает в себя использование модифицированного вирусного капсида (который не вызывает заболевания) для доставки копии гена, кодирующего фактор свертывания крови, отсутствующий у больных гемофилией. AAV – одноцепочечные ДНК-вирусы с геномами, длина которых составляет ~4,7 тысяч нуклеотидов (т.н.) [4]. Семейство этих векторов – одно из самых эффективных и безопасных, и в настоящее время они используются во множестве клинических исследований разрабатываемых препаратов генной терапии. После введения вируса восстановленный биосинтез нужного белка в клетках позволяет

нивелировать или значительно снизить последствия врожденного (или приобретенного) патологического процесса. Основное преимущество генной терапии – долговременная (3-10 лет) экспрессия терапевтического гена в конкретных клетках и тканях, и соответственно, отсутствие необходимости регулярных инъекций, как при заместительной терапии.

При разработке генотерапевтического продукта на первоначальном этапе доклинических исследований необходимо оценить эффективность терапии *in vitro*. Предполагается исследовать препараты как с использованием последовательности FVIII, так и альтернативные трансгены. Для этого будет необходимо подобрать клеточные линии для тестирования соответствующих конструкций, провести трансдукцию клеток выбранными AAV препаратами, а также выбрать методы оценки эффективности трансдукции, чтобы сделать вывод о возможности применения данных конструкций для дальнейших исследований и терапии гемофилии А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Soucie J. M. et al. Occurrence of hemophilia in the United States //American journal of hematology. – 1998. – Т. 59. – №. 4. – С. 288-294.

2. Plug I. et al. Bleeding in carriers of hemophilia //Blood. – 2006. – Т. 108. – №. 1. – С. 52-56.

3. Mazurkiewicz-Pisarek A. et al. The factor VIII protein and its function //Acta Biochimica Polonica. – 2016. – Т. 63. – №. 1. – С. 11-16.

4. Lisowski L., Tay S. S., Alexander I. E. Adeno-associated virus serotypes for gene therapeutics //Current opinion in pharmacology. – 2015. – Т. 24. – С. 59-67.

5. Rangarajan S. et al. AAV5–factor VIII gene transfer in severe hemophilia A //New England Journal of Medicine. – 2017. – Т. 377. – №. 26. – С. 2519-2530.

6. Liu Y. P. et al. Towards AAV5-mediated Gene Therapy for Hemophilia A with a Factor IX Variant that functions independently of FVIII //American Society of Gene and Cell Therapy. – 2019.

7. Louvain-Quintard V. B. et al. Thrombin-activable factor X re-establishes an intrinsic amplification in tenase-deficient plasmas //Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Т. 280. – №. 50. – С. 41352-41359.

SUMMARY

APPLYING OF GENE THERAPY FOR TREATMENT HEMOPHILIA A

Zelmanchuk I.S., 1st year graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this paper, the pathogenesis of hemophilia A is considered, the structure and functions of factor VIII are presented, gene therapy based on viral vectors, its main advantages are also described.

Keywords: *hemophilia A, factor VIII, gene therapy, viral vectors.*

REFERENCES

1. Soucie J. M. et al. Occurrence of hemophilia in the United States //American journal of hematology. – 1998. – Т. 59. – №. 4. – С. 288-294.

2. Plug I. et al. Bleeding in carriers of hemophilia //Blood. – 2006. – Т. 108. – №. 1. – С. 52-56.

3. Mazurkiewicz-Pisarek A. et al. The factor VIII protein and its function //Acta Biochimica Polonica. – 2016. – Т. 63. – №. 1. – С. 11-16.

4. Lisowski L., Tay S. S., Alexander I. E. Adeno-associated virus serotypes for gene therapeutics //Current opinion in pharmacology. – 2015. – Т. 24. – С. 59-67.

5. Rangarajan S. et al. AAV5–factor VIII gene transfer in severe hemophilia A //New England Journal of Medicine. – 2017. – Т. 377. – №. 26. – С. 2519-2530.

6. Liu Y. P. et al. Towards AAV5-mediated Gene Therapy for Hemophilia A with a Factor IX Variant that functions independently of FVIII //American Society of Gene and Cell Therapy. – 2019.

7. Louvain-Quintard V. B. et al. Thrombin-activable factor X re-establishes an intrinsic amplification in tenase-deficient plasmas //Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Т. 280. – №. 50. – С. 41352-41359.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРОТЕАЗ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

Ильющенко А.Ю., студ. 4 курса
Руководители: **Глазова Н.В**., к. х. н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ilyushchenko.aleksandr@pharminnotech.com

В медицине и ветеринарии часто используются протеазы, благодаря своим специфическим свойствам. В частности, трипсин. Трипсин в организме участвует в расщеплении белков в тонком кишечнике. Он гидролизует пептидные связи, а также сложные эфиры и амиды. Получают трипсин из животного сырья, а именно поджелудочной железы крупного рогатого скота.

***Ключевые слова**: медицина, сорбенты, трипсин, сорбция.*

Экспериментальная часть

Целью работы является изучение сорбционных свойств трипсина для последующей разработки технологии выделения и очистки трипсина из экстракта животного сырья с использованием сорбционных методов.

На производствах для выделения и очистки трипсина из экстракта используют малоэффективные методы высаливания и осаждения. Использование сорбционных методов увеличит выход трипсина.

Для разработки сорбционного метода выделения и очистки трипсина из животного сырья используется модельный раствор трипсина. В исследовании проводится выбор оптимального сорбента и оптимального значения pH сорбции.

В работе использовался препарат «Трипсин» производства Самсон-Мед. Для анализа общего содержания белка использовался метод Лоури [1], для определения протеолитической активности метод Кунитца [2]. Характеристика сорбентов, использованных в работе приведена ниже (Таб.1).

Используемые сорбенты:

1. Сульфокатиониты: Purolite-C150, Purolite-C160, (PUROLITE international limited, Великобритания);
2. Карбоксильные катиониты Purolite-C108DR, (PUROLITE international limited, Великобритания), Биокарб;
3. Аммонийный анионит Purolite-A400 (PUROLITE international limited,Великобритания).

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОРБЕНТОВ

Характеристики	Purolite C108DR	Purolite C150	Purolite C160	Purolite A400	Биокарб
Структура полимера	Сополимер стирола и полиакриловой кислоты	Сополимер стирола и дивинилбензола	Сополимер стирола и дивинилбензола	Сополимер стирола и дивинилбензола	Сополимер полиакриловой кислоты и диметакрилат этиленгликоля
Функц. группа	R-COOH	$R\text{-}SO_3H$	$R\text{-}SO_3H$	$R\text{-}(CH_3)N$	R-COOH
Внешний вид	Мелкие сферические зерна белого цвета	Сферические зерна бежевого цвета	Сферические зерна темно-коричневого цвета	Полупрозрачные золотистые сферические гранулы	Мелкие сферические зерна белого цвета
Полная обмен. емкость	1,4 г- экв / л	1,8 г- экв / л	2.3 г-экв/л	1,3 г-экв / л	12,7 г- экв / л
Коэф. набухания	1,7	1,04	1,04	1,2	5,0
Диапазон размеров частиц	40 мкм	300 – 1600 мкм	300 – 1200 мкм	350 – 1200 мкм	36 мкм
Удельный вес	1,1	1,25	1,3	1,02	-

Используемые сорбенты:

Для исследования были взяты сорбенты: слабый карбоксильный катионит Purolite C108DR и сильный сульфокатионит Purolite C150.

Сорбенты подвергали кислотно-щелочной обработке. Затем брали навески сорбентов массой в 100 мг, предварительно уравновешенные буферным раствором pH = 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11. Навеску сухого уравновешенного сорбента заливали 5 мл исследуемого раствора фермента. Сорбцию вели в статических условиях при постоянном перемешивании на шейкере в течении 2 часов. По окончании сорбции измеряли ёмкость сорбентов по разности содержания белка в надосадочной жидкости и исходном растворе. Содержание белка определяли по предварительно построенной калибровочной кривой.

Результаты измерений представлены на рисунке (рис.1 – А, Б).

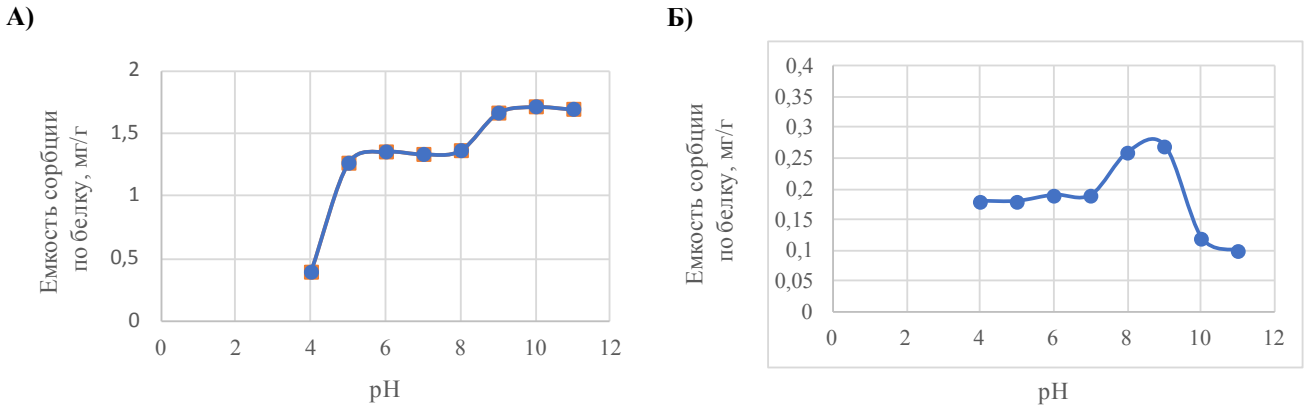


Рис. 1. Зависимость емкости сорбции от значения pH для сорбентов: А) Purolite C108DR; Б) Purolite C150

Как видно из рисунка 1, для Purolite C108DR кривая сорбции имеет характерную для карбоксильных катионитов [4] зависимость с пиком в районе изоточки ($pI_{тр}$=10,5-10,8). Однако такие условия делают сорбцию невыгодной, т.к. на стадию поступает экстракт, получаемый при pH=2.

На Purolite C150 сорбция происходит при любых значениях pH, т.к. сульфокатиониты диссоциируют в любой среде. Емкость сорбции растет до pH=9 (вблизи изоточки), после чего происходит неполная десорбция ($\%_{десорб}$=63%). Это обусловлено высокой степенью сшивки, свойственной макропористым сульфокатионитам Purolite, придающей сорбенту сильные гидрофобные свойства. Для проведения эффективной десорбции впоследствии будет необходим органический растворитель.

Выводы

Для сорбции трипсина больше подходит макропористый сульфокатионит Purolite C150, однако процесс десорбции потребует применения органического растворителя.

Карбоксильный катионит Purolite C108DR не рекомендуется для применения, поскольку потребует слишком большого изменения pH.

В дальнейшем планируется провести исследования для сорбентов Purolite C160, Purolite A400 и Биокарб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – №1. – P. 265-275.

2. Kunitz, M. Crystalline soybean trypsin ingibitor./ J. Gen. Phisiol./ 1974. – P.291-300.

3. Purolite®. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.purolite.com/ (дата обращения: 05.02.2020).

4. Шатаева, Л.К. Карбоксильные катиониты в биологии / Л.К. Шатаева, Н.Н. Кузнецова, Г.Э. Елькин; под ред. профессора Г.В. Самсонова. – Ленинград: Наука, 1979. – с. 218-230.

SUMMARY

EXTRACTION AND PURIFICATION OF PROTEASES FROM ANIMAL RAW MATERIAL

Ilyushchenko A.Y., 4th year student

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;

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

In medicine and veterinary medicine, proteases are often used, due to their specific properties. In particular, trypsin.

Trypsin in the body is involved in the breakdown of proteins in the small intestine. It hydrolyzes peptide bonds, as well as esters and amides. Trypsin is obtained from animal raw materials, namely the pancreas of cattle.

Keywords: *medicine, sorbents, trypsin, sorption.*

REFERENCES

1. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – №1. – P. 265-275.

2. Kunitz, M. Crystalline soybean trypsin ingibitor./ J. Gen. Phisiol./ 1974. – P. 291-300.

3. Purolite®. [Electronic resours] – http://www.purolite.com/ (date of application: 05.02.2020).

4. Shataeva, L.K. Carboxyl cation exchangers in biology / L.K. Shataeva, N.N. Kuznetsova, G.E. Yelkin; under the editorship of professors G.V. Samsonov. – Leningrad: Science, 1979. – P. 218-230. (in Russia)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ПРИ РАЗРАБОТКЕ БИОАНАЛОГОВ

Исаева А.А., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Топкова О.В.**, канд. биолог. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** anna.isaeva@pharminnotech.com

В данной статье рассматривается применение концепции Quality by Design (QbD) в процессе разработки биоаналоговых лекарственных препаратов для определения критических параметров качества.

Ключевые слова: *биоаналоги, критические параметры качества, Quality by Design, управление качеством.*

Одним из перспективных направлений фармацевтической промышленности является разработка и производство биоаналогов. Такие биопрепараты более доступны и позволяют значительно снижать стоимость лечения многих заболеваний, в том числе и онкологических, частота появления которых неуклонно растет. Выпуск биоаналогов стал возможен благодаря истечению действия патентов на многие биотехнологические препараты.

Что же такое биоаналоги? Согласно федеральному закону «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ, биоаналоговым (биоподобным) лекарственным препаратом (биоаналогом) является биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным (оригинальным) биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. Чаще всего биоаналоги представляют собой лекарственные препараты на основе белков, полученных путем биологического синтеза в клетках животных и бактерий.

Разработка и производство биоаналогов имеет ряд сложностей. Биотехнологические процессы вариативны, на их результат влияют множество факторов: продуцент, питательная среда, условия культивирования и др. Для стабильного получения продукта, соответствующего показателям качества, необходимо использовать систему, позволяющую эффективно управлять качеством продукции и возможными рисками. С помощью концепции Quality by Design (QbD, «Спланированное качество», «Качество через дизайн») возможно создать подобную систему. Согласно этой концепции, качество нужно вкладывать в лекарственный препарат ещё на стадии разработки, при этом необходимо понимать свойства продукта, технологию

его производства, а также знать возможные риски, связанные с разработкой и производством данного продукта.

Помимо этого, актуальность применения QbD при создании биоаналогов обусловлена высокой конкуренцией на фармацевтическом рынке, которая вынуждает производителей использовать новые подходы к разработке и производству лекарственных средств, чтобы выпускать конкурентоспособную и качественную продукцию.

Применение концепции Quality by Design описано в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка». QbD – это систематический подход к разработке, основанный на надежных научных данных и управлении рисками по качеству, который начинается с предопределенных целей и улучшает понимание продукта и процесса, а также контроля производственного процесса. Существуют два основных подхода к процессу разработки фармацевтических препаратов: минимальный и улучшенный (QbD). Обычно применяемые на практике методы находятся между этими двумя подходами.

В соответствии с минимальным подходом процесс фармацевтической разработки лекарственного препарата включает в себя следующие элементы: 1. Составление профиля целевого продукта, который включает в себя определение лекарственной формы, способа введения, биодоступности, дозировки и стабильности. 2. Выделение критических параметров качества (CQAs). 3. Определение качественных параметров лекарственных субстанций и вспомогательных веществ. 4. Подбор технологического процесса. 5. Выбор стратегии контроля.

Улучшенный подход должен содержать не только компоненты минимального подхода, но и некоторые дополнительные: 1. Систематическую оценку и совершенствование технологии (определение свойств материалов и параметров процессов, которые могут повлиять на качество продукта; определение функциональной характеристик, которые связывают свойства материалов и параметры процессов с критическими параметрами качества продукта) 2. Более глубокое понимание процесса в сочетании с управлением рисками по качеству для установления соответствующей стратегии контроля качества.

Благодаря применению улучшенного подхода можно добиться значительного упрощения как рутинных процессов управления качеством, так и совершенствования всего производства.

Рассмотрим более подробно определение критических параметров качества при разработке биоаналогов.

Критическими параметрами качества являются физические, химические, биологические, микробиологические характеристики лекарственной субстанции, вспомогательных веществ, полупродуктов и готовых лекарственных препаратов. Для обеспечения желаемых характеристик, качества и безопасности готового продукта величины критических параметров должны находиться в пределах, не допускающих отклонения характеристик продукта.

В случае производства биоаналогов необходимо подтверждать биоэквивалентность биоаналога оригинальному биотехнологическому препарату, поэтому при определении критических параметров качества конечного продукта следует ориентироваться на параметры оригинального биологического препарата. Конкретные критические показатели качества и допустимый диапазон их значений определяется экспериментально или, если возможно, на основании данных, полученных при производстве оригинального биопрепарата.

Необходимо также определить доверительный интервал значений, в пределах которого можно говорить о биоаналогичности препаратов. При различии значений отдельных критических параметров качества биоаналога, по сравнению с оригинальным препаратом, производитель должен доказать отсутствие отрицательного влияния на эффективность и безопасность препарата.

Определение критических параметров качества является основополагающим элементом системы управления качеством. Знание этих параметров позволяет в дальнейшем осуществлять контроль препарата в течение производственного цикла.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development [Электронное издание]. Режим доступа: http://www.ema.europe.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development [Дата обращения – 25.02.2020].

2. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Электронное издание]. Режим доступа: http://base.garant.ru/12174909 [Дата обращения – 25.02.2020].

3. Иванов Р. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов) / Р. Иванов, Г. Секарёва, О. Кравцова [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014; 1: 21-36.

4. Максимкина Е.А. Государственное регулирование аналогичных биологических лекарственных препаратов для медицинского применения (биоаналогов) в Европейском союзе / Е.А. Максимкина, А. Кудрин, Ж.И. Алыдышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых // Ремедиум. 2013; 7: 60-66.

SUMMARY

DETERMINATION OF CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES IN THE DEVELOPMENT OF BIOSIMILARS

Isaeva A.A., 1st year MS student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article discusses the application of the Quality by Design (QbD) concept in the development of biosimilars drugs to determine critical quality attributes.

Keywords: *biosimilars, critical quality attributes, Quality by Design, quality management.*

REFERENCES

1. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development [Electronic edition]. Режим доступа: http://www.ema.europe.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development [Call date – 25.02.2020].

2. Federal Law No. 61-ФЗ of 12 April 2010 “On the Circulation of Medicines.” [Electronic edition]. Access mode: http://base.garant.ru/12174909 [Call date – 25.02.2020]. (in Russian)

3. Ivanov Roman, Sekaryova Galina, Krutsov Olga, Kudlai Dmitry, Lukianov Sergey, Tikhonov Irina, Dömina Alexander, Maksumova Lola, Nikitina Irina, Obukhov Alexander, Zaytsov Dmitry, Stepanov Alexey, Nozyreva Marina, Samsonov Mikhail. Rules for the Conduct of Research on Bioanalog Drugs (Bioanalogs). Pharmacokinetics and pharmakodinamika. 2014; 1: 21-36. 1. (in Russian)

4. Maksimkin E.A., Kudrin A., Alydysheva Z.I., Pyatigorskaya N.V., Shoreline V.V. State regulation of similar biological medicines for medical use (bioanalogs) in the European Union. Remedy allowance. 2013; 7: 60-66. (in Russian)

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ ЧИСТЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Календарова А.В., маг. 2 года обучения
Руководители: **Красильников И.В.,** проф., д-р биол. наук**,** зав. НОЦ иммунобиотехнологии СПХФУ,
Полякова И.Н., канд. хим. наук, доцент НОЦ иммунобиотехнологии СПХФУ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация,
Федеральное государственное унитарное предприятие
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
и предприятие по производству бактерийных препаратов»
Федерального медико-биологического агентства (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России),
198320, Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52, Российская Федерация

***E-mail*:** a.v.kalendarova@mail.ru

При производстве стерильных лекарственных препаратов необходима постоянная гарантия обеспечения асептических условий, выявление начальных отклонений и выработка корректирующих действий до возникновения ситуаций, приводящих к появлению нестерильной продукции. Для этой цели на фармацевтических предприятиях проводят микробиологический мониторинг производственных помещений.

Ключевые слова: *чистые помещения, микробиологический мониторинг, микробиота.*

Введение

Одним из важнейших критериев при производстве фармацевтических препаратов является концентрация взвешенных частиц и микроорганизмов в воздухе, на различных поверхностях и оборудовании. Превышение установочных норм способствует получению продукции ненадлежащего качества.

Основные сведения

Основными источниками контаминации в чистых помещениях являются персонал, ограждающие конструкции, оборудование.

При эксплуатации чистых помещений необходимо иметь документированную политику текущего контроля биозагрязнений, которая предназначена для оценки и контроля факторов, влияющих на микробиологическую чистоту процесса [1].

Для контроля соответствия помещения всем требованиям на производстве проводят микробиологический мониторинг. Частота отбора проб зависит от установленного класса чистоты данного помещения и от вида конечной обработки продукта.

Программа микробиологического мониторинга должна охватывать оценку бактериальной контаминации воздуха (КОЕ/м^3), критических поверхностей, рук и одежды персонала; оценку эффективности очистки и дезинфекции помещений и оборудования; тестирование активности дезинфектантов.

Данные мониторинга следует учитывать для совершенствования практики уборки и дезинфекции.

Ключевыми точками для отбора проб являются зоны наиболее высокой вероятности контаминации продукта; зоны наибольшего риска скопления микроорганизмов при нормальном рабочем процессе; труднодоступные зоны для уборки и дезинфекции; точки смежных зон А, В [2,3,4].

Точки отбора проб должны располагаться на высоте выполняемой операции [5].

Нормативные требования к качеству производственной среды в зависимости от класса чистоты представлены в таблице.

По результатам мониторинга микроорганизмов устанавливается уровень тревоги или уровень действия [6].

Экспериментальная часть

Объектами исследования выступают чистые помещения микробиологической лаборатории ФГУП СПбНИИВС ФМБА России. Составлен план помещений и определены критические зоны в следующих помещениях: бокс контроля стерильности, боксы контроля микробиологической чистоты, бокс контроля инактивации, боксы работы с ПБА, бокс для работы с культурами клеток. К критическим зонам в данных помещениях относятся ламинарные шкафы, поверхности рабочих столов, передаточные окна.

В данных зонах запланировано проведение микробиологического мониторинга с составлением микробиологических карт. На выделенных в процессе мониторинга микроорганизмах будет проведен анализ эффективности дезинфицирующих средств, входящих в реестр предприятия, при различных условиях (время экспозиции, концентрация, способ обеззараживания). Дезинфицирующие растворы, используемые в МБЛ, для уборки и обеззараживания: Хлорамин Б, перекись водороды, Аламинол, Гексаварт форте, Бриллиант классик, Триосепт-окси.

Вывод

Мониторинг производственных помещений является важнейшим элементом системы контроля качества. Выше были рассмотрены основные принципы исследования микробиоты чистых помещений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.В. Оценка риска микробиологического загрязнения при эксплуатации чистых помещений. Чистые помещения и технологические среды, 2010; 2 (34): 24-31.

2. МУК 4.2.734 – 99. Методы контроля. Микробиологический мониторинг производственной среды. Методические указания. – М.: Информационно-издательский центр Госкомсанэпиднадзора России, 1999. – 16 с.

3. Тихомирова О.М., Гурина С.В. Промышленная асептика в биотехнологическом производстве: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФА, 2014: 80с.

4. Clean rooms and associated controlled environments –biocontamination control (ISO 14698). Geneva, International Organization for Standardization, 2004.

5. Федотов А.Е. Чистые помещения. М.: АСИНКОМ, 2015: 512 с.

6. Гунар О.В., Сахно Н.Г., Рощина М.В. Микробиологический мониторинг помещений лаборатории микробиологии. Анализ рисков. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2013; 4: 12-16.

SUMMARY

SURVEY OF MICROBIOTA OF CLEAN ROOMS

Kalendarova .V. 2nd year master degree.
[1]Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,
197376, St. Petersburg, Prof. Popov St., 14, Russian Federation
[2]St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums
and the enterprise for the production of bacterial preparations,
198320, St. Petersburg, Krasnoye Selo, Svobody St., 52, Russian Federation

A constant guarantee of the stability of aseptic conditions, the identification of initial deviations and the development of corrective actions before situations arise that lead to the appearance of non-sterile products are necessary in the production of medicines. For this purpose, microbiological monitoring of production facilities is carried out at pharmaceutical enterprises.

***Keywords*:** *clean rooms, environmental monitoring, microbiota.*

REFERENCES

1. Aleksandrov A.V. Ocenka riska mikrobiologicheskogo zagryazneniya pri jekspluatacii chistyh pomeshhenij. Chistye pomeshheniya I tehnologicheskie stedy, 2010; 2 (34): pp. 24-31.

2. MUK 4.2.734 – 99. Metody kontrolya. Mikrobiologicheskij monitoring proizvodstvennoj sredy. Metodicheskie ukazaniya. – M.: Informacionno-izdatel`skij centr Goskomsanjepidnadzora Rossii, 1999. – 16 p. (in Russian).

3. Tihomirova O.M., Gurina S.V. Promyshlennaya aseptika v biotehnologicheskom proizvodstve: uchebno – metodicheskoe posobie. Sankt-Peterburg: Izd-vo SPHFA, 2014: 80 p. (in Russian).

4. Clean rooms and associated controlled environments –biocontamination control (ISO 14698). Geneva, International Organization for Standardization, 2004.

5. Fedotov A.E. Chistye pomeshheniya. M.: ASINKOM, 2015: 512 p. (in Russian).

6. Gunar O.V., Sahno N.G., Roshhina M.V. Mikrobiologicheskij monitoring pomeshhenij laboratorii mikrobiologii. Analiz riskov. Gunar O. V., Saxno N. G., Roshhina M. V. Mikrobiologicheskij monitoring pomeshhenij laboratorii mikrobiologii. Analiz riskov. Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya, 2013; 4: pp. 12-16. (in Russian).

ПОДБОР СОРБЕНТОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОМПЛЕКСА ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ

Караваева Л.И., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Глазова Н.В.,** канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14 Российская Федерация

***E-mail*:** Lolita.Karavaeva@spcpu.ru

Изучен гель-хроматографический состав экстракта поджелудочной железы северного оленя, 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.

Ключевые слова: *поджелудочная железа, северный олень, гидролитические ферменты, панкреатин, сорбция, десорбция.*

Введение

В настоящее время ферментные препараты имеют высокий спрос на российском рынке.Особенно востребованы ферментные препараты для лечения заболеваний ЖКТ, которые получают из животного сырья, а именно из органов крупного рогатого скота. В районах крайнего севера России широко распространено

оленеводство, поэтому, актуальной задачей является поиск методов выделения и очистки ферментных препаратов из поджелудочной железы северного оленя (СО).

Экспериментальная часть

Объектами исследования являются: поджелудочные железы северного оленя,модельные растворы препаратов: Панкреатин (Sigma-Aldric, Germany), Амилосубтилин (Г3Х ООО Сиббиофарм), Lipopan 100L (Novozymes), Протосубтилин Г3Х (ООО Сиббиофарм, Россия).

В работе использовались сорбенты: Сульфокатиониты: КУ-23, Purolite-C150, Карбоксильный катионит Purolite-C115EC; Анионит PUROLITE A400MBOH; Неионогенный сорбент PURASORB AP 500.

В работе предварительно был проведен сравнительный гель-хроматографический анализ экстракта поджелудочной железы СО и модельного раствора препарата Панкреатин, в котором протеазы находятся в активной форме. В ходе анализа было выявлено, что в экстракте поджелудочной железы СО также протеазы находятся в активной форме.[1]

С помощью полученных данных были изучены сорбционные процессы на модельном растворе в статических и динамических условиях на сорбентах различной структуры.

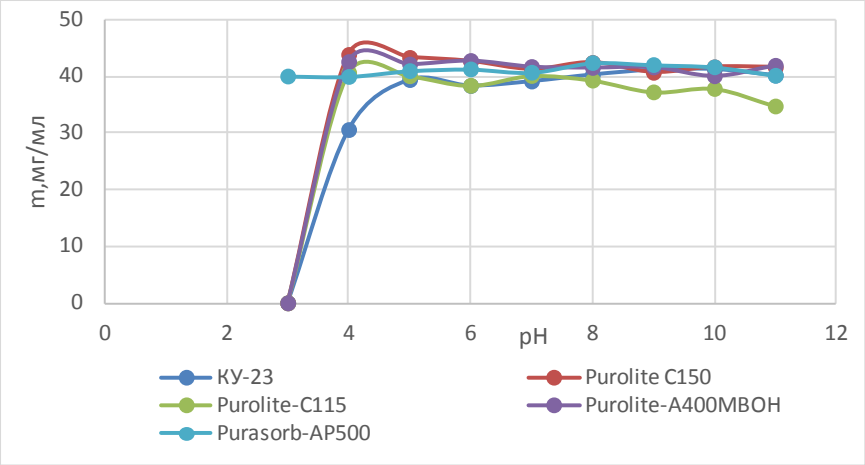


Рис. 1. Зависимость емкости сорбции от значения pH на сорбентах: КУ-23, Purolite-C115EC, Purolite C150, Purolite A400MBOH, Purasorb AP 500

Из рис. 1 видно, что максимальное значение ёмкости сорбции достигается при значении pH 4. Для сорбента Purasorb AP500 емкость сорбции не зависит от значения pH, так как данный сорбент является неионогенным.

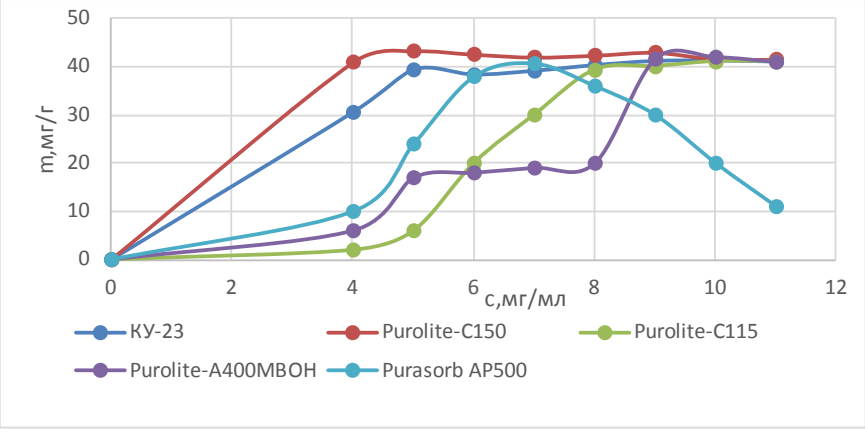


Рис. 2. Изотермические процессы сорбции на сорбентах КУ-23, Purolite-C115EC, Purolite C150, Purolite A400MBOH, Purasorb AP 500

Как видно из рис. 2 изотермические процессы сорбции «Панкреатина» на сорбентах КУ-23 и Purolite C-150 характеризуются начальным участком изотермы Ленгмюра. Процессы сорбции на сорбенте Purolite C-115EC

характеризуются кооперативной изотермой. Процессы сорбции на сорбенте Purasorb AP500 характеризуются аномальными изотермами с максимумом. Для Purolite A400MBOH была получена изотерма БЭТ.

По полученным графикам (рис. 1.) были рассчитаны коэффициенты распределения (K_d) для каждого исследуемого сорбента.

Таблица 1

КОЭФФИЦИЕНТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ СОРБЕНТОВ

Сорбент	Коэффициент распределения, мл/г
PuroliteA400MBOH	8,66
Purolite-C150	10,91
Purolite-C115EC	11,43
КУ-23	7,88
Purasorb-AP500	5,81

Как видно из таблицы 1, наибольшим сродством к панкреатину обладают сульфокатионит Purolite-C150 и карбоксильный катионит Purolite-C115EC.

Изучение динамического процесса сорбции и десорбции панкреатических ферментов проводили на выбранных сорбентах с помощью модельных растворов ферментных препаратов Амилосубтилин, Lipopan100L, Протосубтилин. Предварительно была проведена оптимизация процессов сорбции и десорбции гидролитических ферментов в динамических условиях [2].

В ходе эксперимента было выявлено, что при десорбции α-амилазы, липазы, протеазы на сорбентах Purolite C150 и Purolite-C115EC уменьшается выход ферментов, что связано с гидрофобной матрицей сорбента. По полученным данным были рассчитаны выходы ферментов на стадии десорбции на сорбентах: Purolite C150 и Purolite-C115EC (табл. 2).

Таблица 2

ВЫХОДЫ ФЕРМЕНТОВ НА СТАДИИ ДЕСОРБЦИИ

Фермент	Purolite C150	Purolite-C115EC
α-амилазы	83%	89%
Липазы	80%	93%
Протеаза	86%	89%

Как видно из табл. 2, наилучшим сорбентом для сорбции липазы, амилазы, протеазы является сорбент Purolite-C115EC.

Выводы

Изучен гель-хроматографический состав раствора препарата «Панкреатин» и экстракта поджелудочной железы СО. Выявлено, что в поджелудочной железе северного оленя и в поджелудочной железе крупного рогатого скота присутствуют идентичные гидролитические ферменты.

Сорбция раствора «Панкреатин» в статистических условиях показала, что наибольшим сродством к панкреатину обладают сульфокатиониты Purolite-C150 и карбоксильный катионит Purolite-C115EC. Изучены процессы сорбции и десорбции α-амилазы, липазы, протеазы на выбранных сорбентах.Выявлено, что наилучшим сорбентом является сорбент Purolite-C115EC.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курочкина, А.С. Выделения и очистка комплекса гидролитических ферментов из поджелудочной железы северного оленя./ Курочкина, А.С //ВКР, Санкт-Петербург, 2019 г. СПХФУ.

2. Караваева, Л.И. Разработка сорбционного метода выделения и очистки комплекса гидролитических ферментов из поджелудочной железы северного оленя/Караваева Л.И., Стучаева А.А., Глазова Н.В. //

Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 07-08 ноября, СПб.: СПХФУ, 2019. – С. 204-208.

SUMMARY

SELECTION OF SORBENTS FOR THE DEVELOPMENT OF A SORPTION METOHOD FOR ISOLATION AND CLEANING OF A COMPLEX OF HYDROLYTIC ENZYMES FROM PANCREAS REINDEER

Karavaeva L.I., 1th year post graduate student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The gel chromatographic composition of the reindeer pancreas extract was studied, the parameters of sorption of hydrolytic enzymes from a model solution of pancreatin and the reindeer pancreas extract under statistical and dynamic conditions on sorbents of varios structures were studied. An effective sorbent and conditions for sorption and desorption of enzymes from a model solution of pancreatin were selected.

Keywords: *pancreas, reindeer, hydrolytic enzymes, pancreatin, sorption, desorption.*

REFERENCES

1. Kurochkina, A.S. Isolation and perification of a complex of hydrolytic enzymes from the reindeer pancreas / Kurochkina, A.S.// VKR, St.Petersburg, 2019 SPCPU. (in Russian).

2. Karavaeva, L.I. Development of a sorption extuaction method and purification of a complex of hydrolytic enzymes from the reindeer pancreas / Karavaeva, L.I.? Stuchaeva A.A., Glazova N.V. // Collection of materials of the VII All-Russian scientific and practical conference with international participation «Innovation in the health of the nation», St.Petersburg, November 07-08, St.Petersburg: SPFU, 2019.-C. 204-208. (in Russian).

СПЕЦИФИКАЦИЯ ТРЕБОВАНИЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ КАК ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ТЕХНИЧЕСКОГО ПЕРЕВООРУЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Кириллов А.С., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Топкова О.В**., канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anton.kirillov@spcpu.ru

В статье предложен вариант технического перевооружения производства пробиотических препаратов посредством замены морально устаревшего оборудования более производительным, а также показана важность разработки спецификаций требований пользователя на основное технологическое оборудование.

Ключевые слова: *пробиотические препараты, техническое перевооружение, спецификация требований пользователя.*

Пробиотики – это микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения положительное влияние на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина за счет стабилизации и оптимизации функции микробиоценоза кишечника [1].

К микроорганизмам, обеспечивающим пробиотические свойства относятся: лактобактерии, бифидобактерии, непатогенные разновидности *Enterococcus*, *Escherichia coli*, молочнокислый стрептококк. Все эти микроорганизмы содержатся в некоторых продуктах питания, а также входят в состав специализированных биопрепаратов называемых пробиотическими. Они формируют защитный барьер на слизистых оболочках, предохраняют организм от воздействия токсичных веществ, поддерживают нормальную работу иммунной системы, вырабатывают витамин К, фолиевую кислоту, биотин. При малейших изменениях количественного или качественного бактериального состава возникает дисбиоз, вызывающий различные

заболевания. Пробиотические препараты имеют жидкий, сухой (лиофилизированный), капсулированный формат и направлены на заселение желудочно-кишечного тракта «правильными» бактериями.

С каждым годом потребность в пробиотических препаратах растет, поэтому заводам, выпускающим данные препараты, необходимо наращивать производственные мощности [2]. С учетом того, что многие производства используют бутыли для выращивания в них культуры микроорганизмов, увеличение объема выпускаемой продукции становится невозможным ввиду наличия явных недостатков у данного оборудования: сложность поддержания асептических условий и ряда важных параметров процесса, невозможность автоматизации производства и, как следствие, много ручного труда. Исключить перечисленные недостатки, повысить производительность и автоматизировать производство позволяет его техническое перевооружение, а именно замена бутылей на емкостное оборудование (биореакторы, смесители, сборники). При этом технологический процесс претерпевает изменения лишь в аппаратурном оформлении, а сама технология ступенчатого культивирования микроорганизмов остается неизменной.

За основу было взята технология производства пробиотических препаратов, содержащих бифидобактерии (бактериальные клетки *Bifidobacterium bifidum*), так как они являются наиболее многочисленной группой пробиотических фармакологических препаратов, производимых и продаваемых в России. Данные препараты способны корректировать различные дисбиозы, подавлять рост и размножение условно-патогенных микроорганизмов, повышать неспецифическую резистентность макроорганизма. Бифидосодержашие пробиотики назначают также для восстановления микрофлоры кишечника и стимулирования его функциональной деятельности, для профилактики госпитальных инфекций.

Для подбора технологического оборудования были проведены материальные расчеты всех необходимых стадий производства: стадий получения пассажей культуры бифидобактерий, приготовления различных питательных сред для их выращивания, а также стадии получения полуфабриката (добавления защитной среды). Результатом данных расчетов стал выбор следующего технологического оборудования:

1. Биореакторы (ферментаторы) различных объемов (емкостные аппараты закрытого типа с механическим перемешивающим устройством). Используются для ступенчатого культивирования клеток бифидобактерий, то есть по истечении определенного времени бактериальная масса переносится в аппарат большего объема. Такая технология обусловлена снижением количества питательных веществ в среде по мере увеличения количества микробных клеток, что препятствует дальнейшему накоплению биомассы в аппарате. Кроме того, для накопления большей биомассы нужен больший объем питательной среды и аппарата в целом.

2. Смесители различных объемов (емкостные аппараты закрытого типа с механическим перемешивающим устройством). Необходимы для приготовления питательных сред. Их конструктивные особенности позволяют обеспечить асептичность процесса и необходимые требования, предъявляемые к питательным средам.

3. Сборники различных объемов (емкостные аппараты закрытого типа без перемешивающего устройства). Их функция заключается в хранении питательных сред или их компонентов, которые впоследствии поступают в смеситель.

Подобранное оборудование, как говорилось ранее, позволяет обеспечить асептичность процесса, а также реализовать возможность контроля и корректировки различных параметров (pH, температура и др.) в режиме реального времени за счет автоматизации.

Помимо материальных расчетов и подбора оборудования важной составляющей процесса технического перевооружения производства является разработка спецификаций требований пользователя (URS, User Requirements Specification). Спецификация требований пользователя (также встречается название «Техническое задание») является документом, который, как правило, используется для определения требований и ожиданий пользователя конечного продукта [3]. 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. 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 проектирования, 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.

Вывод

Техническое перевооружение производств пробиотических препаратов является необходимым условием для наращивания производственной мощности. Технологическое оборудование, рассмотренное в статье, позволит не только обеспечить рост производительности и максимальную автоматизацию производства, но и устранить имеющиеся недостатки, связанные с аппаратурным оформлением процесса. При выбранном варианте усовершенствования производства необходимым требованием является разработка спецификаций требований пользователя на основное технологическое оборудование, содержащих исчерпывающую информацию о конечном продукте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Забокрицкий, Н.А. Краткий обзор современного состояния рынка фармакологических препаратов (отечественных и импортных) на основе пробиотических бактерий. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке», 2015; 17 (5): 3-15.

2. Шотурма, П.В. Спецификация требований пользователя. Фармацевтическая отрасль, 2014; 47 (6): 62-67.

3. Зрячкин, Н.И. Новый подход к классификации пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков. Фарматека, 2007; 2. 58-61.

SUMMARY

USER REQUIREMENTS SPECIFICATION AS AN IMPORTANT COMPONENT OF TECHNICAL RE-EQUIPMENT OF PRODUCTION OF PROBIOTIC DRUGS

Kirillov A.S., 2nd year master

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;

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

The article offers a variant of technical re-equipment of the production of probiotic drugs by replacing obsolete equipment with more productive ones and also shows the importance of developing user requirements specification for the main technological equipment.

Keywords*: probiotic drugs, technical re-equipment, user requirements specification*

REFERENCES

1. Zabokritskii, N.A. Kratkii obzor sovremennogo sostoyaniya rynka farmakologicheskikh preparatov (otechestvennykh i importnykh) na osnove probioticheskikh bakterii. Zhurnal nauchnykh statei «Zdorov'e i obrazovanie v XXI vekE», 2015; 17 (5): 3-15. (in Russian).

2. Shoturma, P.V. Spetsifikatsiya trebovanii pol'zovatelya. Farmatsevticheskaya otrasl', 2014; 47 (6): 62-67. (in Russian).

3. Zryachkin, N.I. Novyi podkhod k klassifikatsii prebiotikov, probiotikov i sinbiotikov. Farmateka, 2007; 2: 58-61. (in Russian).

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРОТЕАЗ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

Коледюк Д.Д., студ. 4 курса

Руководитель: **Глазова Н.В.**, канд. хим. наук, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: diakol2197@mail.ru

Протеазы – ферменты класса гидролаз, катализирующие расщепление пептидной связи. В данной работе рассмотрен препарат «Химопсин», получаемый из поджелудочной железы крупного рогатого скота и

состоящий из двух протеолитических ферментов – трипсина и химотрипсина. Они участвуют в расщеплении белков тонком кишечнике, а также применяются при нагноительных заболеваниях органов дыхания; ожогах, пролежнях, трофических язвах, гнойных ранах.

Ключевые слова: *животное сырье, ферменты, химопсин, сорбенты, сорбция.*

Экспериментальная часть

Данная работа посвящена исследованию сорбционных свойств химопсина как модели для изучения процессов выделения и очистки протеаз из животного сырья.

В работе были использованы ферментный препарат «Химопсин» производства ООО «Самсон-Мед» и сорбенты марок: Биокарб, Purolite C150, Purolite A400, Purolite C108DR, Purolite C160 (характеристика сорбентов представлена в таблице) [1].

Таблица

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИМЕНЯЕМЫХ СОРБЕНТОВ

Характеристики	Purolite C160	Purolite C150	Purolite A400	Purolite C108DR	Биокарб
Структура полимера	Сополимер стирола и дивинилбензола Макропористый, сильносшитый сульфокатионит	Сополимер стирола и дивинилбензола Макропористый, сильносшитый сульфокатионит	Сополимер стирола и дивинилбензола Сильноосновной (аммонийный) гелевый анионит	Сополимер стирола и полиакриловой кислоты Слабый макропористый карбоксильный катионит	Сополимер полиакриловой кислоты и диметакрилат этиленгликоля Макросетчатый слабокислотный карбоксильный катионит
Функциональная группа	$R\text{-}SO_3H$	$R\text{-}SO_3H$	$R\text{-}(CH_3)N$	R-COOH	R-COOH
Полная обменная емкость	2.3 г-экв/л	1,8 г- экв/л	1,3 г-экв/л	1,4 г- экв/л	12,7 г- экв/л
Коэффициент набухания	1,6	1,6	1,2	1,7	5,0
Диапазон размеров частиц	300 – 1200 мкм	300 – 1200 мкм	350 – 1200 мкм	40 мкм	36 мкм
Удельный вес	1,3	1,25	1,02	1,1	-

Для изучения сорбционных свойств химопсина необходимо провести исследования зависимости емкости сорбции на различных сорбентах в статических условиях при различных значениях pH.

Для изучения зависимости емкости сорбции навески сорбентов (m = 100 мг) уравновешивали ацетатным (pH = 4, 5, 6), фосфатным (pH = 7, 8) и боратным буферами (pH = 9, 10, 11), а затем высушивали. После навеску сухого сорбента заливали 5 мл раствора химопсина с концентрацией 2 мг/мл. Сорбция велась в статических условиях при постоянном перемешивании на шейкере в течение двух часов. По окончанию процесса определяли концентрацию общего белка в исходном растворе и надосадочной жидкости, полученной после фильтрования сорбента. Предварительно была построена калибровочная кривая для определения концентрации общего белка по методу Лоури [2] (рисунок 1).

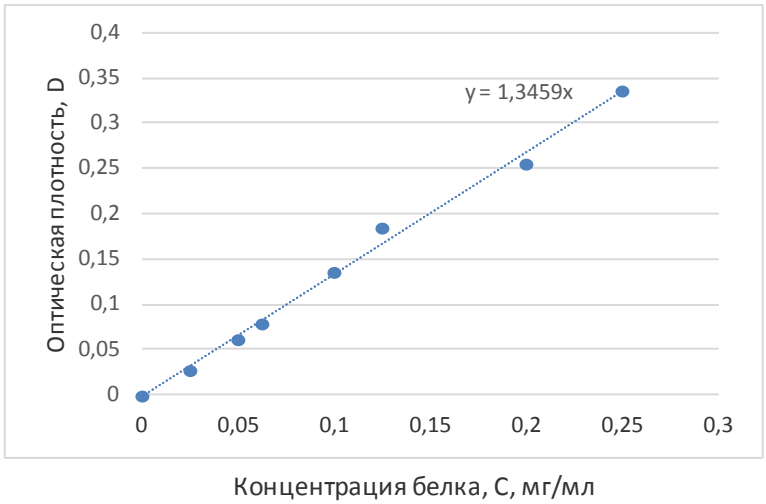
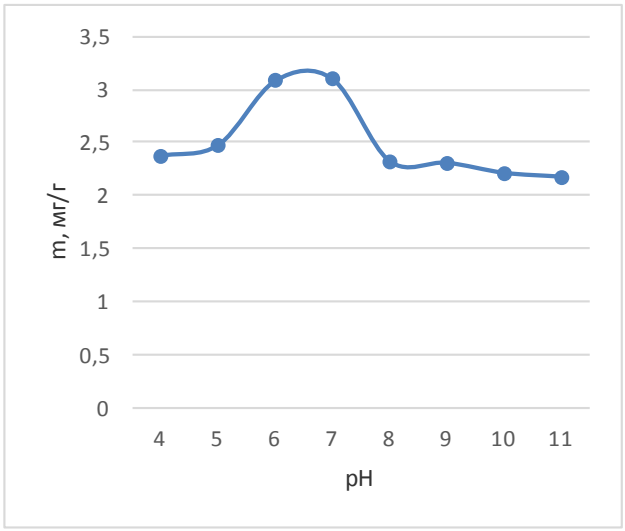
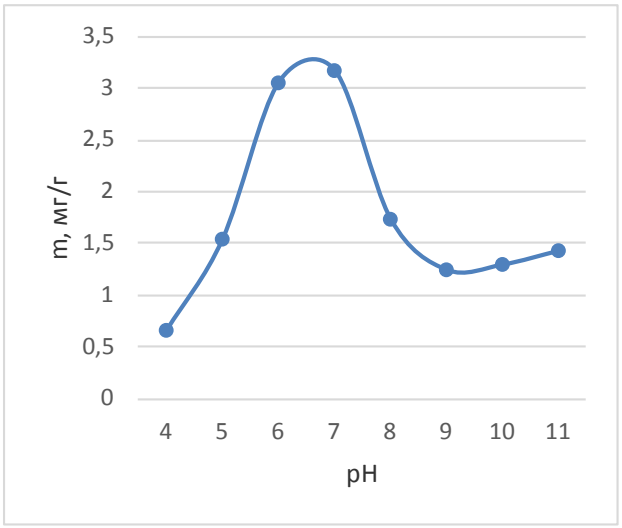


Рис. 1. Калибровочная кривая для определения общего белка по методу Лоури

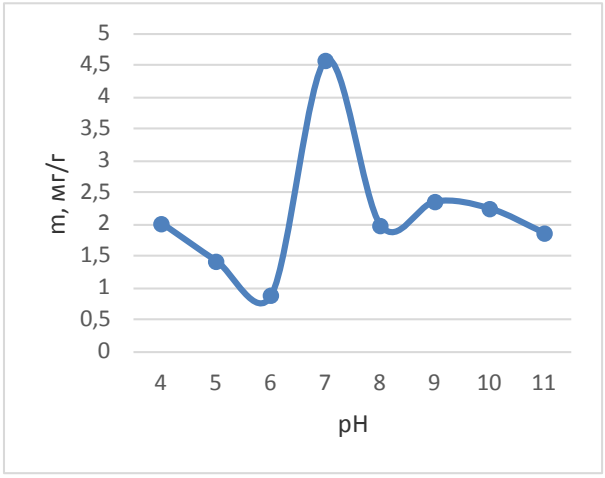
Полученные результаты зависимости емкости сорбции (m, мг/г) от значения pH растворов после перемешивания на шейкере представлены на рисунке 2.



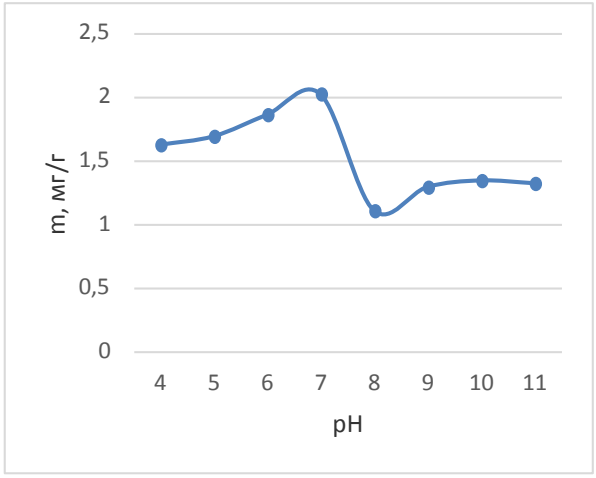
А



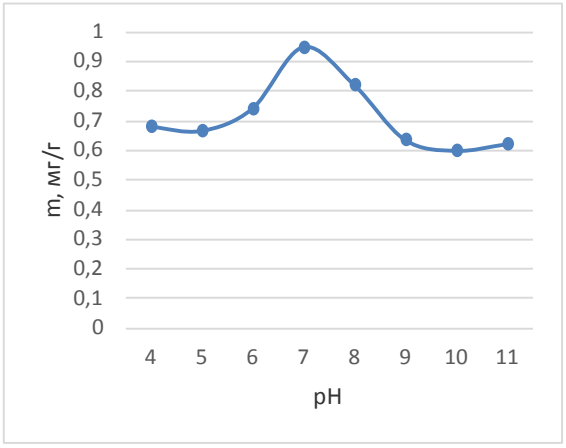
Б



В



Г



Д

Рис. 2. Зависимость емкости сорбции химопсина от значения pH раствора на различных сорбентах, характеристика которых представлена в таблице:
А – Purolite C160; Б – Purolite C150; В – Биокарб; Г – Purolite C108DR; Д – Purolite A400

Как видно из рис. 2 зависимость емкости сорбции химопсина сильно различается от структуры применяемых сорбентов. Макропористые катиониты Purolite C160 и Purolite C150 диссоциируют во всей области pH. Для десорбции необходима перезарядка самого фермента, что происходит при значении pH большем, чем изоэлектрическая точка (для химотрипсина изоэлектрическая точка лежит в области pH = 8,1 – 8,3, для трипсина при pH = 10,2 – 10,8).

Слабые карбоксильные катиониты Биокарб и Purolite C108DR почти не диссоциируют при низких значениях pH. Так как трипсин и химотрипсин имеют разное значение изоэлектрической точки, то характерной для карбоксильных катионитов колоколообразной зависимости не наблюдается.

Для сильноосновного (аммонийного) анионита Purolite A400 диссоциация протекает при низких значениях pH. При значениях pH больших 8,3 процесс десорбции практически не происходит.

Выводы

Так как процесс экстракции ведется в кислой среде, согласно полученным выше результатам оптимальными сорбентами для дальнейшего изучения кинетики сорбции химопсина являются макропористые катиониты Purolite C160 и Purolite C150, способные диссоциировать во всей области значений pH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Purolite®. [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.purolite.com/index (дата обращения: 27.02.2020).

2. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – №1. – P. 265-275.

SUMMARY

EXTRACTION AND PURIFICATION OF PROTEASES FROM ANIMAL RAW MATERIAL

Koledyuk D.D., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Proteases are enzymes of the hydrolase class that catalyze the cleavage of the peptide bond. In this work, the drug “Chemopsin”, obtained from the pancreas of cattle and consisting of two proteolytic enzymes, trypsin and chymotrypsin, is considered. These enzymes participate in the breakdown of proteins in the small intestine, and are also used for suppurative diseases of the respiratory system; burns, bedsores, trophic ulcers, purulent wounds**.**

Keywords: *enzymes, chymopsin, sorbents, sorption, animal raw materials.*

REFERENCES

1. Purolite®. [Electronic resource] – https://www.purolite.com/index (date of the application: 27.02.2020).

2. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – №1. – P. 265-275.

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ НЕМЕДЕЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Короткова О.И., маг. 1 года обучения

Руководители: **Колодязная В.А.**[1], к.б.н., доцент

Бойкова И.В.[2], к.б.н., ведущий научный сотрудник ВИЗР

[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

[2] ФГБНУ «ВИЗР»,196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

E-mail: oksana.korotkova@spcpu.ru

Изучена биологическая активность антибиотиков немедицинского назначения с целью поиска эффективных и безопасных средств защиты растений от болезней и вредителей, а также как стимуляторов роста.

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

Одними из важнейших приоритетов стратегии научно-технического развития страны являются переход к экологически чистому агрохозяйству и разработка и внедрение систем рационального применения средств биологической защиты сельскохозяйственных растений, создание безопасных и качественных продуктов питания [1]. В современных условиях в России органическое сельское хозяйство становится все более востребованным. Органическое сельское хозяйство призвано обеспечить благоприятное состояние окружающей среды и укрепить здоровье населения путем обеспечения экологически безопасными и качественными продуктами питания [2]. Химические синтетические пестициды запрещено использовать для защиты растений от вредных членистоногих и возбудителей опасных заболеваний в органическом растениеводстве. В качестве альтернативы химическим средствам защиты растений применяют биопрепараты на основе микроорганизмов и их метаболитов.

Биопрепаратам, в отличие от химических пестицидов, свойственна большая специфичность, низкая токсичность, а также они обладают способностью деградировать в окружающей среде [3]. Актуальной проблемой является поиск новых эффективных и экологически безопасных средств защиты растений от фитопатогенов и вредителей.

К биопрепаратам предъявляют следующие требования: 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]. Антибиотики, применяемые для защиты растений, относятся к биопрепаратам на основе вторичных метаболитов. Антибиотики для сельского хозяйства запрещено применять в медицинской практике во избежание формирования устойчивости к ним фитопатогенов и вредителей [4].

Цель работы – определение 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.

Экспериментальная часть

На первом этапе исследования провели оценку антагонистической активности образцов АНН люценсомицина (LMN), тетрамицина А (TMA), тетрамицина В (TMB), ауреофунгина А (AFA), ауреофунгина В (AFB) и антимицина А (AMA) в отношении ряда фитопатогенов, а также бактерий, вызывающих опасные заболевания человека. Опыт проводили методом лунок, диаметр лунки составлял 10 мм. Результаты представлены на рисунке 1.

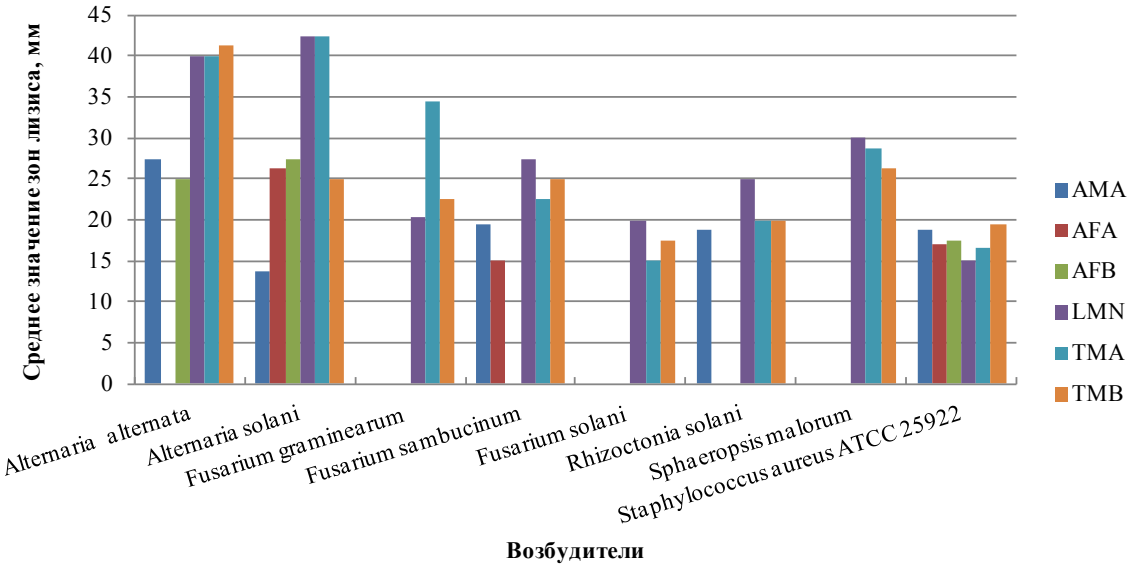


Рис. 1. Результаты определения антагонистической активности образцов АНН в отношении фитопатогенов и *Staphylococcus aureus*

Полученные данные свидетельствуют о том, что антибиотики TMA, TMB и LMN показали высокую антагонистическую активность в отношении всех исследованных фитопатогенных возбудителей заболеваний растений. Также обнаружена антибиотическая активность всех испытанных образцов АНН в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 25922.

На втором этапе работы оценили инсектицидную активность образцов в отношении виковой тли (*Megoura viciae* Buckt.) при контактном способе обработки. Все изученные образцы АНН проявили биологическую активность в отношении вредителя. Смертность виковой тли составила: AFA – 100%, AFB – 45%, AMA – 95%, LMN – 100%, TMA – 70%, TMB – 57,5%.

На следующем этапе изучили фиторегуляторные свойства образцов антибиотиков. Образцы препаратов готовили в виде водных суспензий при концентрации 10 мг/л. На рис. 2 представлен сравнительный анализ влияния антибиотиков на всхожесть семян различных культур.

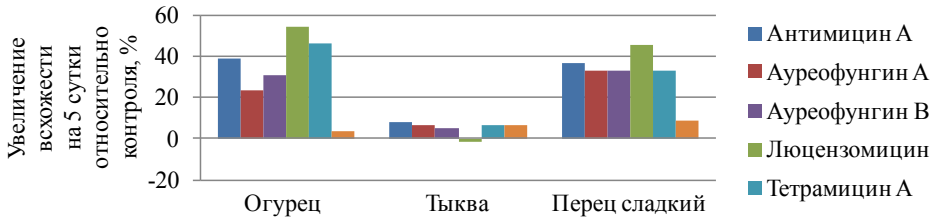


Рис. 2. Влияние образцов АНН на всхожесть (5 сутки) различных семян

Представленные данные говорят о том, что антибиотики LMN, AMA, AFB и AFA проявили стимулирующее действие на семена огурца и перца сладкого. TMA оказал стимулирующее действие на всхожесть семян томата. Стимулирующее влияние испытанных образцов на семена тыквы менее значительно.

В ходе исследования был проведен вегетационный опыт в теплице ВИЗР по определению фиторегуляторной активности образцов АНН в отношении растений огурца. Результаты опыта приведены в таблице 1

Таблица 1

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

№	Изменение биометрических показателей по отношению к контролю, %	Образцы					
		AMA	AFA	AFB	LMN	TMA	TMB
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.

Вывод

Таким образом, полученные результаты говорят о перспективе использования изученных АНН в качестве экологически безопасных полифункциональных средств защиты растений от болезней и вредителей сельскохозяйственных культур, а также как регуляторов роста. Исследования продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента РФ от 01.12.2016 N 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Доступно на: http://kremlin.ru/acts/bank/41449 [Дата обращения 19.01.2020].

2. Федеральный закон «Об органической продукции и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 03.08.2018 N 280-ФЗ. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_304017/ [Дата обращения: 02.10.2019].

3. Glare T, Caradus J, Gelernter W, Jackson T, Keyhani N, Kohl J, Marrone P, Morin L, and Stewart A. Have biopesticides come of age? Trends Biotechnol. 2012; 30(5): 250–258. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.01.003.

4. Егоров Н.С., Основы учения об антибиотиках. 6-е изд. М.: Наука. 2004: 528.

SUMMARY

STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF NON-MEDICAL ANTIBIOTICS

Korotkova O.I., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Biological activity of non-medical antibiotics was studied for search purposes of effective and safe plant protection products against diseases and pests as well as growth stimulants.

Keywords: *plant protection, biopreparations, non-medical antibiotics, antagonistic activity, insecticidal activity, phytoregulating properties.*

REFERENCES

1. Ukaz Prezidenta RF ot 01.12.2016 N 642 “O Strategii nauchno-tehnologicheskogo razvitija Rossijskoj Federacii”. Dostupno na: http://kremlin.ru/acts/bank/41449 [Accessed 19, January 2020]. (in Russian)

2. Federal’nyj zakon “Ob organicheskoj produkcii i o vnesenii izmenenij v otdel’nye zakonodatel’nye akty Rossijskoj Federacii” ot 03.08.2018 N 280-FZ. Dostupno na: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_304017/ [Data Accessed: 02, October 2019]. (in Russian)

3. Glare T, Caradus J, Gelernter W, Jackson T, Keyhani N, Kohl J, Marrone P, Morin L, and Stewart A. Have biopesticides come of age? Trends Biotechnol. 2012; 30(5): 250–258. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.01.003.

4. Egorov N.S., Osnovy uchenija ob antibiotikah. 6-e izd. M.: Nauka. 2004: 528. (in Russian)

ОПТИМИЗАЦИЯ ВРЕМЕНИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА (MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU) ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПАЗЫ

Коханая В.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Глазова Н.В.**, канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская федерация

E-mail: kokhanayav@mail.ru

Липолитические ферменты (липазы) – ферменты, которые участвуют в растворении, разделении на фракции и переваривании жиров в пищеварительном тракте человека. Также липазы применяются в процессах переэтерификации жиров, органическом синтезе, для разделения рацемических смесей и получения ароматических добавок. Задачей данной работы является, нахождение альтернативного источника липаз, которым предположительно является Medusomyces Gisevii Lindau.

Ключевые слова: *чайный гриб, липаза, культивирование, культуральная жидкость, активность.*

Чайный гриб (Medusomyces Gisevii Lindau) является ассоциацией дрожжеподобных грибов и уксуснокислых бактерий [1]. Объектом исследования является культуральная жидкость чайного гриба. Культивирование проводили на полусинтетической питательной среде следующего состава: на 1л воды, 15 г глюкозы, 15 г зеленого чая [2]. Температура культивирования составляла 28℃, pH = 3,5.

Для определения активности липаз использовали метод Шибаби-Бишопа.

Экспериментальная часть

Эксперимент по ферментации чайного гриба (Medusomyces Gisevii Lindau) проводили в течение семи суток. Необходимо выявить в какой день активность фермента наибольшая, для этого в течение семи дней измеряли ежедневную активность липазы.

Результаты представлены на рисунке 2 в виде зависимости A = F(τ), где: τ – время культивирования, сутки; A – активность липазы, мкмоль/(мин*л). Для измерения активности фермента необходимо построить калибровочную кривую (рис. 1) и рассчитать K – коэффициент для перевода турбодиметрических единиц в микромоли триглицеридных связей, мкмоль/л. Также представлен результат зависимости Ci = f(τ), где τ – время культивирования, сутки; Ci – концентрация общего белка в пробе, мг/мл (рис. 3).

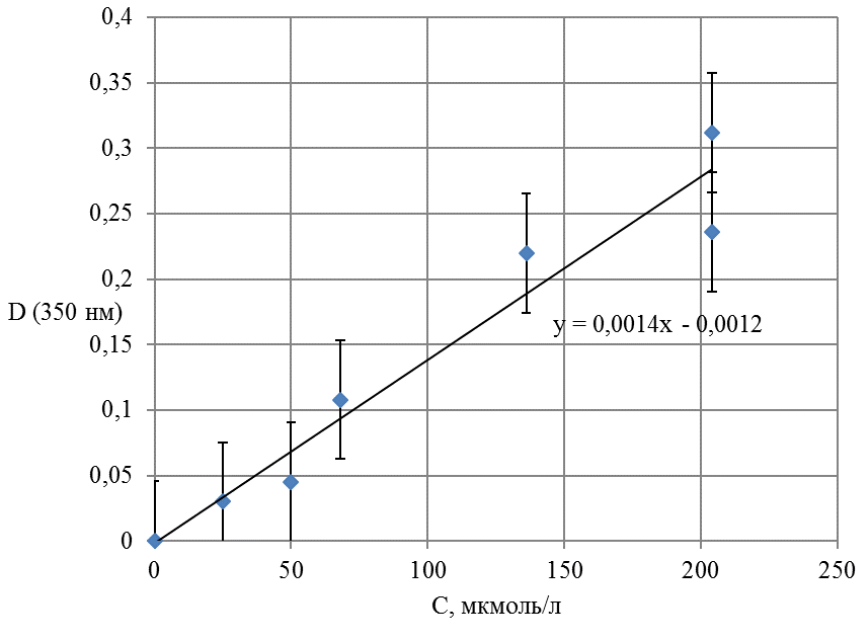


Рис. 1. Калибровочная кривая

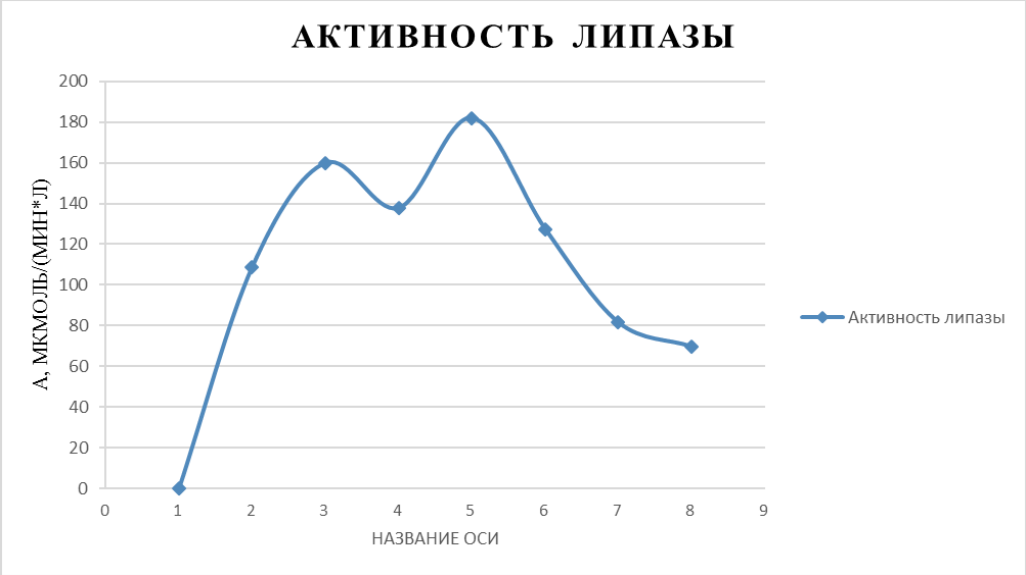


Рис. 2. Зависимости активности липазы от времени культивирования

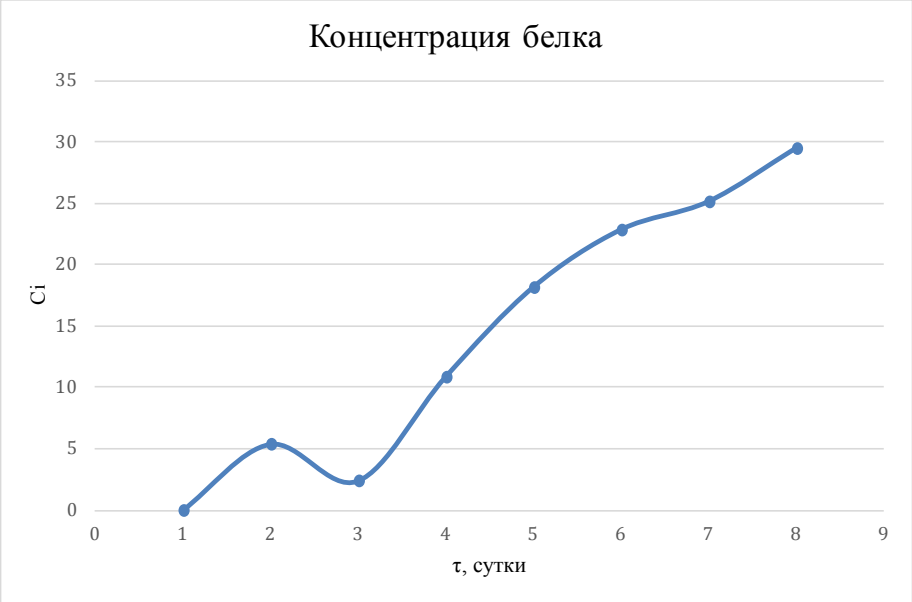


Рис. 3. Концентрация белка от времени культивирования

Как видно из графиков, при культивирование чайного гриба, биосинтез липазы достигает максимума на четвёртые сутки, в другие дни активность наиболее низкая. Исходя из этого, при проведении дальнейших экспериментов отбор проб будет проводиться на 4 сутки. На рисунке 3 отражена концентрация белка от времени культивирования, она показывает общую ферментативную активность культуральной жидкости чайного гриба.

ЛИТЕРАТУРА

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

2. Лунева Н. М. Белковый состав нативного раствора чайного гриба (Medusomyces Gisevi Lindau) / Лунева Н.М., Серкова А.Н. // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО», Санкт-Петербург, 25–26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – 254 с.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE CULTIVATION TIME OF TEA FUNGUS (MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU) TO OBTAIN LIPASE

Kokhanaya V.A, stud. 4 courses
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
197376, St. Petersburg, Prof. Popova, h. 14, Russian Federation

Lipolytic enzymes (lipases) their main purpose is to dissolve, divide into fractions and digest fats in the human digestive tract. Lipases are also used in the processes of transesterification of fats, organic synthesis, for separating racemic mixtures and obtaining aromatic additives. The task of this work is to find an alternative source of lipases, which is presumably Medusomyces Gisevii Lindau.

Keywords*: Kombucha, lipase, cultivation, culture liquid, activity.*

REFERENCES

1. Danielian L.T. Kombucha (Kombucha) and its biological features. M.: OJSC Publishing house “Medicine”, 2005.– 176 p. (in Russian).

2. Luneva N.M. The protein composition of the native solution of the tea fungus (Medusomyces Gisevi Lindau) / Luneva N.M., Serkova A.N. // Collection of materials of the VI All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates with International Participation “YOUNG PHARMACY– POTENTIAL OF THE FUTURE”, St. Petersburg, April 25 – 26, 2016– SPb .: SPHFA, 2016.– 254 p. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ И ИНСЕКТИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЕЙ ФРАКЦИЙ ЭКСТРАКТА БИОМАССЫ ШТАММА *STREPTOMYCES CREMEUS 0729*

Круглова А.С., маг. 2 года обучения
Руководители: **Ананьева Е.П.**, заведующая кафедрой микробиологии СПХФУ, к.б.н.;
Бойкова И.В., ведущий научный сотрудник ФБГНУ ВИЗР, к.б.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений»
196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

***E-mail*:** nastya.ru.95@list.ru

Получены 10 фракций экстракта биомассы штамма *Streptomyces cremeus 0729 (S. cr. 0729)*. Определены их инсектицидная активность в отношении виковой тли и антагонистическая активность в отношении фитопатогенных грибов.

Ключевые слова: *выделение вторичных метаболитов, хроматография, антагонистическая активность, актиномицет, фитопатогены, грибы.*

В настоящее время актиномицеты являются продуцентами биологически активных веществ, которые входят в состав препаратов для борьбы с заболеваниями растений, в том числе являющихся сырьем для фармацевтической отрасли. Такое применение актиномицетов основано на их антагонистической активности в отношении фитопатогенов [1].

Уровень специфичности и биологической активности штаммов – продуцентов, в основном, определяется химической природой синтезируемых БАВ. Поэтому, несомненно, важной частью исследований представляется идентификация активных компонентов метаболитного комплекса.

В связи с этим целью данного исследования является изучение антагонистической активности фракций экстракта биомассы штамма *S. cr. 0729* в отношении фитопатогенных грибов и инсектицидной активности в отношении виковой тли для дальнейшей идентификации действующих веществ.

Экспериментальная часть

Ранее была показана высокая фунгицидная и инсектицидная активности экстракта биомассы штамма *S. cr. 0729* [2].

Инсектицидная активность водного раствора экстракта через 24 часа воздействия составляла 63,33 % и 80% гибели виковой тли при концентрациях экстракта 0,1 мг/мл и 0,5 мг/мл соответственно.

Доказано антифунгальное действие в отношении широкого спектра фитопатогенных грибов, некоторые результаты приведены на рисунке 1.

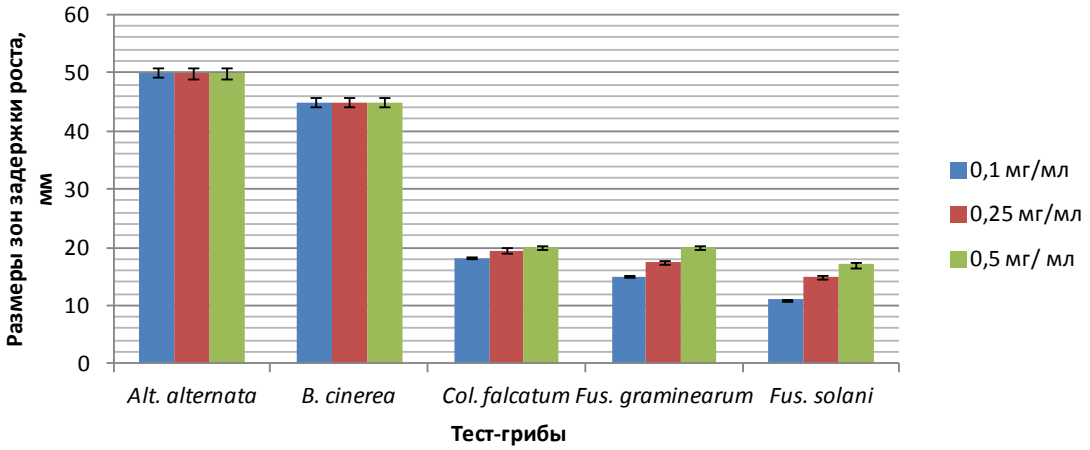


Рис. 1. Антагонистическое действие экстракта исследуемого штамма на культуры грибов

На основании этого скрининга наибольшая активность была показана в отношении гриба *Alternaria alternata*, поэтому он был выбран для дальнейших исследований.

Известно, что комплекс метаболитов *S. cr. 0729* является многокомпонентой субстанцией [3], поэтому для выделения отдельных составляющих активного комплекса из сухого экстракта был применен метод колоночной хроматографии.

В качестве сорбента применяли силикагель. Для более эффективного разделения смеси метаболитов культуры *S. cr. 0729* использовали градиентное элюирование, т.е., начинали разделять неполярным растворителем (гексан), далее постепенно увеличивали полярность смеси и, наконец, переходили к высоко полярным растворителям. Объём элюента для каждой фракции составлял 50 мл. В таблице приведён состав растворителей для каждой фракции.

Таблица

СОСТАВ ЭЛЮЕНТОВ ПО ФРАКЦИЯМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХРОМАТОГРАФИИ

№ фракции	Количество гексана, %	Количество этилацетата, %	Количество этанола, %
1	100	0	0
2	90	10	0
3	80	20	0
4	70	30	0
5	60	40	0
6	50	50	0
7	40	60	0
8	20	80	0
9	0	100	0
10	0	0	100

Перед заполнением колонки сорбент (35 мл) заливали гексаном. Растворяли исследуемый экстракт (200 мг) в этиловом спирте (5 мл) на ультразвуковой ванне, далее наносили на сухой силикагель (5 мл) и вносили в колонку на силикагель с гексаном. Растворители в указанном порядке наносили на колонку. В ходе работы были отобраны аликвоты из каждой фракции (10 мл) для анализа инсектцидной и фунгицидной активностей.

После колоночной хроматографии была проведена оценка инсектицидной активности каждой из десяти фракции в отношении виковой тли и интифунгальной активности в отношении *Alternaria solani*. Результаты проведенного эксперимента приведены на рисунке 2.

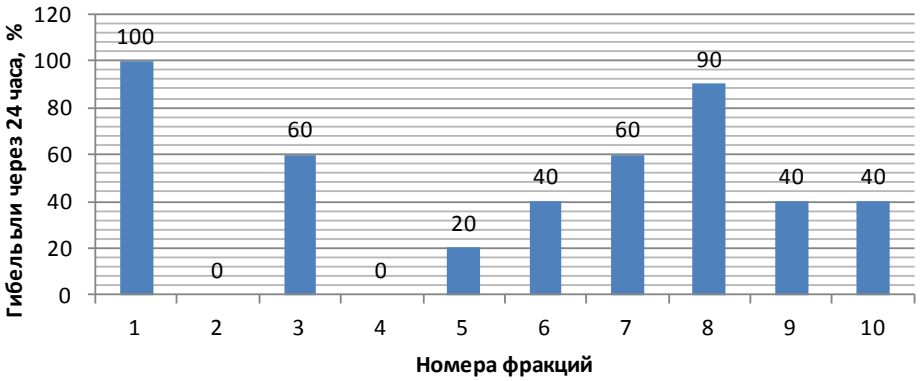


Рис. 2. Инсектицидная активность фракций в отношении виковой тли

По гибели виковой тли через 24 часа воздействия судили о величине инсектицидного действия фракции. Наиболее активным оказался первый образец, который значительно превосходил остальные по инсектицидному действию, так процент гибели превышал данный показатель у 3 и 7 фракций на 40%. Две из отобранных фракций – № 2, 4 – не проявили инсектицидного действия.

Антифунгальная активность фракций не была обнаружена, вероятно, активное вещество при использовании таких растворителей не было выявлено, поэтому необходимы дополнительные исследования.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что наиболее активная фракция №1 с инсектицидным действием представляет собой малополярное вещество, так как экстрагентом служил гексан. Это могут быть основания алкалоидов, флавоны, липиды или другие гидрофобные вещества. Фракция № 8, обладающая высокой активностью, была экстрагирована смесью гексана и этилацетата, что свидетельствует о неполярной природе активного вещества.

Выводы

1. Методом колоночной хроматографии из активного комплекса штамма *S. cr. 0729* выделили два компонента, обладающих высокой инсектицидной активностью в отношении виковой тли – фракции № 1 и № 8.

2. Фунгицидная активность фракций не была обнаружена, в связи с этим требуется повторное разделение активного комплекса штамма *S. cr. 0729* с помощью других элюентов, либо дополнительная экстракция биомассы мицелия более полярным растворителем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойкова, И.В. Биологические особенности стрептомицетов – основы новых инсектицидных биопрепаратов: авт. дисс. / И.В. Бойкова. – СПб, 1998.

2. Круглова А.С., Бойкова И.В., Ананьева Е.П. Выделение экстракта биомассы с антифунгальной активностью штамма *Streptomyces cremeus 0729*. Сборник материалов конференции VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», 2019. – 244-248.

3. 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.

SUMMARY

PRIMARY ANALYSIS OF THE COMPONENT COMPOSITION OF SECONDARY METABOLITES OF THE STRAIN STREPTOMYCES CREMEUS 0729

Kruglova A.S., 2th year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The primary analysis of secondary metabolites of the strain *Streptomyces cremeus 0729 (S. cr. 0729)* was carried out, 10 fractions were obtained and their insecticidal activity against vetch aphids and antagonistic activity against phytopathogenic fungi were determined.

Keywords: *isolation of secondary metabolites, chromatography, antagonistic activity, actinomycetes, phytopathogens, fungi.*

REFERENCES

1. Anisimova, O.S. Biological justification of the use of secondary metabolites of *Streptomyces loidensis* and *Streptomyces herbaricolor* for creation new insecticide-acaricidal biological products: auth. diss. / OS Anisimova. – SPb, 2008 (in Russian).

2. Kruglova A.S., Boykova I.V., Ananyeva E.P. Isolation of biomass extract with antifungal activity of strain *Streptomyces cremeus 0729*. Collection of materials of the conference of the VII All-Russian scientific-practical conference with international participation "Innovations in the health of the nation", 2019. – 244-248.

3. Boykova, I.V. Biological features of streptomycetes – the basis of new insecticidal biological products: auth. diss. / I.V. Boykova. – SPb, 1998 (in Russian).

РАЗРАБОТКА РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕЙ ДОКУМЕНТАЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕ ВЕТЕРИНАРНЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Крыжановская В.С., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Топкова О.В.,** канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: valeriya.kryzhanovskaya@spcpu.ru

В данной работе был рассмотрен и изучен процесс разработки регламентирующей документации на предприятии по производству ветеринарных иммунобиологических препаратов. В настоящий момент ведется работа над разработкой регламентирующей документации на действующем предприятии.

Ключевые слова: *документирование, регламентирующая документация.*

Согласно действующему законодательству Российской Федерации производство лекарственных средств, включая производство ветеринарных иммунобиологических препаратов, должно соответствовать требованиям правил надлежащей производственной практики (GMP), утвержденным уполномоченным федеральным органом исполнительной власти [1].

Для гарантии соответствия лекарственного средства своему назначению, требованиям регистрационного досье или протокола клинического исследования и исключения риска, обусловленного неудовлетворительной безопасностью, качеством и эффективностью производитель должен разработать и обеспечить правильное функционирование фармацевтической системы качества (ФСК). Неотъемлемой частью любой ФСК является документация, цель применения которой – создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, непосредственно или косвенно влияющей на качество выпускаемой продукции [2].

Однако на сегодняшний день не все предприятия-производители ветеринарных иммунобиологических препаратов в полной мере соответствуют требованиям правил GMP, в частности это касается функционирующей на предприятиях системы документации. Несоответствие документации требованиям правил GMP может привести к нарушению технологического процесса, и как следствие, получению продукта ненадлежащего качества, применение которого может оказать негативное влияние на здоровье животного и даже привести к летальному исходу. Кроме того, выявление критических несоответствий в ходе инспекции может негативно отразиться на репутации производителя и привести к значительным экономическим потерям. Для предупреждения таких последствий производителям необходимо привести систему документации в полное соответствие требованиям правил GMP.

В зависимости от выполняемых функций выделяют два основных вида документации: регламентирующая и регистрирующая. К регламентирующей документации относятся: спецификации, промышленные регламенты, технологические инструкции, методики испытаний, процедуры (инструкции или стандартные операционные процедуры), протоколы (планы), договоры.

С целью надлежащего функционирования системы документации на предприятии должен быть установлен порядок разработки, оформления, выдачи, изъятия документов и внесения в них изменений. Обычно для каждой категории документов на предприятии составляют стандартную операционную процедуру (СОП) по их разработке и оформлению, в которой прописаны все необходимые требования. Любая документация, независимо от её вида, должна быть правильно оформлена на бумажном, электронном или ином носителе [2]. Ведение документации в бумажном виде сопряжено со значительными затратами трудовых ресурсов, кроме того, существует возможность создания документов «задним числом», однако такой вид документации более привычен и не подвержен атакам компьютерных вирусов. Использование электронной системы документации на предприятии снижает трудозатраты за счет автоматизации большинства действий и облегченного поиска информации и значительно сокращает место для хранения документов, но такая система должна быть валидирована [3].

Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту проверки, носить исчерпывающий характер, а стиль их изложения должен соответствовать предполагаемому использованию [2]. Кроме того, они не должны содержать неопределенностей, бессмысленности, дублирования. Так, при составлении СОП необходимо выстроить четкую структуру и ответить на вопросы: кто, когда, где, как, в какой последовательности, каким образом и др.

После разработки регламентирующие документы подлежат утверждению лицом, имеющим право подписи, с указанием даты утверждения. Документы должны иметь идентификационный код (система кодирования должна быть единой на всем предприятии) и срок действия. Хранение документов должно быть организовано таким образом, чтобы обеспечивалась легкость и скорость поиска, исключалась возможность повреждения или потери документов [2, 4].

Документы необходимо регулярно пересматривать и актуализировать, не допуская использование устаревших версий. Поэтому необходимо вести учет документов и отслеживать их распространение на предприятии [2].

С целью приведения в полное соответствие требованиям правил GMP на действующем предприятии-производителе ветеринарных иммунобиологических препаратов в настоящее время ведется разработка отдельных регламентирующих документов, в частности, был разработан промышленный регламент на производство вакцины против метапневмовирусной инфекции птиц инактивированной эмульсионной «АВИВАК-ПНЕВМО». В данном регламенте в соответствии с ГОСТ Р 54763-2011 были выполнены следующие разделы: характеристика готового продукта; технологическая схема производства; аппаратурная схема производства и спецификация оборудования; характеристика сырья, промежуточных продуктов, исходных и упаковочных материалов (вспомогательных материалов); изложение технологического процесса; материальный баланс; переработка и обезвреживание отходов производства; контроль производства; безопасная эксплуатация производства; охрана окружающей среды; перечень производственных инструкций; технико-экономические нормативы; информационные материалы [5].

Вывод

Основа любого фармацевтического предприятия – система документации. Она позволяет избежать ошибок в процессе производства и получать готовый продукт надлежащего качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об обращении лекарственных средств». Законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации. Доступно на: https://legalacts.ru/ [Дата обращения – 12.02.2020].

2. Приказ Министерства промышленности и торговли России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». Техэксперт. Доступно на: http://docs.cntd.ru/document/499029882 [Дата обращения – 12.02.2020].

3. Система документации – управление рисками. Новости GMP. Доступно на: https://gmpnews.ru/2017/12/sistema-dokumentacii-upravlyaem-riskami/ [Дата обращения – 13.02.2020].

4. Четвертый принцип GMP: Системность документации. Новости GMP. Доступно на: https://gmpnews.ru/2012/10/chetvertyj-princip-gmp-sistemnost-dokumentacii/ [Дата обращения – 13.02.2020].

5. ГОСТ Р 54763-2011 Средства лекарственные для ветеринарии. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. Техэксперт. Доступно на: http://docs.cntd.ru/document/1200093178 [Дата обращения – 13.02.2020].

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF REGULATORY DOCUMENTATION AT THE ENTERPRISE PRODUCING OF THE VETERINARY IMMUNOBIOLOGICAL DRUGS

Kryzhanovskaya V.S., 1st master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The process of developing regulatory documentation at the enterprise for the production of the veterinary immunobiological drugs was reviewed and studied. Currently, work is underway on the development of regulatory documentation at the existing enterprise.

Keywords: *documentation, regulatory documentation.*

REFERENCES

1. Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ (red. ot 27.12.2019) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». Zakony, kodeksy i normativno-pravovye akty Rossiiskoi Federatsii. Dostupno na: https://legalacts.ru/ [Data obrashcheniya – 12.02.2020] (in Russian).

2. Prikaz Ministerstva promyshlennosti i torgovli Rossii ot 14.06.2013 № 916 (red. ot 18.12.2015) «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei proizvodstvennoi praktikI». Tekhehkspert. Dostupno na: http://docs.cntd.ru/document/499029882 [Data obrashcheniya – 12.02.2020] (in Russian).

3. Sistema dokumentatsii – upravlenie riskami. Novosti GMP. Dostupno na: https://gmpnews.ru/2017/12/sistema-dokumentacii-upravlyaem-riskami/ [Data obrashcheniya – 13.02.2020] (in Russian).

4. Chetvertyi printsip GMP: Sistemnost' dokumentatsii. Novosti GMP. Dostupno na:https://gmpnews.ru/2012/10/chetvertyj-princip-gmp-sistemnost-dokumentacii/ [Data obrashcheniya – 13.02.2020] (in Russian).

5. GOST R 54763-2011 Sredstva lekarstvennye dlya veterinarii. Tekhnologicheskie reglamenty proizvodstva. Soderzhanie, poryadok razrabotki, soglasovaniya i utverzhdeniya. Tekhehkspert. Dostupno na: http://docs.cntd.ru/document/1200093178 [Data obrashcheniya – 13.02.2020] (in Russian).

АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНИДАЗЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЗА РУБЕЖОМ

Ладэ А.С., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Котова Н.В**., канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: aleksandra.ladje@pharminnotech.com

Рассмотрены лечебные свойства фермента гиалуронидазы, препараты на её основе, а также потребность в этих препаратах на фармацевтическом рынке в Российской Федерации и за рубежом.

Ключевые слова: *гиалуронидаза, рынок, Российская Федерация, страны ближнего и дальнего зарубежья*.

Гиалуронидаза (лидаза) представляет собой фермент, катализирующий реакцию расщепления гиалуроновой кислоты до N-ацетилгликозамина и глюкуроновой кислоты.

Гиалуронидазы классифицируются в зависимости от источника фермента и субстратов, типа ферментативной реакции, условий, в которых она проходит, и конечных продуктов [1]. Первый тип гиалуронидаз – тестикулярные. Они содержатся в сперме и семенниках, слюне и слюнных железах млекопитающих, рыбьих молоках, лизосомах, в сыворотке крови, а также ядах пчёл и змей. При катализируемом ими гидролизе образуются тетрасахариды. Гиалуронидаза второго типа содержится в слюне пиявок. **Третий тип** гиалуронидаз – микробные. Они вырабатываются бактериями: клостридиями, пневмококками, стрептококками, стафилококками и др. Под их воздействием образуются ди-, тетра- и гексасахариды.

В большинстве случаев лидазу применяют при устранении рубцов, образующихся при пластических и другого типа операциях. Большие скопления гиалуроновой кислоты, образующиеся в местах повреждения

кожи заставляют некоторые участки кожи выступать, в результате чего и появляется рубец. Также препараты на основе гиалуронидазы используют для лечения контрактур – синдромов, характеризующихся ограничением либо полной утратой суставом подвижности. Причина дискомфорта при этих синдромах заключается в возрастающей с концентрацией вязкости гиалуроновой кислоты. Помимо этого, лидазу используют при серозных заболеваниях (это болезни, затрагивающие мембраны, образованные соединительной тканью, а значит, также содержащие гиалуроновую кислоту) – таких, как арахноидит или поражения поясничных дисков.

Аналогами «Лидазы» являются «Ронидаза», «Лидаза-Биолек», «Лидаза-Биофарма» и «Нидаза-ИмБио». Частая встречаемость вышеперечисленных заболеваний обуславливает всё более возрастающую потребность в препаратах данной группы. Но спектр болезней, излечиваемых препаратами гиалуронидазы, не ограничивается вышеуказанными: помимо косметологии и артрологии, лекарства на основе данного фермента применяются в офтальмологии (с их помощью лечат кератит – заболевание, поражающее конъюнктиву) или радиологии (для лечения лучевых язв). Также, благодаря способности лидазы снижать вязкость сгустков гиалуроновой кислоты, её используют для облегчения поступления лекарственных веществ, вводимых путём подкожных инъекций.

Однако, «Лидаза» не лишена недостатков: она неустойчива и быстро выводится из организма, поэтому для устранения рубцов требуется многодневный курс её применения. Кроме того, у чувствительных людей данная группа препаратов может вызвать аллергические реакции. Поэтому, помимо них, были разработаны и представлены на рынке препараты, так же содержащие гиалуронидазу, но применяемые в других отраслях медицины. Речь идёт о «Лонгидазе» (лекарстве от простатита) или о препарате «Halozyme Therapeutics», созданном в Соединённых Штатах Америки и предназначенном для лечения дерматологических, эндокринологических и онкологических заболеваний. Плюс, доказано, что «Лонгидаза» помогает от бесплодия.

«Лонгидаза» и «Лидаза» имеют одинаковую природу, поскольку в их основе лежит один и тот же фермент. Однако отличие и преимущество первого препарата заключается в том, что гиалуронидаза в нём иммобилизована – связана с полиоксидонием.

Что касается рынка препаратов на основе гиалуронидазы в целом, «Лонгидаза» занимает на нём самый большой объём – приблизительно 90% [1].

Эти препараты представлены и на зарубежном рынке. Так, российское научно-производственное объединение «Петровакс» (производитель «Лонгидазы») вывело свою продукцию в продажу в Узбекистане. По некоторым данным, доля выпущенных этим предприятием на зарубежный рынок препаратов составляет 35% [2].

Кроме того, на рынке представлена гиалуронидаза марки «Hylase Dessau». Это не сертифицированный в России немецкий бренд, отличающийся высокой эффективностью и низкой по сравнению с другими наименованиями стоимостью – данный препарат стоит 30 евро, в то время как его стоимость в Испании составляет минимум 200 евро, а в Южной Корее – от 95 евро. Самая высокая стоимость – 600 евро – зафиксирована в Соединённых Штатах Америки. Кроме Германии и Республики Корея, “Hylase Dessau” доступен на рынке Словении, Австрии [3].

В дополнение к выше сказанному, нужно добавить несколько слов о расположенных за рубежом компаниях-производителях препаратов гиалуронидазы. В частности, они размещены в Белоруссии (производимая там торговая марка называется «Лидаза-Белмед») и в ЮАР (на территории этого государства находится офис компании ББИ Энзим СА Лтд).

ЛИТЕРАТУРА

1. «Петровакс Фарм» вывел препарат Лонгидаза на рынок Узбекистан [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://i38.ru/obichnie-ekonomika/petrovaks-farm-vivel-preparat-longidaza-na-rinok-uzbekistana (дата обращения: 22.02.2020)

2. Российская компания «Петровакс Фарм» вышла на рынок Узбекистана [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://u7a.ru/articles/society/9928 (дата обращения: 22.02.2020)

3. Каталог – demed.is – Лекарства из Германии для Вас! [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://gerlek.ru/product/hylase-dessau-150-ie-trock-subst-ml%C3%B6sgmittel.html (дата обращения: 23.02.2020)

SUMMARY

ANALYSIS OF MARKET OF HYALURONIDASE PREPARATIONS IN RUSSIAN FEDERATION AND OVERSEAS

Lade A.S., 5th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article reveals the healing properties of hyaluronidase, preparations based on it and necessity of these preparations in Russian Federation and overseas.

Keywords: *hyaluronidase, market, Russian Federation, Uzbekistan.*

REFERENCES

1. Russian company «Petrovaks Pharm» entered the market of Uzbekistan [Electronic source]. – Access mode: http://u7a.ru/articles/society/9928 (date of the request: 22.02.2020). (in Russian).

2. «Petrovaks Pharm» brought Longidaza to the market of Uzbekistan [Electronic source]. – Access mode: http://i38.ru/obichnie-ekonomika/petrovaks-farm-vivel-preparat-longidaza-na-rinok-uzbekistana (date of the request: 22.02.2020). (in Russian).

3. Catalogue – demed.is – Medicines from Germany for you! [Electronic source]. – Access mode: http://gerlek.ru/product/hylase-dessau-150-ie-trock-subst-ml%C3%B6sgmittel.html (дата обращения: 23.02.2020). (in Russian).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Лёзова М.А., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Гершович П.М.**, к. б. н, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: marija.ljozova@pharminnotech.com

В данном обзоре представлены основные современные подходы для лечения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД).

Ключевые слова: *мышечная дистрофия Дюшенна, дистрофин, микродистрофин, антисмысловой олигонуклеотид, CRISPR/Cas9, пропуск экзона, генная терапия.*

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – сцепленное с Х-хромосомой генетическое заболевание с частотой встречаемости 1:3500–5000 [1], приводящее к дефектной экспрессии белка дистрофина. При постановке диагноза в среднем в возрасте 5 лет уже к 13 годам более 95 % больных МДД не способны к самостоятельному передвижению, а средний возраст смерти больных, не получавших лечения, составляет 19 лет [1].

Патогенез МДД. Ген DMD, кодирующий дистрофин, состоит из 79 экзонов и содержит 2,4 млн п. н. [2]. Вызывают МДД мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, образованию стоп-кодонов или к аминокислотным заменам, в результате чего не происходит синтеза полноразмерного и функционального белка. При отсутствии дистрофина ассоциированные с ним белки теряют стабильность, из-за чего при сокращении происходит повреждение сарколеммы, что ведёт к некрозу мышечных волокон.

Пропуск преждевременных стоп-кодонов. Аталурен (Translarna, PTC Therapeutics, США) – препарат на основе малых молекул, связывающийся с субъединицами рРНК и нарушающий распознавание стоп-кодона. Клинические исследования III фазы на больных в возрасте 7–16 лет с показали его безопасность и хорошую переносимость [3]. Аталурен получил условное одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) с 2014 года.

Пропуск экзонов. Метод заключается в восстановлении рамки считывания в гене DMD путём пропуска экзона с нежелательной мутацией с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (АО) или с помощью системы редактирования генома CRISPR/Cas9. Преимуществом CRISPR/Cas9 является отсутствие необходи-

мости повторного введения в организм больного, в отличие от АО, однако присутствует риск возникновения офф-таргет эффектов. Значительным преимуществом метода пропуска экзонов является возможность восстановления экспрессии функционального или частично функционального дистрофина теоретически примерно у 90% пациентов с МДД [4]. В 2016 году FDA условно одобрило первое лекарственное средство на основе АО – этеплирсен (Exondys 51, Sarepta Therapeutics, Кембридж, Массачусетс, США), разработанное для пропуска экзона 51, которое применимо примерно к 13–14% пациентов с МДД [5]. В одном из последних исследований было показано увеличение продукции дистрофина в 11,6 раз у больных МДД, принимающий этеплирсен на протяжении 48 недель, по сравнению с контролем при вестерн блот анализе [6].

Оверэкспрессия дистрофина. С помощью генной терапии можно восстановить экспрессию дистрофина путём доставки неполноразмерной последовательности гена DMD в мышечные клетки с помощью вирусных векторов, таких как рекомбинантные лентивирусы (rLV) и адено-ассоциированные вирусы (rAAV). LV способны интегрироваться в геном, при этом обеспечивается длительная или постоянная экспрессия трансгена, однако риском является инсерционный мутагенез. Использование AAV в качестве системы доставки гена интереса предпочтительнее, так как AAV не встраиваются в геном, не вызывает известных заболеваний человека, а также при введении его в организм возникает умеренный иммунный ответ. Однако AAV имеют ограниченную ёмкость капсида (до 4,7 kb), недостаточную для транспортировки полноразмерного гена DMD. Создание усечённого гена дистрофина (микродистрофина) помогло решить эту проблему. В экспериментах с модельными животными (приматами) была получена устойчивая экспрессия микродистрофина – от пяти месяцев до семи лет [7]. В экспериментах с мышами [8] и собаками [9] экспрессия микродистрофина доходила до уровня 53% от нормы [8] и была относительно длительной (в случае с CRISPR/Cas9 до 18 мес. [10]).

Заключение. Препараты на основе АО на сегодняшний день обладают низкой эффективностью и подходят лишь 10–15% пациентов с МДД. Доставка микродистрофина в мышечные клетки с помощью rAAV имеет преимущество перед другими методами терапии – метод не зависит от типа мутации в гене DMD, но, в отличие от удаления экзона с помощью технологии CRISPR/Cas9, он обеспечивает лишь временный эффект. Метод пропуска экзонов на основе технологии CRISPR/Cas9 можно считать наиболее перспективным методом, так как он подойдёт для 90% больных МДД, а также в виду его прямого воздействия на геном и, как следствие, отсутствия необходимости многократных введений препарата в организм для поддержания терапевтического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boland B., Silbert P., Groover R., Wollan P., Silverstein M. Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Neurol. 1996; 14 (1): 7–12. DOI: 10.1016/0887-8994(95)00251-0.

2. Aartsma-Rus A., Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet. 2016; 53(3): 145–151. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103387.

3. Craig M McDonald, Craig Campbell, Ricardo Erazo Torricelli. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 390: 1489–1498. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2.

4. Alter J., Lou F., Rabinowitz A. et al. Systemic delivery of morpholino oligonucleotide restores dystrophin expression bodywide and improves dystrophic pathology. Nat. Med. 2006; 12(2): 175–177. DOI: 10.1038/nm1345.

5. Maruyama R., Yokota T. Creation of DMD Muscle Cell Model Using CRISPR-Cas9 Genome Editing to Test the Efficacy of Antisense-Mediated Exon Skipping. Methods Mol Biol. 2018; 1828: 165–171. DOI: 10.1007/978-1-4939-8651-4_10.

6. Echigoya Y., Lim KRQ, Trieu N., Bao B. et al. Quantitative Antisense Screening and Optimization for Exon 51 Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. Mol Ther. 2017; 25(11): 2561–2572. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.07.014.

7. Rodino-Klapac L.R., Montgomery C.L., Bremer W.G. et al. Persistent expression of FLAG-tagged micro dystrophin in nonhuman primates following intramuscular and vascular delivery. Mol. Ther. 2010; 18(1): 109–117. DOI: 10.1038/mt.2009.254.

8. Long C., Amoasii L., Mireault A.A. et al. Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. Science. 2016; 351(6271): 400–403. DOI: 10.1126/science.aad5725.

9. Amoasii L., Hildyard J.C.W., Li H. et al. Gene editing restores dystrophin expression in a canine model of duchenne muscular dystrophy. Science. 2018; 362(6410): 86–91. DOI: 10.1126/science.aau1549.

10. Hakim C.H., Wasala N.B., Nelson C.E. et al. AAV CRISPR editing rescues cardiac and muscle function for 18 months in dystrophic mice. JCI Insight. 2018; 3(23). DOI: 10.1172/jci.insight.124297.

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Lezova M.A., 2th year graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In these reviews, the main modern approaches to the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD) are presented.

Keywords: *Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, microdystrophin, antisense oligonucleotide, exon skipping, gene therapy.*

REFERENCES

1. Boland B., Silbert P., Groover R., Wollan P., Silverstein M. Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Neurol. 1996; 14 (1): 7–12. DOI: 10.1016/0887-8994(95)00251-0.

2. Aartsma-Rus A., Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet. 2016; 53(3): 145–151. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103387.

3. Craig M McDonald, Craig Campbell, Ricardo Erazo Torricelli. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 390: 1489–1498. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2.

4. Alter J., Lou F., Rabinowitz A. et al. Systemic delivery of morpholino oligonucleotide restores dystrophin expression bodywide and improves dystrophic pathology. Nat. Med. 2006; 12(2): 175–177. DOI: 10.1038/nm1345.

5. Maruyama R., Yokota T. Creation of DMD Muscle Cell Model Using CRISPR-Cas9 Genome Editing to Test the Efficacy of Antisense-Mediated Exon Skipping. Methods Mol Biol. 2018; 1828: 165–171. DOI: 10.1007/978-1-4939-8651-4_10.

6. Echigoya Y., Lim KRQ, Trieu N., Bao B. et al. Quantitative Antisense Screening and Optimization for Exon 51 Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. Mol Ther. 2017; 25(11): 2561–2572. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.07.014.

7. Rodino-Klapac L.R., Montgomery C.L., Bremer W.G. et al. Persistent expression of FLAG-tagged micro dystrophin in nonhuman primates following intramuscular and vascular delivery. Mol. Ther. 2010; 18(1): 109–117. DOI: 10.1038/mt.2009.254.

8. Long C., Amoasii L., Mireault A.A. et al. Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. Science. 2016; 351(6271): 400–403. DOI: 10.1126/science.aad5725.

9. Amoasii L., Hildyard J.C.W., Li H. et al. Gene editing restores dystrophin expression in a canine model of duchenne muscular dystrophy. Science. 2018; 362(6410): 86–91. DOI: 10.1126/science.aau1549.

10. Hakim C.H., Wasala N.B., Nelson C.E. et al. AAV CRISPR editing rescues cardiac and muscle function for 18 months in dystrophic mice. JCI Insight. 2018; 3(23). DOI: 10.1172/jci.insight.124297.

ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ β-ДЕФЕНЗИНОВ

Мартышкина Ю.С., студ. 3 курса
Руководитель: **Янкелевич И.А.,** канд. биол. наук., доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Рассмотрены различные методы получения рекомбинантных β-дефензинов и их особенности.

Ключевые слова: *антимикробные пептиды, рекомбинантные β-дефензины.*

Катионные антимикробные пептиды являются важными компонентами иммунной системы широкого круга организмов. Они играют важную роль в обеспечении первой линии защиты от инфекции [1]. В 1956 году был открыт первый антимикробный пептид млекопитающего – дефензин, выделенный из лейкоцитов кролика [2].

Дефензины представляют собой низкомолекулярные (3,5–6,0 кДа) негликозилированные катионные пептиды, богатые цистеином и имеющие β-складчатую антипараллельную структуру, которая стабилизирована тремя внутримолекулярными дисульфидными связями между остатками цистеина. Кроме антибактериального и противогрибкового действия некоторые из этих белков обладают противовирусными и противоопухолевыми свойствами, могут оказывать влияние на процессы воспаления, пролиферации, продукцию цитокинов, хемотаксис иммунокомпетентных клеток, а также выступать как регуляторы системы комплемента [3,4].

У человека семейство дефензинов представлено α- и β-подклассами. Первый β-дефензин человека был выделен в 1995 году Bensch и сотрудниками при изучении почки человека из диализата гемофильтрата. Его обозначили HBD1 (human beta-defensin 1). Последующие найденные β-дефензины принято обозначать, добавляя к аббревиатуре HBD их порядковый номер по мере открытия [4].

Подкласс β-дефензинов объединяет около 40 пептидов, секрктируемых эпителиальными клетками ЖКТ, респираторного, урогенитального тракта, а также кератиноцитами. Основными β-дефензинами человека являются HBD1–6, наиболее изученными из которых являются HBD1–4 [5].

В связи с постоянно возрастающей резистентностью бактерий и грибов к классическим антиинфекционным препаратам все более актуальным становится создание рекомбинантных дефензинов как потенциальных терапевтических препаратов. Главным преимуществом таких лекарственных средств является возможность использования комбинаций различных представителей этого подсемейства. На данный момент уже получены генно-инженерные штаммы микромицетов, бактерий и дрожжей, продуцирующих α- и β-дефензины. Однако при гетерологичной экспрессии этих белков возникает ряд проблем: токсичность по отношению к клетке-хозяину; разложение пептидов ферментами протеолитических клеток; малый размер молекул, усложняющий стабильную экспрессию; сложность в воссоздании нативной структуры белка и укладке его в правильную конформацию; низкий выход рекомбинантных белков [6,7].

В данном обзоре рассматриваются некоторые способы и получения рекомбинантных дефензинов и их особенности.

Для преодоления барьеров, связанных с небольшим размером дефензинов, в большинстве подходов используется совместная экспрессия с тщательно отобранным партнерским белком значительно более высокой молекулярной массы с получением химерных белков. Считается, что кислотная природа белка-партнера способствует успешной экспрессии гибридных белков, так как взаимодействуя с катионным фрагментом, кодирующим зрелый дефензин, значительно снижает токсичность последнего. Тщательный выбор белка-партнера позволяет изменять растворимость экспрессируемого белка. Другие свойства белка-партнера, такие как высокогидрофобный характер или вставка аффинных меток и последовательностей, на которые нацелены ферментативные или химические агенты расщепления, могут значительно упростить последующий процесс очистки [7].

В клетках *E. coli* с помощью плазмиды pTWIN1-DEFB120 успешно эксперссирован новый человеческий β-дефензин DEFB120. Химерный белок имеет хитин-связывающую метку и интеин-метку, вследствие чего может быть легко разделен. [8].

Путем конструирования плазмиды pET32-smhBD4 в *E.coli* получена высокая концентрация растворимого химерного рекомбинантного белка HBD4. Культивирование проводили в среде MBL при 34°C, индуцируя культуру в середине лог-фазы IPTG, сбор бульона производили через 6 часов от начала экспрессии. [9].

В 2018 году с помощью рекомбинантной плазмиды pGEX-5X-HBD3 и *E. coli* был получен химерный рекомбинантый дефензин HBD3 (rHBD3). Для расщепления очищенного белка GST-HBD3 использовали фактор Xa (один из факторов свертывания крови) [10].

Таким образом, разработка эффективных методов получения рекомбинантных β-дефензинов и поиск путей решения проблем, связанных с их специфическими свойствами, является актуальной задачей современной науки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008 – №2 – С. 31-40

2. Борисова О. В. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзор литературы). // Вестник молодого ученого. – 2016 – №4 – С. 12-17

3. Умнякова Е.С., Берлов М.Н., Кокряков В.Н. Дефенсины как регуляторы системы комплемента. // Российский иммунологический журнал. – 2014 – №3 – С. 414-417

4. Мачмур В.И., д.м.н., профессор, Левых А.Э., к.фарм.н. Дефензины – пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами. // Болезни и антибиотки. – 2012 – №2(7) – С. 27-39

5. Дудникова Э.В., Бадьян А.С. Роль дефезинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению. // Медицинский вестник Юга России. – 2015 – №2 – С. 9-14

6. Corrales-Garcia, L. L., Possani, L. D., & Corzo, G. Expression systems of human β-defensins: vectors, purification and biological activities. // Amino Acids – 2010 – 40(1) – С. 5–13. DOI:10.1007/s00726-010-0493-7

7. Pazgier, M., Li, X., Lu, W., & Lubkowski, J. Human Defensins: Synthesis and Structural Properties. // Current Pharmaceutical Design. – 2007 – 13(30) – С. 3096–3118. DOI: 10.2174/138161207782110381

8. Liu H, Yu H, Xin A, Shi H, Gu Y, Zhang Y, Diao H, Lin D. Production and characterization of recombinant human beta-defensin DEFB120. // J Pept Sci. – 2014 – 20 (4) – С. 251-7. DOI:10.1002/psc.2611

9. Xu Z, Zhong Z, Huang L, Peng L, Wang F, Cen P. High-level production of bioactive human beta-defensin-4 in Escherichia coli by soluble fusion expression. // Appl Microbiol Biotechnol. – 2006 – 72 (3) – С. 471-9.

10. Su F, Chen X, Liu X, Liu G, Zhang Y. Expression of recombinant HBD3 protein that reduces Mycobacterial infection capacity. // Pharmaceuticals (Basel). – 2015 – 8 (1) – С. 123–150. DOI: 10.1186/s13568-018-0573-8

SUMMARY

PRODUCTION OF RECOMBINANT β-DEFENZINS

Martyshkina J.S., 3d year student
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We considered the various of methods of producing recombinant β-defensins and them features.

Keywords: *antimicrobial peptides, recombinant β-defensins.*

REFERENCES

1. Budikhina A.S., Pinegin B.V. Defensins are multifunctional human cationic peptides. // Immunopathology, allergology, infectology. – 2008 – No. 2 – pp. 31-40. (in Russian).

2. Borisova O. V. Tuberculosis in HIV-infected patients (literature review). // Bulletin of a young scientist. – 2016 – No. 4 – pp. 12-17. (in Russian).

3. Umnyakova E.S., Berlov M.N., Kokryakov V.N. Defensins as regulators of the complement system. // Russian immunological journal. – 2014 – No. 3 – pp. 414-417

4. Machmur V.I., doctor of medical Sciences, professor, Left A.E., Cand. pharmaceutical Sciences. Defensins are peptides with anti-infectious and anti-tumor properties. // Diseases and antibiotics. – 2012 – No. 2 (7) – pp. 27-39. (in Russian).

5. Dudnikova E.V., Badyan A.S. The role of defezins in the development of the pathological process: new approaches to diagnostics and treatment. // Medical Bulletin of the South of Russia. – 2015 – No. 2 – pp. 9-14. (in Russian).

6. Corrales-Garcia, L. L., Possani, L. D., & Corzo, G. Expression systems of human β-defensins: vectors, purification and biological activities. // Amino Acids – 2010 – 40(1) – С. 5–13. DOI:10.1007/s00726-010-0493-7

7. Pazgier, M., Li, X., Lu, W., & Lubkowski, J. Human Defensins: Synthesis and Structural Properties. // Current Pharmaceutical Design. – 2007 – 13(30) – pp. 3096–3118. DOI: 10.2174/138161207782110381

8. Liu H, Yu H, Xin A, Shi H, Gu Y, Zhang Y, Diao H, Lin D. Production and characterization of recombinant human beta-defensin DEFB120. // J Pept Sci. – 2014 – 20 (4) – pp. 251-7. DOI:10.1002/psc.2611

9. Xu Z, Zhong Z, Huang L, Peng L, Wang F, Cen P. High-level production of bioactive human beta-defensin-4 in Escherichia coli by soluble fusion expression. // Appl Microbiol Biotechnol. – 2006 – 72 (3) – pp. 471-9.

10. Su F, Chen X, Liu X, Liu G, Zhang Y. Expression of recombinant HBD3 protein that reduces Mycobacterial infection capacity. // Pharmaceuticals (Basel). – 2015 – 8 (1) – pp. 123–150. DOI: 10.1186/s13568-018-0573-8

ВНЕДРЕНИЕ В ТЕХНОЛОГИЮ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТА «ТЕРРИЛИТИН» ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ СТАДИИ ОЧИСТКИ

Мухин А.А., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Логунов Е.Д.,** начальник цеха клинико-диагностических и ферментных препаратов СПбНИИВС
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alexmuh66@gmail.com

Целью работы является модернизация технологии производства на этапе выделения компонентов Террилитина, что приведет на выходе к получению более чистого препарата.

Ключевые слова: *террилитин, комплекс протеолитических ферментов, тангенциальная ультрафильтрация.*

Террилитин представляет собой комплекс протеолитических ферментов, является продуктом жизнедеятельности плесневого гриба Aspergillus terricola. Применение его основано на способности расщеплять некротическую ткань, разжижать гнойный экссудат и сгустки крови.

Террилитин включает три протеолитических компонента (протеазы I, II, III) и один амилолитический компонент. Протеолитические компоненты препарата эффективно катализируют гидролиз пептидных связей в белках.

Способ получения протеолитического фермента террилитина путем культивирования культуры Aspergillus terricola H-20, осветления культуральной жидкости и выделения фермента, отличающийся тем, что фермент получают в две стадии:

1) первая стадия – тангенциальная ультрафильтрация культуральной жидкости с использованием мембран с номинальным пределом отсечения 100-300 кДа;

2) вторая стадия – тангенциальная ультрафильтрация с использованием мембран с номинальным пределом отсечения 2-5 кДа.

В работе по усовершенствованию технологии производства Террилитина, добавлена дополнительная стадия очистки, осаждения сульфатом аммония, что повлекло за собой увеличение чистоты препарата на 40%.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.П. Трухин, С.В. Петровский,Т.Г. Титова, Б.В. Москвичев, Е.Л. Сологубова, А.В. Уварова Способ выделения протеолитического фермента Террилитина, 2016: 7 RU 2 584 601 C1

2. И.М. Грачева, Ю.П. Грачев Лабораторный практикум по технологии ферментных препаратов М.: Книга по Требованию, 2013: 177.

SUMMARY

INTRODUCTION OF ADDITIONAL PURIFICATION STAGE INTO “TERRILITIN” PREPARATION PRODUCTION TECHNOLOGY

Mukin A.A., staff of the 1st year of master ‘s degree
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
197376, St. Petersburg, Prof. Str. 14 Popova, Russian Federation

The aim of the work is to modernize the production technology at the stage of extraction of Terrilitin components, which will lead to the production of a cleaner preparation.

Keywords: *terrylitin, complex of proteolytic enzymes, tangential ultrafiltration.*

REFERENCES

1. V.P. Trukhin, S.V. Petrovskiy, T.G. Titova, B.V. Moskvichev, E.L. Sologubova, A.V. Uvarov Method of isolation of proteolytic enzyme Terrilitin, 2016: 7 RU 2,584,601 C1 (in Russia)

2. I.M. Gracheva, Y.P. Grachev Laboratory Workshop on Enzyme Drug Technology M.: Book on Demand, 2013:177. (in Russia)

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ α-АМИЛАЗЫ ИЗ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ

Мухтар З.К., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Котова Н.В.** канд. хим. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** zere.muhtar@spcpu.ru

Проведен гель-хроматографический анализ экстракта из околоушной железы северного оленя. Подобраны оптимальные условия проведения процесса экстракции α-амилазы из околоушной железы северного оленя.

Ключевые слова: *околоушная железа, северный олень, α-амилаза, сорбция*

Производство ферментных препаратов является одним из перспективных направлений в биотехнологии. Особое значение в настоящее время приобретает получение лекарственных средств на основе ферментов из животного сырья, которые могут успешно заменить продукты аналогичного действия, производимые химическим и микробиологическим синтезом. Гидролитические ферменты имеют ряд особенностей, выгодно отличающих их от других лекарственных средств: высокая эффективность в микроколичествах, высокая специфичность, быстрое достижение желаемого результата, возможность создания на их основе продукта с заданными свойствами. Актуальной задачей является поиск методов получения ферментативных препаратов из внутренних органов северного оленя.

Экспериментальная часть

По данным литературы известно [1] α-амилаза (диастаза, 1,4 a D глюкангидролаза, КФ 3.2.1.1.) катализирует гидролиз α-1,4 глюкозидных связей крахмала, гликогена и родственных им полисахаридов до мальтозы, декстринов и других полимеров. Молекулярная масса фермента около 48000 Д. В состав молекулы входит атом кальция, который не только активирует фермент, но и защищает его от действия протеиназ. В крови она представлена двумя изоферментами: панкреатическим – P тип и слюнным – S тип, каждый из которых делится на несколько фракций. Изофермент S типа составляет в целом 45 70% (в среднем 57%), остальное приходится на долю P типа.

Известно, что высокая активность амилазы наблюдается в поджелудочной железе крупного рогатого скота. А также в незначительном количестве обнаруживается в толстом и тонком кишечнике, скелетных мышцах, печени, почках, легких, фаллопиевых трубах, жировой ткани. Поэтому представляло интерес определить содержание α-амилазы в околоушной железе северного оленя.

Для определения оптимальных условий проведения процесса экстракции околоушной железы северного оленя были проведены исследования по изучению зависимости амилолитической активности экстракта северного оленя от времени экстракции при различных температурных режимах, степени измельчения сырья и выбора экстрагента.

Показано, что оптимальными условиями проведения процесса экстракции являются: экстрагент – изотонический раствор, соотношение объемов фаз – 1:1, степень измельчение – 5-8 мм, время экстракции – 1 час, температура процесса – 1-5°С.

В светленном экстракте определили концентрацию белка по Лоури и амилолитическую активность. Экспериментальные данные представлены в таблице.

Таблица

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ АНАЛИЗА ЭКСТРАКТА ИЗ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СО

Наименование образца	Концентрация белка, мг/мл	Амилолитическая активность АЕ/мл	Удельная активность АЕ/мг белка
Экстракт из семенников СО	60	402	6,7

Был проведен гель-хроматографический анализ осветленного экстракта из околоушной железы северного оленя на сефадексе G – 75

Результаты гель-хроматографического анализа представлены на рис. 1.

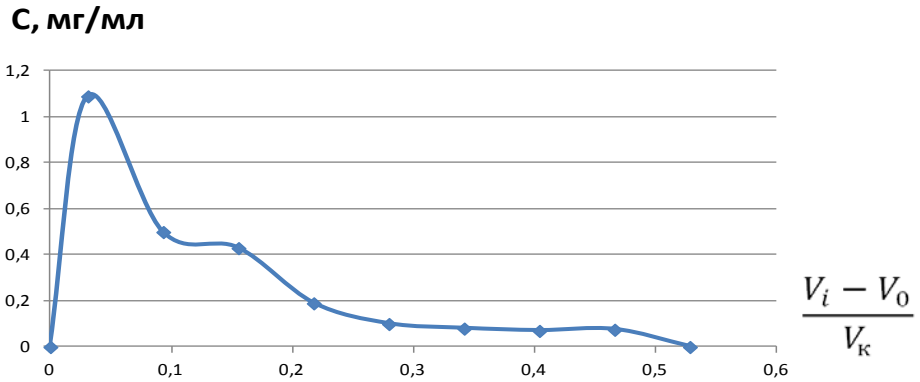


Рис. 1. Гель-хроматографический анализ экстракта из околоушной железы северного оленя

Из гель-хроматограммы, представленной на рис. 1 видно, что в экстракте присутствует два белковых пика с молекулярными массами, найденными по калибровочной кривой: 1 пик – около 50 кДа (проявляет амилолитическую активность), что соответствует литературным данным представленным выше, 2-пик – около 31 кДа (не проявляет амилолитическую активность). Таким образом из рис. 1 следует , что белковые примеси имеют молекулярную массу ниже, чем целевой продукт. Поэтому они могут быть отделены от амилазы сорбционно-хроматографическими и мембранными методами.

Вывод

Для определения оптимальных условий проведения процесса экстракции были проведены исследования по изучению зависимости амилолитической активности экстракта северного оленя от времени экстракции при различных температурных режимах, степени измельчения сырья и выбора экстрагента. Показано, что оптимум pH α-амилазы лежит в зоне 6,8-7,1 и молекулярная масса составляет около 50 кДа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева, И. М. Технология ферментных препаратов / И. М. Грачева. – М.: Агропромиздат, 1987. – 335 с.

2. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193.No1. – P. 265-275.

3. Рухлядева, А. П. Методы определения активности гидролитических ферментов / А. П. Рухлядева, Т. В. Полыгалина. – М.: Легкая и пищевая пр-ть, 1981. – 288 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A SORPTION-CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE ISOLATION AND PURIFICATION OF A-AMYLASE FROM THE PAROTID GLAND OF REINDEER

Mukhtar Z.K., 1th year under graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Gel-chromatographic analysis of the parotid extract of the reindeer was performed. Optimal conditions for the process of extraction of amylase and parotid gland of reindeer were selected.

Keywords: *parotid gland, reindeer, α-amylase, sorption.*

REFERENCES

1. Gracheva, I. M. Technology of enzyme preparations / I. M. Gracheva. – M.: Agropromizdat, 1987 .– 335 p. (in Russian).

2. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193.No1. – P. 265-275.

3. Rukhlyadeva, A. P. Methods for determining the activity of hydrolytic enzymes / A. P. Rukhlyadeva, T. V. Polygalina – M .: Light and food production, 1981. – 288 p. (in Russian).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА МИКРООРГАНИЗМОВ – ПРОДУЦЕНТОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Озерской А.Е., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Топкова О.В.**, к.б.н, доц.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** aleksandr.ozerskoy@pharminnotech.com

Изучено влияние окислительно-восстановительного потенциала на биосинтез ряда биологически активных веществ. Рассмотрена возможность использования изменения окислительно-восстановительного потенциала для направленной регуляции метаболизма в процессе биосинтеза.

Ключевые слова: *биосинтез, метаболизм, регуляция, аэрация, окислительно-восстановительный потенциал.*

В современных технологических системах стадия биосинтеза (культивирования) является одной из наиболее важных, как стадия, на которой идет образование целевого продукта. Для получения максимального выхода целевого биотехнологического продукта следует выполнить большое количество условий – наличие активного посевного материала, стерильная и качественная питательная среда, поддержание оптимальной температуры, pH и другие. Совершенствование стадии биосинтеза напрямую связано с регуляцией метаболизма микроорганизма. Регуляцию метаболизма возможно проводить двумя путями: генетическим и физиологическим [1]. К числу важнейших физиологических условий, влияющих на жизнедеятельность аэробных микроорганизмов, относятся аэрация и связанный с ней комплексный фактор – окислительно-восстановительный потенциал (Eh). В работе рассматривалось влияние окислительно-восстановительного потенциала на биосинтез ряда биологически активных веществ.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. В работе использовали продуцент имбрицина Streptomyces imbricatus шт. 9М. Культивирование осуществляли на обогащенной высококонцентрированной ферментационной среде (4% кукурузной и 2% соевой муки). Различные уровни аэрации создавали варьированием объема среды в колбах. Антибиотическую активность в культуральной жидкости определяли спектрофотометрически. Измерение окислительно-восстановительного потенциала (Eh) сред и культуральной жидкости проводили гладким платиновым электродом ЭПВ-1 и вспомогательным хлорсеребряным электродом ЭВЛ-1М3 на потенциометре pH-673 и выражали в мВ.

Для активного развития культуры необходимы определенные значения редокс-потенциала (Eh) среды [2]. Регуляцию редокс-потенциала (Eh) в процессе биосинтеза осуществляют двумя способами: варьированием степени аэрации среды и добавлением в питательную среду химических веществ – окислителей и восстановителей. С увеличением концентрации растворенного кислорода повышается и уровень редокс-потенциала среды [3]. Так, при снижении окислительно-восстановительного потенциала среды на 100 мВ при культивировании *S.levoris* по сравнению с контрольным уровнем происходит резкое (в 4-5 раз) снижение антибиотической активности. При снижении окисилительно-восстановительного потенциала среды в первые сутки культивирования *Streptoverticillium mycoheptinicum*, продуцента микогептина, происходит подавление синтеза антибиотиков, а также уменьшается прирост биомассы. Изучалось влияние эффективности аэрации среды на синтез имбрицина (продуцент *S. imbricatus*).

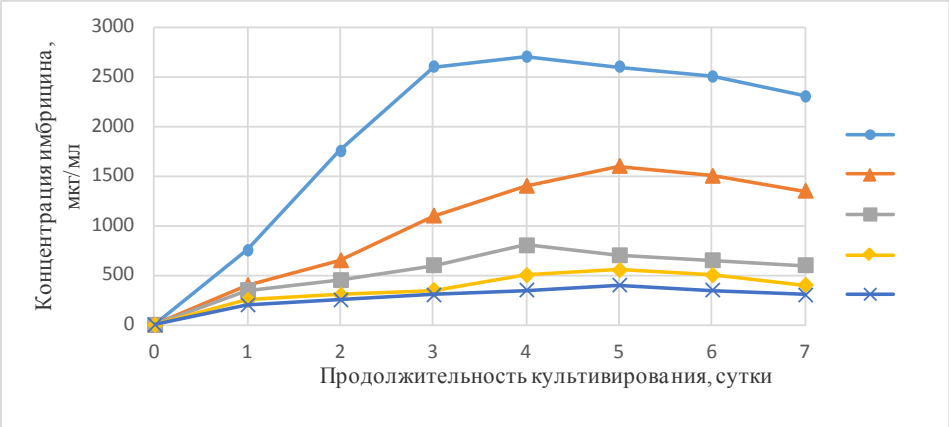


Рис. 1. Динамика биосинтеза имбрицина при культивировании в различных условиях аэрации среды (г O_2/л/ч): 1 – 2,9; 2 – 1,7; 3 – 0,9; 4 – 0,7; 5 – 0,5

Наибольшее количество антибиотика образуется при уровне аэрации 2,9 г O_2/л/час. При этом максимальное накопление имбрицина происходило через 3-3,5 суток. При более низком уровне аэрации максимум антибиотикообразования наступал только на 5-6 сутки. В зависимости от интенсивности аэрации в ферментационной среде анализировали уровень редокс-потенциала (Eh).

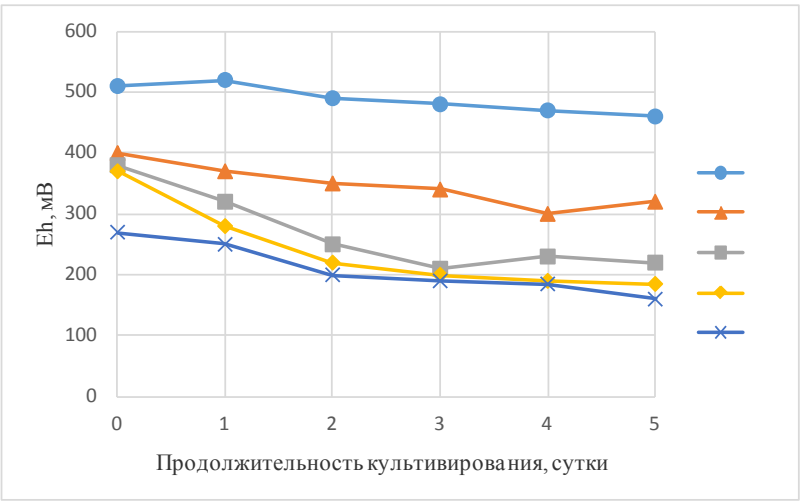


Рис. 2. Динамика изменения редокс-потенциала среды в процессе биосинтеза имбрицина при различной интенсивности аэрации среды (г O_2/л/ч): 1 – 2,9; 2 – 1,7; 3 – 0,9; 4 – 0,7; 5 – 0,5

В зависимости от интенсивности аэрации в среде создаются определенные различные уровни редокс-потенциала, и это различие сохраняется в течение всего процесса ферментации.

В качестве регуляторов редокс-потенциала использовали различные окислители ($K_3Fe(CN)_6$, $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$) и восстановители (аскорбиновая кислота, L-тирозин, $K_4Fe(CN)_6$). Влияние оценивали при трех уровнях аэрации – 2,9; 1,7 и 0,9 г O_2/л/ч. Окислители повышали уровень редокс-потенциала ферментационной среды на 50-100 мВ. В результате было получено снижение антибиотикообразования на 10-40% в зависимости от концентрации окислителя. При внесении восстановителей редокс-потенциал снижался на 70-160 мВ по сравнению с исходным значением. Уровень активности культуральной жидкости возрастал по сравнению с контролем на 30-50% независимо от природы восстановителя. Основные результаты исследований зависимости биосинтеза имбрицина культурой *S. imbricatus* шт. 9М от интенсивности аэрации и уровней редокс-потенциала, создаваемых кислородом воздуха и с помощью окислителей и восстановителей обобщены в таблице 1.

Таблица 1

ЗАВИСИМОСТЬ БИОСИНТЕЗА ИМБРИЦИНА ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ АЭРАЦИИ И УРОВНЯ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА ФЕРМЕНТАЦИОННОЙ СРЕДЫ

Интенсивность аэрации, г O_2/л/ч	Контрольная среда		Среда с окислителем		Среда с восстановителем	
	Eh, мВ	Имбрицин, % к контролю*	Eh, мВ	Имбрицин, % к контролю*	Eh, мВ	Имбрицин, % к контролю*
2,9	500	100	580	83	400	140
1,7	390	62	480	93	300	46
0,9	320	26	490	50	200	18

*Контроль – концентрация имбрицина при аэрации 2,9 г O_2/л/ч

Как следует из данных, представленных в таблице, в условиях интенсивной аэрации и при высоком уровне редокс-потенциала, создаваемого кислородом воздуха (2,9 г O_2/л/ч), внесение окислителя в среду приводит к ингибированию биосинтеза имбрицина, в результате чего количество образуемого антибиотика снижается. При менее интенсивных уровнях аэрации и сравнительно низком редокс-потенциале окислители, напротив, стимулируют процесс. Так, при скорости растворения кислорода 1,7 г O_2/л/ч и повышенном до 480 мВ с помощью окислителя редокс-потенциале имбрицина образуется практически столько же, сколько при самой интенсивной аэрации – 2,9 г O_2/л/ч.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований показано, что активный синтез антибиотика имбрицина культурой *S. imbricatus* шт.9М происходит в условиях активной аэрации и при определенном уровне редокс-потенциала среды. Редокс-потенциал может быть использован для направленной регуляции процесса биосинтеза этого антибиотика. В ограниченных условиях по кислороду возможно воздействие на уровень редокс-потенциала окислителями или восстановителями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безбородов А.М., Квеситадзе Г.И. Микробиологический синтез. СПб.: Проспект Науки; 2011:144.

2. Работнова И.Л. Роль физико-химических условий (pH и rH_2) в жизнедеятельности организмов. М.: АН СССР; 1967: 267.

3. Луканин А.В. Инженерная биотехнология: основы технологии микробиологических производств. М.:ИНФРА; 2016: 304.

SUMMARY

USE OF REDOX POTENTIAL FOR DIRECTED METABOLISM REGULATION OF MICRO-ORGANISMS PRODUCING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Ozerskoi A.E., 2nd year master

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

The effect of the redox potential on the biosynthesis of a number of biologically active substances was studied. The possibility of using changes in the redox potential for the directed regulation of metabolism in the process of biosynthesis was considered.

Keywords: *biosynthesis, metabolism, regulation, aeration, redox potential.*

REFERENCES

1. Bezborodov A.M., Kvesitadze G.I. Mikrobiologicheskij sintez. SPb.: Prospekt Nauki; 2011:144. (in Russian).

2. Rabotnova I.L. Rol' fiziko-himicheskih uslovij (pH i rH2) v zhiznedejatel'nosti organizmov. M.: AN SSSR; 1967: 267. (in Russian).

3. Lukanin A.V. Inzhenernaja biotehnologija: osnovy tehnologii mikrobiologicheskih proizvodstv. M.:INFRA; 2016: 304. (in Russian).

РАЗРАБОТКА НОВОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КРАСИТЕЛЯ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ОСНОВЕ ХРОМЕНО[4,3-D] ПИРИМИДИНОВ

Осколков Д.В., студ. 4 курс
Руководители: **Янкелевич И.А.,** канд. биол. наук, **Чернов Н.М.**, канд. хим. наук
Научно-образовательный центр молекулярных и клеточных технологий
при Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете (СПХФУ)
197101, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 21, Российская Федерация

***E-mail*:** oskolkov.denis@pharminnotech.com

Разрабатывается новый неселективный флуоресцентный краситель на основе хромено [4,3-d] пиримидинов для контрастного окрашивания клеток. Проведены испытания интенсивности флуоресценции красителя в клетках при изменении различных параметров эксперимента: концентрации флуорофора, времени инкубации, типа клеточной линии, проницаемости клеток.

***Ключевые слова**: флуоресцентный краситель, флуорофор, окрашивание клеток.*

Анализ различных клеточных патологий в лабораторных условиях не возможен без использования клеточных красителей. С развитием технологий на первый план вышли флуоресцентные красители ввиду неоспоримых преимуществ по сравнению с аналогами. Десятки флуорофоров с различными характеристиками представлены на рынке, и их число растет. Поэтому была предпринята попытка создать конкурентоспособный продукт на основе хроменопиримидинов [1], который можно было бы использовать повсеместно для различных биологических исследований.

Экспериментальная часть

Ранее на кафедре органической химии СПХФУ был получен ряд веществ (28 шт.) класса синтетических хроменопиримидинов с различными заместителями, обладающих флуоресценцией. Флуоресценция – это физическое явление, суть которого заключается в кратковременном поглощении кванта света флюорофором (веществом, способным флуоресцировать) с последующей быстрой эмиссией другого кванта, который имеет свойства, отличные от исходного.Существует ряд количественных и качественных параметров, описывающих флуоресцентное излучение: интенсивность, спектр флуоресценции, время жизни, квантовый выход, Стоксовский сдвиг, молярный коэффициент абсорбции и фотостабильность. Изучив данные и сопоставив параметры флуорофоров были выбраны 2 вещества, обладающие наибольшим потенциалом, излучающие в голубом спектре (рис. 1).

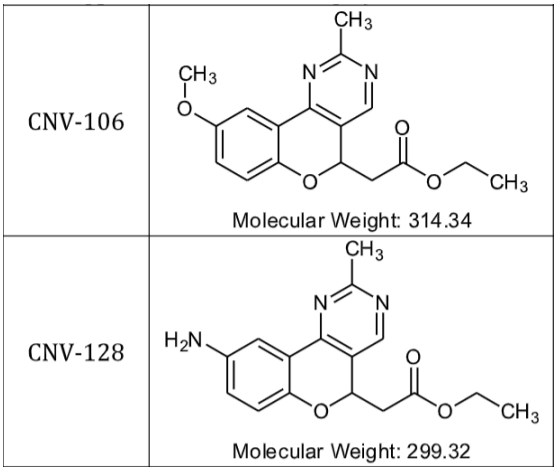


Рис. 1. Структурные формулы потенциальных клеточных красителей

Растворителем для красителя был выбран диметилсульфоксид (ДМСО) – биполярный апротонный растворитель, так как он способен полностью растворять данные вещества, неограниченно растворяться в воде, обладает низкой токсичностью для живых клеток. [2]

В целях подбора подходящей концентрации флуорофора для снятия количественных данных, были приготовлены растворы флуорофоров различных концентраций с целью оценки интенсивности свечения окрашенных клеток.

Опыт проводился на двух клеточных линиях: суспензионной клеточной линии U937 (клеточная линия гистиоцитарной лимфомы человека) и на адгезионной клеточной линии3T3-L1 (клеточная линия эмбриональных фибробластов мыши).

В качестве красителя сравнения использовался ядерный краситель НК Hoechst 33258. Данное вещество является контрастирующим красителем, и длина волны излучаемого им света соответствует синей части спектра.

Время инкубации схожих флуорофоров и коммерческих аналогов составляет 10-30 минут [3]. В рамках эксперимента варьировалось время инкубакции клеток с флуорофорами с целью подбора оптимального временного промежутка.

После инкубации клетки промывались три раза фосфатным буферным раствором, после чего подвергались флуоресцентной микроскопии. Наблюдение за флуоресценцией клеток проводилось на приборе EVOS FLoid Cell Imaging Station.

Результаты и обсуждение

Был проведен ряд экспериментов, в которых варьировались: концентрации флуорофоров (1000, 100, 10 мкмоль/л), время инкубации (15, 30, 45, 60 минут), тип клеточных линий. В ходе экспериментов было установлено, что флуоресценция данных веществ в клетках не превышает автофлуоресценцию контроля. На основе этого были выдвинуты две гипотезы: флуорофоры могли не диффундировать в клетку; не происходит специфического взаимодействия с молекулами клетки, приводящего к концентрированию метки.

В доказательство первой гипотезы был проведен опыт, в ходе которого повышалась проницаемость клеточной мембраны методом термического шока. Накопления флуорофора в клетках не происходило, гипотеза не подтвердилась.

С целью достижения специфичности связывания красителя с молекулами в клетках была предложена химическая модификация флуорофора. Вещество с остатком активированного эфира N-гидроксисукцинимида должно неселективно связываться с клеточными белками, вследствие чего концентрация красителя в клетке и интенсивность флуоресценции возрастут.

Выводы

В ходе проведенной работы была протестирована интенсивность флуоресценции красителей на основе хромено [4,3-d] пиримидинов при их инкубации с клетками. По итогам экспериментов была предложена химическая модификация флуорофора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wagner, Brian D. “The use of coumarins as environmentally-sensitive fluorescent probes of heterogeneous inclusion systems.” Molecules (Basel, Switzerland) 6 Jan. 2009, vol. 14, 210-37

2. Hebling, J et al. “Cytotoxicity of dimethyl sulfoxide (DMSO) in direct contact with odontoblast-like cells.” Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials vol. 31,4 (2015): 399-405.

3. Vemula, V., Ni, Z., &Fedorova, M., Fluorescence labeling of carbonylated lipids and proteins in cells using coumarin-hydrazide. Redox biology(2015), 5, 195–204.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A NEW FLUORESCENT DYE FOR BIOLOGICAL RESEARCH BASED ON CHROMENO [4,3-D] PYRIMIDINES

Oskolkov D.V., 4th year student
Scientific Educational Center of Molecular and Cellular Technologies
at Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (SPCPU)
21, Rentgena St., St. Petersburg, 197101, Russian Federation

A new non-selective fluorescence dye based on chromeno [4,3-d] pyrimidines is being developed, designed to stain cells mainly for contrasting purposes. Tests of the intensity of fluorescence were carried out, with variation of such parameters of the experiment as: fluorophore concentration, incubation time, cell line type, cell permeability.

Keywords: *fluorescent dye, fluorophore, cell staining.*

REFERENCES

1. Wagner, Brian D. “The use of coumarins as environmentally-sensitive fluorescent probes of heterogeneous inclusion systems.” Molecules (Basel, Switzerland) 6 Jan. 2009, vol. 14, 210-37

2. Hebling, J et al. “Cytotoxicity of dimethyl sulfoxide (DMSO) in direct contact with odontoblast-like cells.” Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials vol. 31,4 (2015): 399-405.

3. Vemula, V., Ni, Z., &Fedorova, M., Fluorescence labeling of carbonylated lipids and proteins in cells using coumarin-hydrazide. Redox biology(2015), 5, 195–204.

РАЗРАБОТКА КОНСТРУКЦИИ МИКРОБИОРЕАКТОРА – ПРОИЗВОДИТЕЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Останина А.А., студ. 2 курса, Головина Л.А., студ. 2 курса, Белявская Ю.И., студ. 2 курса, Коновалова А.Д., студ. 2 курса, Бронских Е.Д., студ. 1 курса

Руководитель**: Арсениев Н.А.,** к.б.н., доцент

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

Руководитель**: Вопиловский П.Н.,** ведущий инженер научно-исследовательской лаборатории «Функциональные материалы», ответственный за направление «Технологии аддитивного производства для медицины»

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, дом 29

E-mail: arina.ostanina@spcpu.ru

Разработка микробиореактора – кассет-контейнера содержащего биологически активные вещества, испускаемые в организме в определенном месте для целевой доставки лекарств.

Ключевые слова: *микробиореактор, биологически активные вещества, внутри организма, производитель.*

В настоящее время существует несколько традиционных видов доставки лекарств в организм: перорально таблетки, капсулы, порошки, шипучие таблетки, растворы), инъекционный способ, различные накожные пластыри. Каждый из этих способов имеет главный недостаток: они не могут осуществлять таргентную, или целевую, доставку лекарства. Так или иначе, при инъекциях или пероральном введении активные вещества, доставляемые в организм, взаимодействуют со множеством структур в организме прежде, чем они достигнут конечной цели. К примеру, новые препараты, основанные на белках или ДНК не могут быть доставлены перорально, так как они просто не достигнут нужной цели. Или еще более весомый пример: онкологические препараты. Прежде чем нейтрализовать опухоль и раковые клетки в определенном месте организма, технологии химиотерапии или любые другие достаточно эффективные препараты, применяемые в онкологии, отрицательно воздействуют на весь организм, вызывая ужасные побочные эффекты и разрушая множество других клеточных структур вместе с онкологическими клетками.

Чтобы реализовать идею целевой доставки лекарств в организм без вреда для здоровых тканей и клеток была предложена идея специфического микроинкапсулирования, или другими словами микробиореактор. Предлагаемая конструкция микробиореактора предполагает загрузку биологически активных веществ (БАВ) в микрокапсулу, которая помещается в определенную точку организма – максимально близко к пораженному органу (в конкретно выбранное специалистами место и осуществляет целевую доставку необходимого препарата. Многие зарубежные фармацевтические компании уже начали двигаться в этом направлении. Например, Anal & Stevens; Anal, Stevens & Reminan-Lopez и тд. Микроинкапсулирование позволит решить множество проблем, связанных с доставкой лекарств и позволит шагнуть далеко вперед в лечение множества заболеваний. Эта тема очень актуально в наше время. Но основополагающая идея нашей инновации заключается в том, чтобы доставить в «теле» микробиореактора клеточные или бактериальные культуры продуценты.

Экспериментальная часть

Были выбраны, сконструированы (рис. 1, 2, 3) и напечатаны (рис. 4) на 3D-принтере в сотрудничестве с Санкт-Петербургским Политехническим университетом модельные (масштабированные) образцы микробиореактора в структуре которого будет находиться живая культура – продуцент БАВ.

Определен экспериментально диаметр пор в конструкции и выбрана форма конструкции – тороидальная. Микробиореактор после окончательного завершения стендовых испытаний будет испытан на животных. Рабочая конструкция будет выполнена из металла. Внутренняя структура представляет собой соты, наружная поверхность шероховатая с множеством микропор для сообщения культуры внутри микробиореактора с внешней средой.

На сегодня получены масштабированные образцы конструкции – на фото. В сотрудничестве с Институтом Экспериментальной Медицины завершена работа по выбору культуры -продуцента, которая будет непосредственно находиться внутри микробиореактора и производить биологически активные вещества. Это пробиотический штамм Enterococcus faecium L-3, продуцирующий антимикробные пептиды энтероцины EntA (молекулярная масса 6887 Da) и EntB (7,482 Da). Это секретируемые пептиды и их присутствие можно оценивать в жидкой внешней среде. Для выращивания энтерококков используется среда MPC, в ее состав входят: протеозопептон, мясной экстракт, дрожжевой экстракт, глюкоза, твин-80, аммония цитрат, натрия ацетат, магния сульфат, марганца сульфат, натрия гидрофосфат. С вышеуказанным пробиотическим штаммом, параллельно с работами по адаптации его к существованию в условиях реактора начаты работы по модификации его с использованием системы CRISPR/Cas для улучшения необходимых свойств.

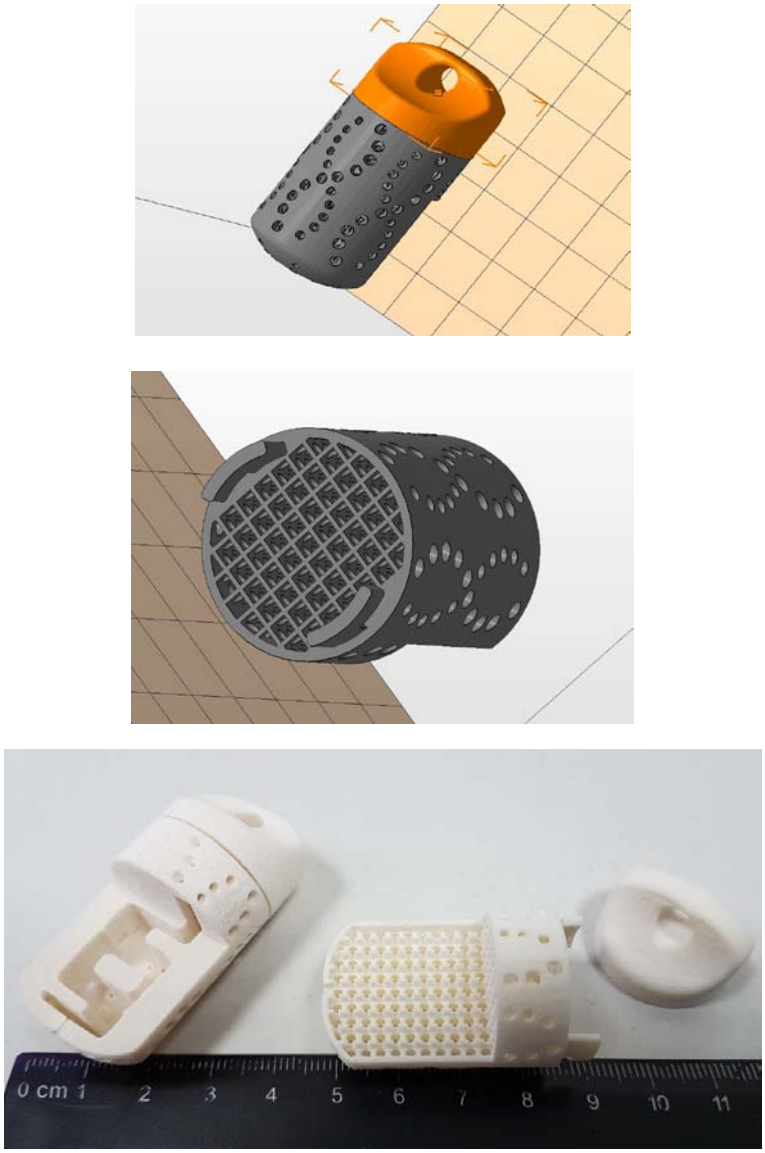


Рис. 1. Варианты конструкции микробиореактора

Выводы

Напечатаны образцы микробиореактора. Выбрана окончательная структура и материал. Выбрана культура, помещаемая внурь и производящая биологические вещества. Выбрана технология модификации и активации культуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alena Karaseva,a Anna Tsapieva,a Justin Pachebat,b Alexander Suvorov. Draft Genome Sequence of Probiotic Enterococcus faecium Strain L-3. American Society for Microbiology Journals. Microbiology Resource Announcements. 2016. 4(1). DOI: 10.1128/genomeA.01622-15.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF MICROBIOREACTOR – PRODUCER OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN ORGANISM

Ostanina A. A., 2th year student
St. petersburg Chemical and Pharmaceutical University
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russia Federation
Peter the Great St.Petersburg Polytechnic University

Development of microbioreactor (encapsulation) containing biologically active substances and emitted in the body in a certain place for target delivery of drugs.

Keywords: *microbioreactor, encapsulation, target delivery, delivery of medicines.*

REFERENCES

1. Alena Karaseva,a Anna Tsapieva,a Justin Pachebat,b Alexander Suvorov. Draft Genome Sequence of Probiotic Enterococcus faecium Strain L-3. American Society for Microbiology Journals. Microbiology Resource Announcements. 2016. 4(1). DOI: 10.1128/genomeA.01622-15.

ПОЛУЧЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ И АНАЛИЗ ИХ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ *IN VITRO*

Парфенов Д.Ф., маг. 2 года обучения, Орлова А.В., Левчук К.А., Звягина А.К.
Руководители: **Стрекаловский И. В.,** ст. преп. НОЦ ТРБ, старший научный сотрудник Группы разработки технологий получения клеточных препаратов, BIOCAD
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14 Российская Федерация

***E-mail*:** dmitrij.parfenov@spcpu.ru

Представлена технология получения модифицированных Т-лимфоцитов и проведен скрининг их цитотоксической активности *in vitro.*

Ключевые слова: *модифицированные Т-лимфоциты, CAR-T терапия, цитотоксическая активность in vitro.*

Адоптивная клеточная терапия генно-модифицированными Т-лимфоцитами является инновационным подходом для лечения онкогематологических заболеваний. Терапевтическая стратегия направлена на создание Т-клеток, способных экспрессировать химерных антигенный рецептор (CAR – от англ. *chimeric antigen receptor*). Искусственно созданный рецептор состоит из внеклеточного домена, представленного, в большинстве случаев, в виде одноцепочечного вариабельного фрагмента антитела к определенному опухолевому антигену, внутриклеточного домена CD3ζ, который обеспечивает активацию Т-лимфоцитов, и костимулирующих доменов (например, CD28 или OX40), увеличивающих пролиферативную активность модифицированных клеток. Экспрессия CAR на поверхности Т-клеток обеспечивает активацию и диффе-

ренцировку лимфоцитов вне зависимости от молекул главного комплекса гистосовместимости (МГКГ), обеспечивая реализацию ускоренного иммунного ответа в отношении опухолевых клеток.

На сегодняшний день адоптивная клеточная терапия модифицированными Т-лимфоцитами продемонстрировала высокую клиническую эффективность в отношении В-клеточных острых лимфобластных лейкозов и некоторых В-клеточных лимфом [1, 2].

Экспериментальная часть

Первым этапом получения CAR Т-лимфоцитов является выделение мононуклеарной фракции клеток (МФК) из периферической крови условно здорового донора. Для этого использовали стандартный протокол по выделению МФК методом центрифугирования в градиенте плотности фиколла [3]. Затем производили активацию с последующим сортингом CD3+ лимфоцитов из пула МФК при помощи специальных магнитных гранул с конъюгированными моноклональными антителами против CD3 и CD28 [4]. Для этого суспензию мононуклеаров с плотностью $13{,}9\times10^5$ кл/мл инкубировали с частицами в соотношении 1:2 в течение 1 часа при 37 °С и 5 % CO_2. По истечении времени магнитные гранулы со связавшимися CD3+ клетками сепарировали на специальной магнитной станции с последующим ресуспендированием в новой питательной среде, содержащей интерелейкин-2, и помещали в культуральные флаконы с площадью 25 $см^2$. Далее изолированные Т-лимфоциты культивировали в течение 10 дней в CO_2-инкубаторе при 37 °С и 5 % CO_2 с ежедневным мониторингом численности на камере Горяева и оценкой жизнеспособности путем окрашивания клеток трипановым синим. На 3 день производили трансдукцию Т-лимфоцитов лентивирусным препаратом, несущим последовательность CAR и репортерного белка GFP, в условиях множественного заражения при добавлении препарата в суспензию Т-клеток в присутствии трансдуцирующего агента – протамина сульфата в концентрациях 20, 30 и 35 мкг/мл. Физический титр лентивирусного агента был определен при помощи иммуноферментного анализа (ELISA) по капсидному белку p24 и составил $9{,}42\times10^9$ вч/мл. Объем вносимого препарата варьировался – 35, 50 и 60 % от общего объема трансдуцируемой суспензии.

На 6 день оценивали эффективность трансдукции по флуоресценции GFP-репортера методом проточной цитометрии (рис. 1).

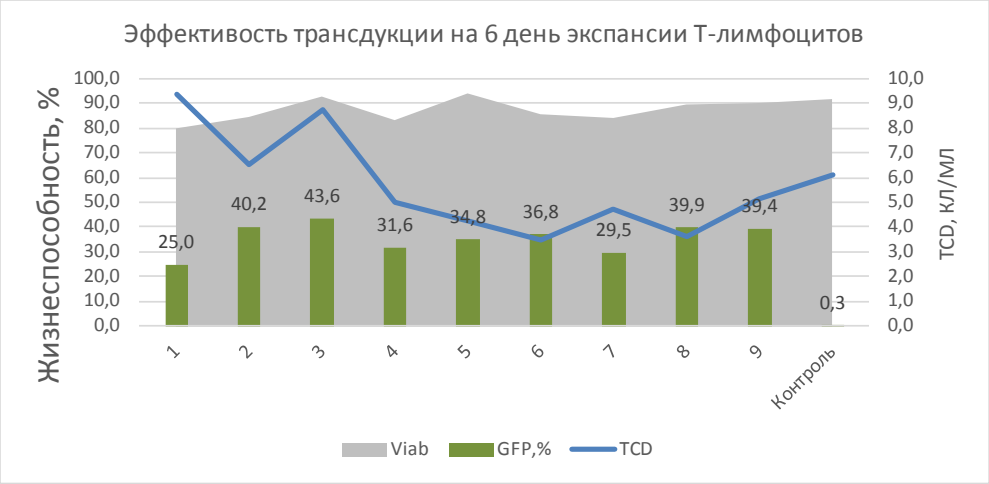


Рис. 1. Эффективость трансдукции на 6 день экспансии Т-лимфоцитов

Варианты 1–3 трансдуцировали лентивирусным препаратом в присутствии протамина сульфата в концентрации 20 мкг/мл. Для образцов 4–6 концентрация трансдуцирующего агента составила 30 мкг/мл, а для 7–8 – 35 мкг/мл. Наибольший процент GFP+ популяции показали варианты с номерами 2 и 3 – 40,2 и 43,6 % соответственно. Продемонстрировано, что при увеличении концентрации трансдуцирующего агента значительно падает численность модифицированных клеток на 6 день.

На 10 день оценивали цитотоксическую активность CAR Т-клеток путем сокультивирования с клеточной линией K562, оверэкспрессирующей CD19, с последующим анализом количества CAR-Т и клеток мишеней в смешанной популяции методом проточной цитометрии (рис. 2).

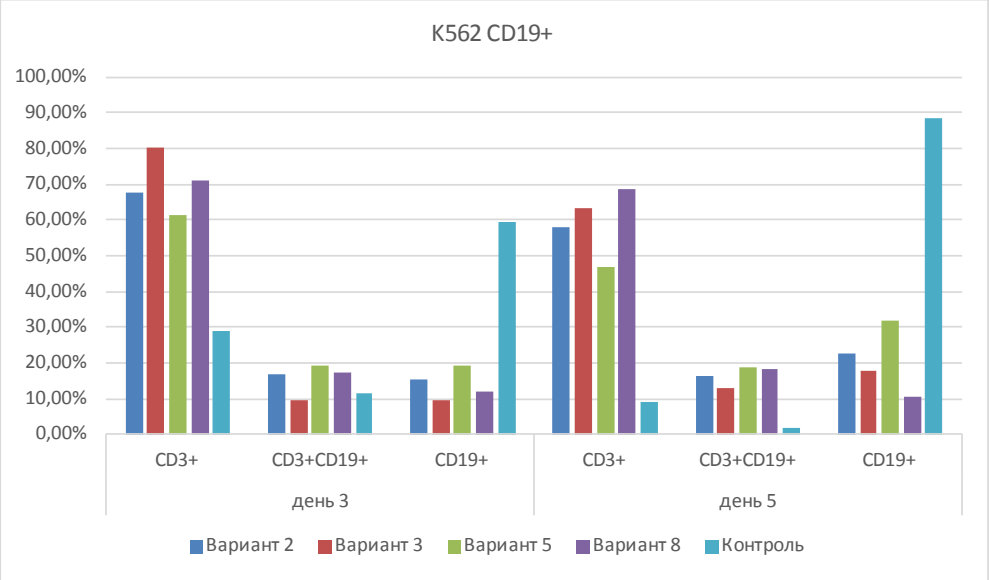


Рис. 2. Цитотоксическая активность CAR T-клеток при сокультивировании с клеточной линией K562 CD19+

Все варианты продемонстрировали цитотоксическую активность в отношении клеточной линии K562 CD19+. Наиболее выраженный эффект наблюдался в образце 8 – доля K562 CD19+ на 5 день составила 10,26 %, (при сокультивировании с нетрансдуцированными Т-клетками – 88,39 %).

Выводы

1. В результате исследования были получены модифицированные Т-лимфоциты, обладающие цитотоксической активностью *in vitro*;
2. Установлено, что при увеличении концентрации трансдуцирующего агента выше 20 мкг/мл, наблюдается падение численности CAR Т-клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018; 378 (5): 439–448. DOI:10.1056/NEJMoa1709866;
2. Michael Jain, Christina Bachmeier, Vania Phuoc, Julio Chavez. Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), an anti-CD19 CAR T therapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ther Clin Risk Manag. 2018; 14: 1007–1017. DOI: 10.2147/TCRM.S145039;
3. Christopher P. Corkum, Danielle P. Ings, Christopher Burgess, Sylwia Karwowska, Werner Kroll, and Tomasz I. Michalak. Immune cell subsets and their gene expression profiles from human PBMC isolated by Vacutainer Cell Preparation Tube (CPT™) and standard density gradient. BMC Immunol. 2015; 16: 48. DOI: 10.1186/s12865-015-0113-0;
4. Zhao, C., Shi, G., Vistica, B. P., Hinshaw, S. J. H., Wandu, W. S., Tan, C., … Gery, I. (2014). Induced regulatory T-cells (iTregs) generated by activation with anti-CD3/CD28 antibodies differ from those generated by the physiological-like activation with antigen/APC. Cellular Immunology, 290(2), 179–184. doi:10.1016/j.cellimm.2014.06.004.

SUMMARY

PRODUCTION AND IN VITRO CYTOTOXICITY ASSESSMENT OF MODIFIED T-LYMPHOCYTES.

Parfenov D. F., 2nd year graduate student of SPCPU and BIOCAD,
Orlova A.V., Levchuk K.A., Zvyagina A.K.
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The technology of producing modified T-lymphocytes has been demonstrated. The cytotoxicity assay was carried out on a model cell-line K562 CD19+.

Keywords*: modified T-lymphocytes, CAR-T therapy, cytotoxicity assay.*

REFERENCES

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018; 378 (5): 439–448. DOI:10.1056/NEJMoa1709866;

2. Michael Jain, Christina Bachmeier, Vania Phuoc, Julio Chavez. Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), an anti-CD19 CAR T therapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ther Clin Risk Manag. 2018; 14: 1007–1017. DOI: 10.2147/TCRM.S145039;

3. Christopher P. Corkum, Danielle P. Ings, Christopher Burgess, Sylwia Karwowska, Werner Kroll, and Tomasz I. Michalak. Immune cell subsets and their gene expression profiles from human PBMC isolated by Vacutainer Cell Preparation Tube (CPT™) and standard density gradient. BMC Immunol. 2015; 16: 48. DOI: 10.1186/s12865-015-0113-0;

4. Zhao, C., Shi, G., Vistica, B. P., Hinshaw, S. J. H., Wandu, W. S., Tan, C., … Gery, I. (2014). Induced regulatory T-cells (iTregs) generated by activation with anti-CD3/CD28 antibodies differ from those generated by the physiological-like activation with antigen/APC. Cellular Immunology, 290(2), 179–184. doi:10.1016/j.cellimm.2014.06.004;

ФИТОНЦИДЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МИКРООРГАНИЗМЫ

Пинясова Е.А., студ. 1 курса, Вакулина А.С., студ. 1 курса
Руководитель: **Голензовская Т.А.,** ст. преподаватель
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская федерация

***E-mail*:** ekaterinapinyasova236@gmail.com

Рассмотрены фитонциды чеснока, лука и лимона, их влияние на микроорганизмы.

Ключевые слова: *фитонциды, чеснок, лук, лимон, микроорганизмы.*

Фитонциды – это образуемые растениями биологически активные вещества, убивающие микроорганизмы или подавляющие их рост и развитие. Они представляют собой сложные органические гетероциклические соединения, составляющие целые комбинации друг с другом.

История изучения фитонцидов началась в 1928 году, когда студент Московского университета Борис Токин проводил опыты с чесноком и другими растениями и обнаружил, что многие из них способны на расстоянии угнетать бактерии. Это явление Токин объяснил тем, что многие растения в целях самозащиты выделяют специальные летучие противомикробные вещества.

Дальнейшие опыты показали, что летучие фракции – лишь первая линия химической обороны растения, а вторая, более мощная – тканевые соки. Так, смешивание тканевого сока лука, чеснока или хрена с суспензией бактерий вызывало быструю, нередко мгновенную гибель последних.

Образуемые растениями биологически активные вещества, убивающие или подавляющие рост и развитие бактерий, грибов и простейших, Борис Токин назвал фитонцидами (от греч. phyton – растение и лат. caedo – убиваю).

Дальнейшее исследование ученых показало, что растения, издавна используемые медициной как лекарственные при разных болезнях, оказались в той или иной степени бактерицидными. Так, например, 33 из 45 лекарственных растений, произрастающих в Узбекистане, проявляют такие сильные фитонцидные свойства, что способны убивать бактерии тифо-дизентерийной группы. Среди них, например, ажгон, анис, мята перечная, шалфей и другие.

Летучие фитонциды способны проникать через легкие и кожу в организм человека. Они затормаживают развитие болезнетворных микроорганизмов, предохраняют от инфекционных заболеваний, нормализуют сердечный ритм и артериальное давление, участвуют в обмене веществ, снижают уровень сахара в крови, благоприятно воздействуют на процесс кровообращения в мозгу, состояние печени, бактерицидную активность кожи, а также на иммунную и нервную систему.

Помимо вышеперечисленных свойств они также оказывают влияние на физико-химический состав воздуха – повышают концентрации отрицательных ионов и снижают количество положительных, стимулируя тем самым его биологическую активность.

Фитонциды содержаться в большом количестве растений, но в статье будут рассмотрены лишь некоторые из них – чеснок, лук и лимон.

Точный химический состав фитонцидов чеснока на сегодняшний день до конца не установлен. Известно лишь, что огромный вклад в антибактериальную активность чеснока вносит аллицин – вещество, ответственное за его специфический запах. Аллицин способен подавлять рост и развитие бактерий, будучи разведенным даже в тысячи раз.

Фитонциды чеснока убивают грамположительные и грамотрицательные бактерии как аэробные, так и анаэробные, а также различные грибы. Например, холерный вибрион, дифтерийная и дизентерийная палочки, микобактерии туберкулеза, возбудители брюшного типа, газовой гангрены и другие микроорганизмы под их воздействием погибают в течение нескольких минут.

В медицине фитонцидные препараты из луковиц чеснока применяют в виде настойки чеснока или спиртовой вытяжки, которые усиливают двигательную и секреторную функции пищеварительного тракта.

Следует также отметить, что в 1944 году профессор Янович Татьяна Даниловна получила из чеснока препарат, названный ею сативином.

Сативин почти не изменяется в течение года, сохраняя свои фитонцидные свойства, а действующие вещества, оказывающие бактерицидное действие, сконцентрированы в 10-60 раз больше по сравнению с естественным соком. Так, разведённый дистиллированной водой даже в 1000 раз, сативин остаётся сильнейшим ядом для дифтерийной бактерии, холерных вибрионов и туберкулёзной палочки.

Повышенный интерес к изучению фитонцидов пришелся на первые годы Великой Отечественной войны, когда остро встал вопрос о новых антисептиках.

Так врач Филатова, проводя опыты на кроликах и крысах, обнаружила, что летучие фитонциды лука стимулировали заживление кожных ран. Натертый на тёрке лук, быстро собирали кашицу в стеклянный сосуд и подносили на 8-10 минут открытый конец сосуда к гнойной ране. «Обработка» ран производилась в течение 3-5 минут один раз в день. Опарение летучими фитонцидами приводило к гибели значительного количества бактерий раны – стафилококков, стрептококков, диплококков и дифтероидных палочек, снимало тормозящее действие инфекции в ходе регенерации гнойных ран.

Целебные свойства лука обусловлены уникальным сочетанием содержащихся в нем веществ. Среди них стоит отметить эфирное масло лука с характерным острым запахом, органические кислоты (лимонная и яблочная), целый ряд витаминов и минералов, в т.ч. кальций, калий, железо, фосфор, йод, сера, селен.

Помимо чеснока и лука противомикробную активность проявляет также лимон. Кожура плодов и листья лимона богаты эфирным маслом. Его фитонциды по бактерицидной силе могут сравниться с фитонцидами чеснока и лука: менингококк они нейтрализуют за 15 минут, тифозные бактерии примерно за час, пневмококк – за 3-12 часов.

Плоды цитрусовых используются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, а также для лечения гнойных ран, язв желудка и кишечника, при брюшном тифе и ангине.

Фитонциды, представляющие собой биологически активные вещества, играют важную роль в защите растений, животных и человека, оказывая как бактерицидное, так и бактериостатическое действие на вредные микроорганизмы.

Поэтому создание лекарственных препаратов на их основе является перспективной областью исследований современной биотехнологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Токин Б.П. Целебные яды растений. Повесть о фитонцидах. Изд. 3-е, испр. и доп. – 5 Изд-во Ленингр. университета, 1980. – 280 с.

2. Как умирают микроорганизмы под влиянием фитонцидов [Электронный ресурс] // Перуница, 2019. URL: https:// perunica.ru%2Frastenia%2F9984-kak-umirajut-mikroorganizmy-pod-vlijaniem-fitoncidov.html (Дата обращения: 01.03.2020)

3. Как врачи используют фитонциды высших растений [Электронный ресурс] // Перуница, 2019. URL: https:// perunica.ru%2Frastenia%2F9988-kak-vrachi-ispolzujut-fitoncidy-vysshih-rastenij.html (Дата обращения: 01.03.2020)

4. Растительные антибиотики – фитонциды [Электронный ресурс] // Живой лес, 2016. URL: https:// givoyles.ru/articles/lyudi-i-derevya/rastitelnye-antibiotiki-fitoncidy/ (Дата обращения: 01.03.2020)

5. Гибель мико- и микроорганизмов от фитонцидов апельсина, лимона и мандарина [Электронный ресурс] // Helpiks.org, 2015. URL: https://helpiks.org/3-60836.html (Дата обращения: 01.03.2020)

SUMMARY

PHYTONCIDES AND THEIR EFFECT ON MICROORGANISMS

Pinjasova E.A., Vakulina A.S., 1th year students
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Phytoncides of garlic, onion and lemon and their effect on microorganisms are considered.

Keywords: *phytoncides, garlic, onion, lemon, microorganisms.*

REFERENCES

1. Tokin B.P. Celebnye jady rastenij. Povest' o fitoncidah. Izd. 3-e, ispr. i dop. – 5 Izd-vo Leningr. universiteta, 1980. – 280 s. (in Russian)

2. Kak umirajut mikroorganizmy pod vlijaniem fitoncidov – Available at: https:// perunica. ru%2Frastenia%2F9984-kak-umirajut-mikroorganizmy-pod-vlijaniem-fitoncidov.html [Accessed – 01.03.2020]. (in Russian)

3. Kak vrachi ispol'zujut fitoncidy vysshih rastenij – Available at: https:// perunica.ru%2Frastenia%2F9988-kak-vrachi-ispolzujut-fitoncidy-vysshih-rastenij.html [Accessed – 01.03.2020]. (in Russian)

4. Rastitel'nye antibiotiki – fitoncidy – Available at: https://givoyles.ru/articles/lyudi-i-derevya/rastitelnye-antibiotiki-fitoncidy/ [Accessed – 01.03.2020]. (in Russian)

5. Gibel' miko- i mikroorganizmov ot fitoncidov apel'sina, limona i mandarina – Available at: https://helpiks. org/3-60836.html [Accessed – 01.03.2020]. (in Russian)

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ

Пожидаева Е.А., маг. 1 года обучения
Руководители: **Котова Н.В.**, доцент, к.х.н.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Katya-pozhidaeva@yandex.ru

В работе проведен кинетический анализ процесса сорбции кокарбоксилазы на сорбентах КУ-23, С-115ЕС, MN-202, MN-500. Показано, что наибольшая скорость диффузии кокарбоксилазы наблюдается на сорбенте MN-500.

Ключевые слова: *кокарбоксилаза, кофермент, хроматография, кинетика, сорбент.*

Кокарбоксилаза, также тиаминпирофосфат, тиаминдифосфат – органическое, гетероциклическое соединение, тиаминсодержащий кофермент. Коферменты (от лат. со – вместе и ферменты) – органические вещества небелковой природы, составляющие вместе с белком (называемый белковым носителем) молекулы некоторых ферментов.[1]

Кокарбоксилаза является важным кофактором во всех формах жизни, так как является формой витамина В1, присутствующей во многих тканях животных.

Тиамин, поступая с пищей, всасывается из кишечника через кровь в ткани и там подвергается фосфорилированию. Он входит в состав кофермента кокарбоксилазы, которая катализирует реакции декарбоксилирования пировиноградной кислоты, накопление которой в процессе углеводного обмена нарушает нормальную функцию нервной системы и вызывает полиневрит («бери-бери»). В этом состоит основная биологическая роль витамина В1. Во всех случаях происходит разрыв С—С связи, смежной с кетогруппой субстрата [2,3].

Кокарбоксилазу с лечебной целью, применяют обычно в виде сухого препарата в ампулах, сопровождаемых отдельно буферным растворителем, в дозировке 50-100 мг в сутки применяют при сахарном диабете, при ацидозах, инсулиновом шоке, заболеваниях сердца, при недостаточности коронарного кровообращения, инфаркте миокарда, легких формах рассеянного склероза.

Экспериментальная часть

Изучение процесса сорбции кокарбоксилазы проводились на сульфкатионите КУ-23, катионие Purolite C-115E, молекулярном сорбенте MN-202, катионите Macronet MN-500.

Ранее были подобраны оптимальные условия проведения процесса сорбции кокарбоксилазы на данных катионитах: pH=0, концентрация сорбента 2 мг, при температуре 20°C.

Построены изотермы сорбции и рассчитан коэффициент распределения (Kd).

Для изучения кинетических параметров проводят сорбцию в статических условиях на смолах C-115E, MN-500, КУ-23 и MN-202 при концентрации сорбента 2 мг/мл; постоянной температуре (20°C); pH = 0.0 постоянном перемешивании на шейкере СЕКТОМАТ МО II при n = 180 об/мин. К навеске сорбента (200 мг), добавляют 100 мл кокарбоксилазы ($C_{ККБ}$ = 8 мг/мл). Предварительно отбирают пробу исходного раствора для определения содержания кокарбоксилазы в растворе. По секундомеру засекают время начала эксперимента. По истечении 1 мин, 3 мин, 5 мин, 7 мин, 10 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин, 24 ч, отбирают пробы для определения концентрации кокарбоксилазы в растворе. Рассчитывают ёмкость сорбции в момент отбора пробы.

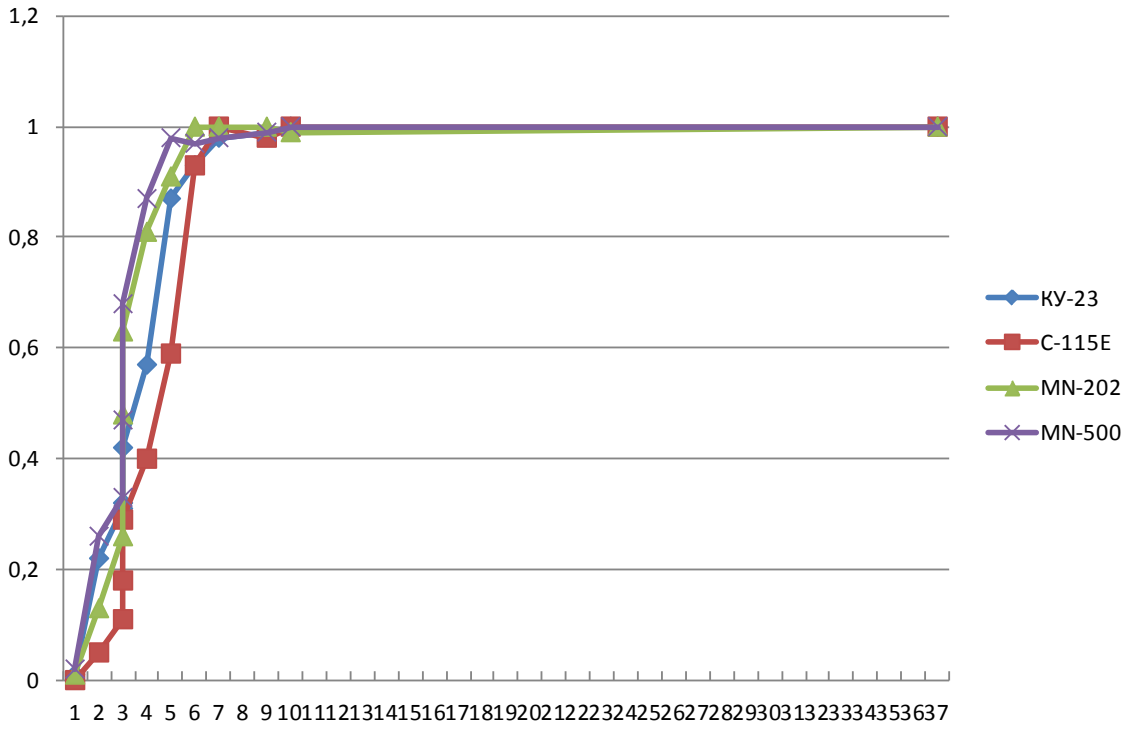


Рис.1. Кинетическая кривая сорбции кокарбоксилазы на КУ-23 C-115E MN-202 MN-500

По полученным графикам были рассчитаны коэффициенты диффузии (D) для каждого исследуемого сорбента. Расчетные данные представлены в таблице.

Таблица

КОЭФФИЦИЕНТЫ ДИФФУЗИИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СОРБЕНТАХ

Наименование сорбента	Коэффициент диффузии, м²/с
КУ-23	$0{,}12*10^{-3}$
С-115Е	$0{,}56*10^{-3}$
MN-202	$0{,}44*10^{-3}$
MN-500	$0{,}11*10^{-2}$

Из таблицы видно, что быстрее всего происходит диффузия вещества в сорбент при использовании сульфокатионита MN-500, о чем свидетельствует высокое значение коэффициента диффузии: $0.11*10^{-2}$ **м²/с**.

Значения коэффициентов диффузии сорбентов КУ-23, С-115Е и MN-202 сопоставимы и на порядок ниже значения коэффициента диффузии сорбента MN-500.

Выводы

Проведен кинетический анализ процесса сорбции кокарбоксилазы на сорбентах КУ-23, С-115Е, MN-202, MN-500. Показано, что наибольшая скорость диффузии кокарбоксилазы наблюдается на сорбенте MN-500 и коэффициент диффузии составил $0.11*10^{-2}$ м^2/с. Для сорбентов КУ-23, С-115Е и MN-202 коэффициенты диффузии сопоставимы и на порядок ниже, чем на MN-500.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бусев А.И., Ефимов И.П. Определение, понятия, термины в химии. «Просвещение», 1981.

2. Большая советская энциклопедия [Электронный ресурс]. – Электронная энциклопедия. – Режим доступа: http://bse.sci-lib.com/article062606.html.

3. Мелентьева Г.А., Антонова Л.А. Фармацевтическая химия. М.: Медицина; 1985.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A SORPTION-CHROMATOGRAPHIC METHOD PREPARATION AND PURIFICATION OF COCARBOXYLASE

Pozhidaeva EA, master. 1 year of study
St. Petersburg State University of Chemical Pharmaceutics,
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popova, 14, Russian Federation

A kinetic analysis of the process of sorption of cocarboxylase on sorbents KU-23, S-115ES, MN-202, MN-500 was carried out in the work. It was shown that the highest diffusion rate of cocarboxylase is observed on the sorbent MN-500.

Keywords: *cocarboxylase, coenzyme, chromatography, kinetics, sorbent.*

REFERENCES

1. Busev A.I., Efimov I.P. Definition, concepts, terms in chemistry. «Enlightenment», 1981. (in Russian).

2. Great Soviet Encyclopedia [Electronic resource]. – Electronic encyclopedia. – Access mode: http://bse.sci-lib.com/article062606.html. (in Russian).

3. Melentyev G.A., Antonova L.A. Pharmaceutical Chemistry. M.: Medicine; 1985. (in Russian).

ВЛИЯНИЕ ИСТОЧНИКОВ ОРГАНИЧЕСКОГО АЗОТА НА РОСТ ПРОДУЦЕНТА STREPTOMYCES LAVENDULAE И ОБРАЗОВАНИЕ ИМ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Попова А.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Колодязная В.А.,** зав. кафедры биотехнологии, к.б.н, доцент.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская федерация

***E-mail*:** popova.anna@pharminnotech.com

В настоящей работе представлены сведения о разработке эффективной технологии производства отечественной микробной холестеролоксидазы путем культивирования *Streptomyces lavendulae*. Приводятся данные по стандартизации питательных субстратов и влиянию источников органического азота на накопление фермента в культуральной жидкости.

Ключевые слова*: холестеролоксидаза, фермент, источники органического азота.*

По статистике во всех странах наибольшая смертность населения идет за счет сердечно-сосудистых заболеваний. Главное же среди всех заболеваний сосудов – атеросклероз, приводящий к развитию многих

других состояний. Атеросклероз сосудов может приводить к ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хроническим болезням почек, ишемии нижних конечностей и многим другим заболеваниям.

Согласно современным представлениям, основной причиной развития заболевания атеросклероз является нарушение метаболизма холестерина. Выявить повышенное содержание холестерина в крови человека помогает фермент холестеролоксидаза, которая входит в состав диагностических тест-систем для определения содержания холестерина в сыворотке и плазме крови. Сегодня такие тест-системы есть во многих медицинских учреждениях.

В данный момент в России микробная холестеролоксидаза не производится, и сведения о работах в данной области отсутствуют. Фирмы, которые выпускают диагностические системы, закупают холестеролоксидазу, производимую японской фирмой Toybo Enzymes, через сеть дистрибьюторов в Германии и Франции. В связи с этим актуальным является разработка эффективной технологии производства микробной холестеролоксидазы.

Для создания в нашей стране эффективной технологии получения фермента необходимо изучить процесс биосинтеза, который напрямую зависит как от условий культивирования, так и от источников питания микроорганизма-продуцента.

Экспериментальная часть

В течение ряда лет на кафедре биотехнологии СПХФУ идет отработка технологии получения фермента холестеролоксидазы в лабораторных условиях. Наибольшее внимание уделяется процессу культивирования продуцента *Streptomyces lavendulae*, так как одним из основных путей интенсификации производства ферментных препаратов является повышение их образования на стадии ферментации.

Питательные среды могут содержать в своём составе как минеральные источники азота, так и азот органических соединений, который могут потреблять многие микроорганизмы.

Потребление органических источников азота связывается обычно с отщеплением от них аммиака и поглощением последнего микробной клеткой. Некоторые микроорганизмы могут ассимилировать аминокислоты, используя их как строительные блоки.

При изучении влияния источников органического азота на накопление холестеролоксидазы обратили внимание, что продуцент *Streptomyces lavendulae* растет лучше на сложных органических субстратах. В качестве контроля во всех вариантах опытов использовали питательные субстраты, где в качестве источника органического азота использовали дрожжи хлебопекарные. Их концентрация была подобрана в ранее приведенных работах.

Однако, как компонент питательной среды, дрожжи представляют собой нестандартное сырье, их состав может меняться от партии к партии и также напрямую зависит от способа их производства и хранения.

В связи с этим, в работе проведены опыты по замене данного компонента на другие источники органического азота. В питательные среды добавляли такие источники органического азота как пептон, мочевина, дрожжевой экстракт, белковый концентрат, соевая мука, кукурузный экстракт. Определение активности фермента проводили по традиционно используемому на кафедре биотехнологии методу Ричмонда [2]. Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1.

ВЛИЯНИЯ ИСТОЧНИКОВ ОРГАНИЧЕСКОГО АЗОТА НА НАКОПЛЕНИЕ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Источник органического азота	Концентрация, масс.%	Биомасса г/л	Активность в мицелии (% к контролю)	Активность в нативном растворе (% к контролю)
Дрожжи хлебопекарные (контроль)	2,0	7,3±0,28	98	2
Дрожжевой экстракт	0,5	6,7±0,3	72±2,0	12±1,0
Соевая мука	0,7	3,2±0,2	12±1,6	24±1,6
Пептон	0,4	2,1±0,2	8±0,6	18±0,8
Кукурузный экстракт	0,5	4,0±0,3	59±1,7	12±0,9
Мочевина	0,4	0,8±0,2	2±0,3	12±1,2
Белковый концентрат	0,5	6,9±0,3	89±2,7	8±1,3

Как видно из таблицы, наибольшее количество фермента образуется при использовании таких источников азота как белковый концентрат, дрожжи хлебопекарные, дрожжевой экстракт, кукурузный экстракт. Эти питательные компоненты содержат в своём составе много липидов и белков. Использование в составе питательных сред данных субстратов приводит к образованию клеточно-связанной формы фермента холестеролоксидазы. При использовании же пептона, мочевины, соевой муки преимущественно образуется экзофермент.

Из всех исследуемых источников органического азота самым лучшим оказался белковый концентрат. При использовании данного компонента образуется холестеролоксидазы до 89% по сравнению с контролем. Однако на данный момент его производство не осуществляется и поставок нет.

Из всех исследуемых компонентов для дальнейшей работы был отобран дрожжевой экстракт как наиболее стандартное сырье. Для изготовления дрожжевого экстракта берут богатые белком, специально выведенные, роды дрожжей, в частности хлебопекарные дрожжи, Torula, пивные, молочные и кормовые дрожжи. Основными компонентами дрожжевого экстракта являются продукты распада белков (пептиды, свободные аминокислоты) и нуклеотиды, что практически совпадает с компонентным составом самих дрожжей. Как и дрожжи, дрожжевой экстракт сравнительно богат витаминами группы В.

В последующих опытах нами будет подобрано оптимальное количество дрожжевого экстракта в питательной среде, добавление которого обеспечить получать высокопродуктивный мицелий *Streptomyces lavendulae* с максимальным содержанием фермента холестеролоксидазы.

Вывод

Предложен альтернативный источник органического азота в составе питательной среды для культивирования продуцента холестеролооксидазы. Показано, что замена дрожжей хлебопекарных на дрожжевой экстракт приводит к накоплению внутриклеточного фермента на уровне контрольных значений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трансформация стероидных соединений актинобактериями (обзор) // прикладная биохимия и микробиология. – 2007. – т. 43. – №. 1. – с. 5-18.

2. Richmond, W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from Nocardia sp. and its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum / Richmond W. // Clinical Chemistry. – 1973. Vol. 19, № 12. – P. 1350-1356.

3. TOYOBO ENZYME HOMEPAGE. Доступно на: http://www.toyobo-global.com/seihin/xr/enzyme/e_top.html (Дата обращения: 20.09.2019).

SUMMARY

INFLUENCE OF SOURCES OF ORGANIC NITROGEN ON THE GROWTH OF PRODUCER STREPTOMYCES LAVENDULAE AND THE FORMATION OF THE ENZYME OF CHOLESTEROL OXIDASE

Popova A.S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article provides information on the development of an effective technology of the production of domestic microbial cholesterol oxidase by cultivation of *Streptomyces lavendulae*. The data on the standardization of nutrient substrates and the effect of sources of organic nitrogen on the accumulation of the enzyme in the culture fluid are presented.

Keywords*: cholesterol oxidase, enzyme, sources of organic nitrogen.*

REFERENCES

1. Transformacija steroidnyh soedinenij aktinobakterijami (obzor) // prikladnaja biohimija i mikrobiologija. – 2007. – t. 43. – №. 1. – s. 5-18. (in Russian)

2. Richmond, W. Preparation and Properties of a Cholesterol Oxidase from Nocardia sp. and its Application to the Enzymatic Assay of Total Cholesterol in Serum / Richmond W. // Clinical Chemistry. – 1973. Vol. 19, No. 12. – P. 1350-1356.

3. TOYOBO ENZYME HOMEPAGE. Available at: http://www.toyobo-global.com/seihin/xr/enzyme/e_top.html (Accessed 20 September, 2019).

АНАЛИЗ БИОСИНТЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МУТАНТНЫХ ШТАММОВ ASPERGILLUS ORYZAE – ПРОДУЦЕНТА КОМПЛЕКСА ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

Прасолова В.Н., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Топкова О.В.,** доцент, кандидат биологических наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** valeriya.prasolova@spcpu.ru

Проведено исследование, в ходе которого получены мутантные штаммы микромицета *Aspergillus oryzae*, способные увеличить ферментативную активность кислой протеазы и амилазы. Использование комбинированного действия мутагенов повышает биосинтез амилазы в 6 раз и незначительно другие ферменты. Также оптимизирован состав питательной среды для культивирования, использование которой увеличивает протеазу на 55 %, амилазу на 123%, а липазу в 6-7 раз.

Ключевые слова: *продуцент, кислая протеаза, α-амилаза, липаза, индуктор, ферментативная активность.*

В последнее время повышается спрос на ферментные препараты, при этом наибольшее применение находят ферменты микробного происхождения [1]. Микробиологический синтез ферментов проще с экономической и технологической стороны, чем их получение из растительного или животного сырья.

Среди них особый интерес представляют α-амилазы, липазы и кислые протеазы.

Экспериментальная часть

Объект исследования – культура микромицета *Aspergillus Oryzae* штамм 55. 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±2)^{0}C. Исходная питательная среда (ПС) 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±1)^{o}C в течение 72 часов. Посевным материалом служила суспензия спор культуры гриба, выросшая в пробирке на скошенном сусло-агаре. По окончании процесса определяли ферментативную активность кислой протеазы 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]. Оптимизацию состава ПС проводили с применением методов математического планирования эксперимента.

Проведенные эксперименты показали возможность замены крахмала на пшеничные отруби. Их использование в концентрации 5 % в ПС способствует увеличению кислой протеазы более, чем в 2 раза, а амилазы на (60±5) % (рис. 1).

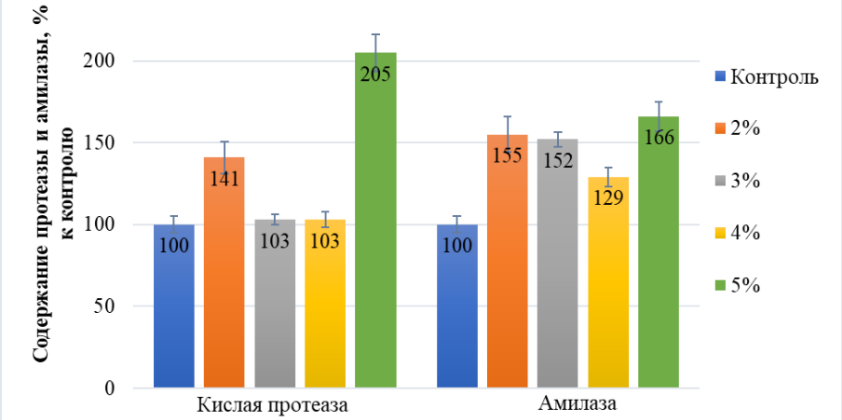


Рис. 1. Зависимость биосинтеза комплекса ферментов от количества пшеничных отрубей в ПС

Наличие KH_2PO_4 положительно влияет на биосинтез комплекса ферментов, увеличивая их количество на 30-50 % по сравнению с результатами, полученными на исходной ПС. Наблюдали положительное влияние сульфатов на активность ферментов. Внесение сернокислого магния увеличивает синтез кислой протеазы на 40 %, а сульфата железа 2-водного повысило синтез α-амилазы на 78 % при сохранении активности кислой протеазы на уровне контроля.

Оптимизированная ПС для культивирования микромицета имеет следующий состав (в весо-объемных %): глюкоза – 1, пшеничные отруби – 3, 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 активности липазы проведены исследования по добавлению столовых растительных масел в различных концентрациях в ОПС (рис. 2).

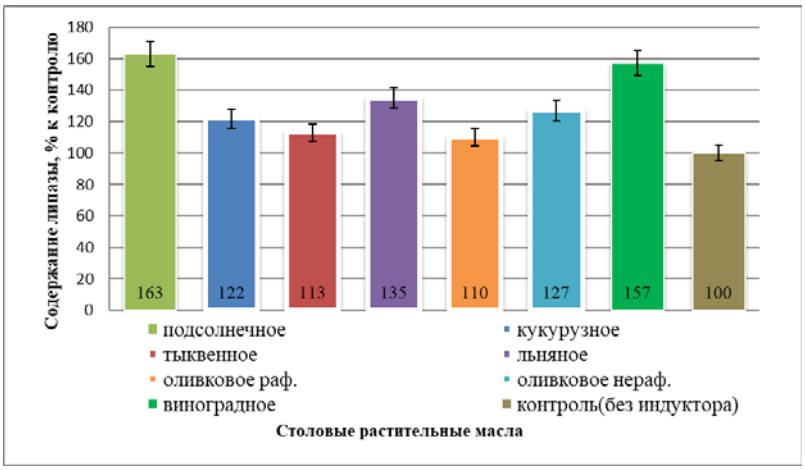


Рис. 2. Зависимость биосинтеза липазы при добавлении различных столовых растительных масел в ПС в концентрации 2%

При добавлении подсолнечного и виноградного масел в концентрации 2% активность липазы увеличивается в 6-6,5 раз по сравнению с контролем 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 грамм масла соответственно, и именно они способствуют увеличению биосинтеза липазы. Очевидно, что микромицет *Aspergillus oryzae* шт. 55 имеет специфичность по субстрату именно к жирным кислотам с двумя ненасыщенными связями в своей структуре.

В данной работе целевым решением является достижение сверхсинтеза комплекса гидролитических ферментов микромицета с помощью его обработки мутагенами. В качестве мутагенных факторов был выбран стрептомицин с совместным действием перекиси водорода 0,5%. Стрептомицин добавляли в сусло-агар в виде раствора в фосфатном буфере с необходимой активностью (от 0 до 200 ЕД/мл) (табл. 1). Перекись водорода использовали в концентрации 0,5% и добавляли непосредственно в суспензию спор.

Таблица1

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СТРЕПТОМИЦИНА И H_2O_2

№ п/п	[С] стрептомицина, ЕД/мл	[С] H_2O_2, %
1	200	0,5
2	130	0,5
3	100	0,5
4	75	0,5
5	50	0,5
6	0	0,5

После обработки микромицета выдерживали чашки Петри при 27 °С не менее 12 суток. Для изучения изменчивости культуры по признаку продуцирования комплекса ферментов отдельные колонии пересева-

ли в пробирки со скошенной агаризованной средой без антибиотика. Культуры выращивали при 28 °С в течение 10-14 суток и проверяли активность каждой колонии в условиях глубинной ферментации.

Культивирование проводили на ОПС. Результаты опыта показали, что активность кислой протеазы увеличилась незначительно (рис. 3).

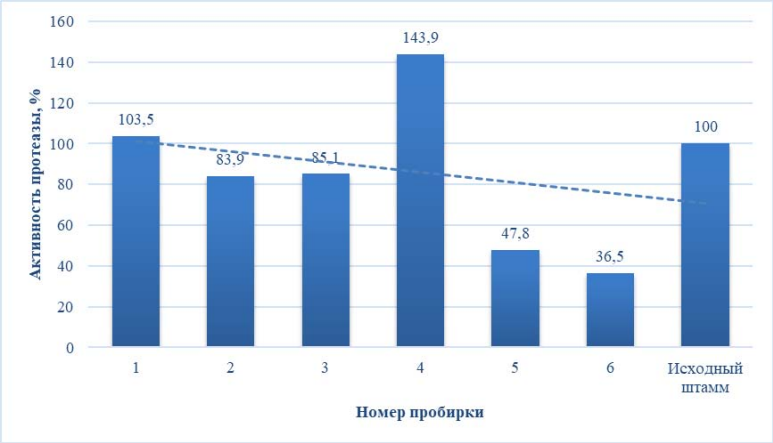


Рис. 3. Активность протеазы мутантных штаммов *Aspergillus oryzae* на ОПС

Штамм, обработанный раствором стрептомицина с концентрациями 200 и 75 ЕД/мл, а также перекисью водорода, показали результаты выше, чем исходный. Биосинтез кислой протеазы увеличилась на 3,5 и 43,9% соответственно.

В свою очередь, амилолитическая активность мутантных штаммов достигает больших значений, что представлено на рисунке 4.

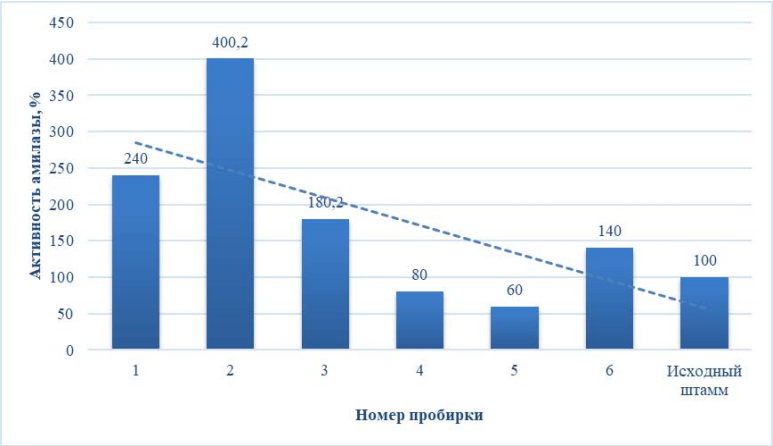


Рис. 4. Активность амилазы мутантных штаммов *Aspergillus oryzae* на ОПС

Варианты, обработанные раствором стрептомицина с концентрацией 200, 130, 100 ЕД/мл стрептомицином и перекисью водорода, а также только перекисью водорода показали результаты выше, чем исходный; амилолитическая активность увеличилась на 140, 300, 80 и 40 % соответственно.

Липаза во всех вариантах изменилась незначительно (в пределах статистической погрешности). Можно предположить, что для увеличения ее активности целесообразно использовать ПС с добавлением масел.

Выводы

Оптимизирован состав питательной среды, который способствует увеличению биосинтеза комплекса гидролитических ферментов.

Установлено, что после обработки мутагенами полученные мутантные штаммы приобретают способность к сверхсинтезу не всех ферментов. Амилолитическая активность увеличивается в 4 раза при использовании в качестве мутагенов стрептомицина (130 ЕД/мл) и 0,5% перекиси водорода. Протеаза увеличивается на 40 % лишь при концентрации стрептомицина 75 ЕД/мл, в остальных случаях наблюдается отрицательный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева И.М., Кривова А.Ю. Технология ферментных препаратов. М.: Изд. «Элеватор»; 2010: 168.
2. Дженсон Р. Липолитические ферменты. М.: Издательство Мир; 1978: 396.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE BIOSYNTHETIC ACTIVITY OF MUTANT STRAINS OF ASPERGILLUS ORYZAE-PRODUCER OF A COMPLEX OF HYDROLYTIC ENZYMES

Prasolova V.N., master student 2 year of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A study was conducted in which mutant strains of the micromycete Aspergillus oryzae were obtained that can increase the enzymatic activity of acid protease and amylase. Using the combined action of mutagens increases amylase biosynthesis by 6 times and slightly other enzymes. The composition of the culture medium is also optimized, the use of which increases protease by 55 %, amylase by 123%, and lipase by 6-7 times.

Keywords: *producer, acid protease, α-amylase, lipase, inducer, enzymatic activity.*

REFERENCES

1. Grachyova I.M., Krivova A.U. Technology of enzyme preparations. M.: Pub. «Elevator»; 2010: 168. (in Russian)
2. Jenson R. Lipolytic enzymes. M.: Publishing «World»; 1978: 396.

АНАЛИЗ РЫНКА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ПРЕДМЕТ ПОТРЕБНОСТИ В ВАКЦИНЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Прохорова Ю.Р., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Конон А.Д.**, кандидат технических наук, старший преподаватель
НОЦ Иммунобиотехнологии СПХФУ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: j.r.prohorova@spbniivs.ru

Вакцину для профилактики гемофильной инфекции можно применять как самостоятельную моновакцину, так и включать в состав комбинированных вакцин, например, объединяя с вакциной АКДС, так как схемы вакцинации схожи. Ожидается, что в Российской Федерации вакцина для профилактики гемофильной инфекции, по аналогии с общемировой практикой, войдет в национальный календарь прививок не только для вакцинации детей из групп риска, а как обязательная к применению. Поэтому актуальным является определение потребности в этой вакцине на российском рынке фармацевтических препаратов.

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae* тип *b, комбинированная вакцина, моновакцина, пентавакцина, гексавакцина, АКДС.*

ВОЗ считает, что вакцинация является единственным эффективным методом борьбы с Hib – инфекцией [1]. На сегодняшний день в Российской Федерации (РФ) вакцинация для профилактики гемофильной инфекции показана детям, страдающим иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; детям с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; детям, находящимся в домах ребенка, детям, с болезнями нервной системы [2].

Исходя из общемировых тенденций можно предположить, что вакцина для профилактики гемофильной инфекции будет включена и в национальный календарь профилактических прививок РФ на обязательной

основе. Предполагается, что капсульный полисахарид гемофильной палочки тип b будет входить в состав как комбинированных вакцин группы АКДС, так и моновакцин.

На основании документов, представленных ВОЗ можно принять, что минимальное количество вакцины, принимаемой ребенком – три дозы [1].

На настоящий момент в России зарегистрировано 5 вакцин для профилактики гемофильной инфекции. Две моновакцины, а именно АКТ-ХИБ, Хиберикс; две пентавакцины, а именно АКДС-Геп В+Hib, Пентаксим; и одна гексавакцина ─ Инфанрикс. Характеристики данных препаратов представлены в таблице.

Экспериментальная часть

По последним данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), опубликованным в 2018 году, охват детей в декретированном возрасте, профилактическими вакцинами на 2009 г., в частности от туберкулеза, дифтерии, коклюша, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, составил в среднем 97,7 % [3]. По данным Росстата на 2018 год рождаемость составила 1, 604 344 миллиона детей [4].

Используя информацию Единой информационной системы в сфере закупок (ЕИС) за 2018 год в РФ было продано 70 976 доз вакцины для профилактики гемофильной инфекции, что соответствует 1,5 % от общего количества необходимых доз для вакцинации вновь родившихся детей в России на момент 2018 г. Но стоит не забывать, что данная вакцина показана не 100 % детскому населению, а только детям, состоящим в группе риска.

Если ориентироваться на данные Росреестра по вакцинации АКДС, то можно рассчитать потребность в Hib – вакцине, так как схемы иммунизации одинаковы. Для иммунизации детей вакциной для профилактики гемофильной инфекции понадобилось бы примерно 4,702 332 миллиона доз вакцины.

Вывод

В данный момент в РФ из всех представленных на рынке вакцин для профилактики гемофильной инфекции только АКДС-Геп В+Hib АО «НПО «Микроген» была разработана, произведена и совсем недавно зарегистрирована в РФ. Это показывает огромнейший потенциал для реализации вакцин для профилактики Hib – инфекции отечественного происхождения на российском рынке медикаментозных препаратов, при включении ее в национальный календарь прививок как обязательной к применению.

Таблица

ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, РЕАЛИЗУЕМЫЕ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ [5]

Номер РУ	Производитель субстанции	ЮР, на имя которого выдано рег. удостоверение	Наименование	Состав	Количество закупленных доз на 2018 год, по данным ЕИС
ЛП-000877	ГлаксоСмитКляйнБайолоджикал, Франция	ЗАО "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг" Россия	Инфанрикс Гекса	Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В, *Haemophilus influenzae* тип b комбинированная.	24 712 доз
ЛП-005412	АО "НПО "Микроген", Россия	АО "НПО" Микроген" Россия	аАКДС-Геп В+Hib	Вакцина против дифтерии, столбняка, гепатита В, коклюша бесклеточная адсорбированная, *Haemophilus influenzae* тип b, конъюгированная синтетическая	Информация не найдена
ЛСР-005121/08	Санофи Пастер С.А., Франция	Санофи Пастер С.А. Франция	Пентаксим	Вакцина для профилактики дифтерии и столбняка, коклюша, полиомиелита и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированная	38 190 доз
П N013850/01	Санофи Пастер С.А., Франция	Санофи Пастер С.А. Франция	АКТ-ХИБ	Вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b	7 794 дозы
П N015829/01	ГлаксоСмитКляйнБайолоджикал, Франция	АО"ГлаксоСмитКляйн Трейдинг" Россия	Хиберикс	Вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b	280 доз

ЛИТЕРАТУРА

1. Документ по позиции ВОЗ в отношении вакцинации против гемофильной инфекции типа b (Hib) – июль 2013 года, Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. Доступно на: https://www.who.int/immunization/Hib_Rus.pdf?ua=1. [Дата обращения – 19.02.2020];

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2019 г. N 243н «О внедрении изменений в приложение №1 к приказу Министерства Здравоохранения РФ от 21 мая 2014 г. №125Н «Об утверждении национального календаря прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»». Доступно на: http://docs.cntd.ru/document/499086215. [Дата обращения – 22.02.2020];

3. Федеральная служба государственной статистики. Статистический сборник «Дети в России 2009». Доступно на: https://gks.ru/search?q=%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8+%D0%B2+%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8+2009. [Дата обращения – 19.02.2020];

4. Федеральная служба государственной статистики. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения по субъектам Российской Федерации за 2018 год. Доступно на: https://gks.ru/search?q=%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D0%B0%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C&date_from=&content=on&date_to=&search_by=all&sort=relevance. [Дата обращения – 19.02.2020];

5. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx. [Дата обращения – 19.02.2020].

SUMMARY

ANALYSIS OF THE RUSSIAN FEDERATION MARKET FOR THE NEED FOR A VACCINE FOR THE PREVENTION OF INFECTION CAUSED BY HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B

Prohorova Yu. R., 1th year master

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

The vaccine for the prevention of infection caused by Haemophilus influenzae type b can be used as an independent monovaccine, or included in the composition of combined vaccines, for example, combining with the DTP vaccine, since the vaccination schemes are similar. It is expected that in the Russian Federation, the vaccine for the prevention of infection caused by Haemophilus influenzae type b, similar to the global practice, will enter the national vaccination calendar not only for the vaccination of children from risk groups, but as a mandatory one. Therefore, it is important to determine the need for this vaccine in the Russian pharmaceutical market.

Keywords: *Haemophilus influenzae type b, combined vaccine, monovaccine, pentavaccine, hexavaccine, DPT.*

REFERENCES

1. Dokument po pozicii VOZ v otnoshenii vakcinacii protiv gemofil'noj infekcii tipa b (Hib) – ijul' 2013 goda, Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija, Evropejskoe regional'noe bjuro. Available at: https://www.who.int/immunization/Hib_Rus.pdf?ua=1. [Accessed 19.02.2020], (in Russian);

2. Prikaz Ministerstva zdravoohranenija Rossijskoj Federacii ot 24 aprelja 2019 g. N 243n «O vnedrenii izmenenij v prilozhenie №1 k prikazu Ministerstva Zdravoohranenija RF ot 21 maja 2014 g. №125N «Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarja privivok i kalendarja profilakticheskih privivok po jepidemicheskim pokazanijam»». Available at: http://docs.cntd.ru/document/499086215. [Accessed 22.02.2020], (in Russian);

3. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Statisticheskij sbornik «Deti v Rossii 2009». Available at: https://gks.ru/search?q=%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8+%D0%B2+%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8+2009. [Accessed 19.02.2020], (in Russian);

4. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Rozhdaemost', smertnost' i estestvennyj prirost naselenija po sub#ektam Rossijskoj Federacii za 2018 god. Available at: https://gks.ru/search?q=%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D0%B0%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C&date_from=&content=on&date_to=&search_by=all&sort=relevance. [Accessed 19.02.2020], (in Russian);

5. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx. [Accessed 19.02.2020], (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ PSEUDOMONAS PUTIDA ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНДОТОКСИНОВ

Романова Д.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Котова Н.В.**, канд. хим. наук.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: bazilic8@gmail.com

Проведен сравнительный анализ твердофазного и глубинного культивирования *Ps. putida* с целью получения эндотоксинов. Показано, что глубинный метод демонстрирует увеличение выхода на стадии и возможность дальнейшего выделения эндотоксинов из нативного раствора.

Ключевые слова: *эндотоксины, эталонный стандарт эндотоксина, ЛАЛ-тест, Pseudomonas putida.*

В настоящее время стерильные лекарственные препараты для парентерального введения кроме контроля на стерильность должны проходить контроль на наличие пирогенов, практическое значение среди которых имеют бактериальные эндотоксины (липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий). [1, 2].

Наиболее надежным и перспективным методом контроля содержания ЛПС в лекарственных препаратах является метод с использованием ЛАЛ-реактива, или ЛАЛ-тест. ЛАЛ-тест требует применения стандарта эндотоксина (СЭ) в качестве раствора сравнения. На сегодняшний день не существует собственного российского эталонного стандарта эндотоксина, СЭ входит в состав коммерческих зарубежных наборов. Разработка эффективной технологии получения отечественного стандарта эндотоксина позволит сделать метод контроля содержания пирогенов более доступным, а также обеспечит независимость от зарубежных поставщиков.

Традиционная технология получения эндотоксинов для изготовления СЭ включает твердофазное культивирование *Escherichia coli* штаммов 0113:H10 и 055:B5 с последующим выделением ЛПС из клеток водно-фенольной экстракцией. Традиционный метод сопряжен с рядом проблем: длительность процесса, многостадийность очистки, малый выход целевого продукта, а также вредное воздействие фенола на организм человека [3]. Поэтому актуальным является применение новых видов продуцентов и разработка более эффективных способов очистки эндотоксинов. Известно, что более вероятной, чем *E. coli*, причиной попадания эндотоксинов в лекарственные препараты являются микроорганизмы-загрязнители систем очистки воды, в частности, грамотрицательные бактерии рода *Pseudomonas* [4]. В связи с этим в данной работе рассматривается получение эндотоксинов из бактерий *Ps. putida*. Культивирование продуцента проводится в глубинных условиях, что позволяет упростить дальнейший процесс выделения и очистки целевого продукта.

Экспериментальная часть

На первом этапе исследования изучен процесс получения эндотоксинов из культур *E. coli (vulgaris) и Ps. putida* при твердофазном культивировании с последующей водно-фенольной экстракцией. Культивирование осуществляли в чашках Петри, содержащих 20 мл мясопептонного агара (МПА). Инкубирование бактерий проводили при T=(37±1)^{o}C в течение 72 часов. В течение ферментации отбирали пробы, в которых анализировали наличие эндотоксинов по ЛАЛ-тесту. Характеристики экстракта приведены в таблице. Экстракцию осуществляли при добавлении ледяной дистиллированной воды и 90%-го фенола.

Поскольку *Ps. putida* по сравнению *с E. coli (vulgaris)* являлась более продуктивным штаммом (см. таблицу), то на втором этапе исследования был изучен процесс получения эндотоксинов методом водно-фенольной экстракции из *Ps. putida* при глубинном культивировании. Глубинное культивирование осуществляли на качалке в колбах Виноградского объемом 750 мл с 50-ю мл питательной среды (МПБ, крахмал, pH 7.0) при T=(37±1)^{o}C в течение 96 часов.

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСТРАКТОВ ЭНДОТОКСИНОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КЛЕТОК *E. COLI* И *PS. PUTIDA*

Культивирование	Штамм	$m_{в.к.б.}$, г	$V_э$, мл	$m_{с.о.}$, г	$C_{энд}$, ЕДэ/мл	$C_{энд\ уд.}$, ЕДэ/г
Твердофазное	*E. coli (vulgaris)*	1,3	100	0,200	19,50±1,11	9750
	Ps. putida	7,1	100	0,270	41,00±3,3	15185
Глубинное	*Ps. putida*	0,12	100	0,054	0,05±0,01	93 (клетки)
						35164 (нат. р-р)

где: $m_{в.к.б.}$ – масса влажных клеток бактерий после культивирования;
$V_э$ – объем экстракта эндотоксинов из влажных клеток;
$m_{с.о.}$ – масса сухого остатка в экстракте;
$C_{энд}$, ЕДэ/мл – концентрация эндотоксинов по ЛАЛ-тесту;
$C_{энд\ уд.}$ – удельная концентрация эндотоксинов.

Из таблицы видно, что при твердофазном культивировании *Ps. putida* выход по массе влажных клеток и содержание эндотоксинов соответственно в 5,5 и 1,5 раза больше, чем у *E.coli (vulgaris)*.

Далее была найдена зависимость изменения концентрации эндотокиснов *Ps. putida* от времени глубинной ферментации (см. рисунок).

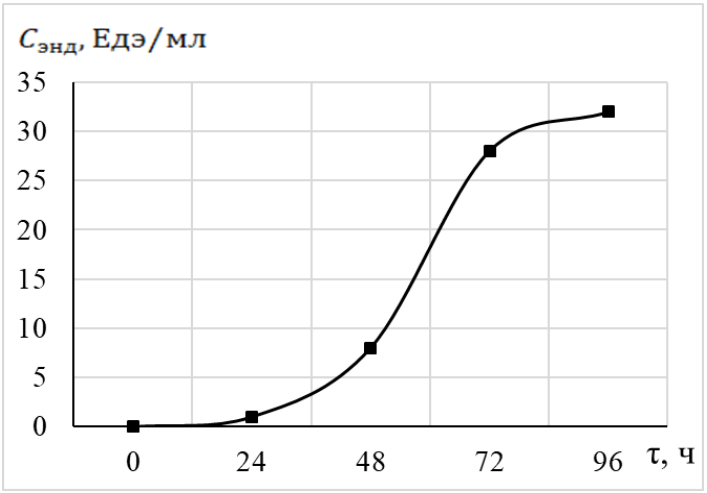


Рис. Зависимость изменения концентрации эндотокиснов *Ps. putida* от времени глубинной ферментации

Установлено, что концентрация эндотоксинов в нативном растворе на протяжении всего процесса глубинного культивирования *Ps. putida* возрастает. Особенно сильное нарастание эндотоксинов наблюдается с 48 часа по 72 час ферментации. Это объясняется тем, что на 72 часу культивирования происходит лизис клеток бактерий, и эндотоксины выходят в нативный раствор.

Таким образом, показано, что *Ps. putida* является более продуктивным штаммом, чем *E. coli*, а выращивание в глубинных условиях в течение 72 часов способствует выходу эндотоксинов из клеток. Целесообразным становится отказ от стадии водно-фенольной экстракции, так как выделение и очистку эндотоксинов можно проводить из нативного раствора.

В дальнейшем планируется подбор условий культивирования для повышения выхода эндотоксинов и изучение процесса выделения и очистки эндотоксинов из нативного раствора с использованием современных и эффективных сорбционно-хроматографических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.4.1.0007.15 Лекарственные формы для парентерального применения [Электронный ресурс] / Государственная фармакопея РФ. XIV издание. Т2. – М.: 2018. – 3262 с. – Режим доступа: http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0007-15-lekarstvennye-formy-dlya-parenteralnogo-primeneniya/

2. ОФС.1.2.4.0006.15 Бактериальные эндотоксины [Электронный ресурс] / Государственная фармакопея РФ. XIV издание. Т2. – М.: 2018. – 1814 с. – Режим доступа: https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-4-0006-15-bakterialnye-endotoksiny/

3. 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.

4. Ситников, А. Г. Стандарты эндотоксина / А. Г. Ситников, Н. П. Неугодова, Г. В. Долгова // ЛАЛ-тест. Периодический бюллетень для специалистов, работающих в области фармации, медицины и биологии. №4. – 2003. – с. 1-7.

SUMMARY

STUDY OF THE PROCESS OF CULTIVATION OF PSEUDOMONAS PUTIDA FOR OBTAINING ENDOTOXINS

Romanova D.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comparative analysis of solid-phase and of Ps. Putida in order to obtain endotoxins was carried out. It was shown that the deep cultivation demonstrates an increase in yield and the possibility of further isolation of endotoxins from the native solution.

Keywords: *endotoxins, endotoxin reference standard, LAL test, Pseudomonas putida.*

REFERENCES

1. OFS.1.4.1.0007.15 Dosage forms for parenteral use [Electronic resource] / State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. T2. – M.: 2018 .– 3262 s. – Access mode: http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0007-15-lekarstvennye-formy-dlya-parenteralnogo-primeneniya/

2. OFS.1.2.4.0006.15 Bacterial endotoxins [Electronic resource] / State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. T2. – M.: 2018. – 1814 p. – Access mode: https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-4-0006-15-bakterialnye-endotoksiny/

3. A method of obtaining a plague pathogen lipopolysaccharide: a description of the invention to patent RU 2483112 C1 / Polunina T. A., Guseva N. P., Kuzmichenko I. A., Devdariani Z. L., Zadnova S. P., Stepanov A. V., Kireev M.N. (RF). – No. 2483112 C1; Declared: 03.04.12, publ.: 27.05.13, Bull. No. 15. – 10 s.

4. Sitnikov, A. G. Endotoxin standards / A. G. Sitnikov, N. P. Neugodova, G. V. Dolgova // LAL test. Periodic newsletter for specialists working in the field of pharmacy, medicine and biology. Number 4. – 2003. – p. 1-7.

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НОВОГО ПРОДУЦЕНТА ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Савельева П.Д., студ. 4 курса
Руководитель: **Колодязная В.А.**, кан. биол. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, лит. А, Российская Федерация

E-mail: saveleva.polina@pharminnotech.com

В составе диагностических тест-систем для определения общего уровня холестерина в крови применяется фермент холестеролоксидаза. В России отсутствует собственное производство данного фермента. В настоящее время в лабораторных условиях проводится изучение и оптимизация условий культивирования нового продуцента холестеролоксидазы – рекомбинантного штамма *Streptomyces albus* с целью получения фермента с более высокой активностью.

Ключевые слова: *холестеролоксидаза, культивирование, холестерин, ферментативная активность, рекомбинантный штамм.*

Определение уровня общего холестерина в крови человека является важным этапом диагностического обследования, которое позволяет понять общую картину состояния обмена жиров в организме, оценить риск развития атеросклероза и вовремя принять меры по устранению серьезных заболеваний, связанных с повышенным уровнем холестерина в крови.

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.

На данный момент в России не налажено собственное производство по получению 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.

Экспериментальная часть

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 *Str. lavendulae* не удалось. Уровень активности фермента холестеролоксидазы при различных условиях культивирования варьировал от 1,0 до 2,0 ЕД/мл, что значительно ниже активности фермента у зарубежных аналогов.

Для дальнейших исследований было принято решение о получении рекомбинантных штаммов. В ранее проведенных исследованиях из культуры клеток *Str. lavendulae* методом высаливания успешно провели выделение геномной ДНК, содержащей ген, отвечающий за синтез клеткой холестеролоксидазы. Фрагмент ДНК, кодирующий синтез фермента был амплифицирован методом ПЦР и клонирован в культуры клеток: *E. coli*, *Str. lividans* и *Str. albus* J1074. Способность полученных штаммов синтезировать фермент была подтверждена методами электрофореза белка в полиакриламидном геле и оценкой ферментативной активности холестеролоксидазы. В настоящее время в лабораторных условиях проводятся исследования рекомбинантного штамма *Str. albus* J1074. В качестве контроля в начальных опытах использовался исходный штамм *Str. lavendulae.*

На первых этапах работ изучались условия выращивания посевного материала и проведения процесса ферментации. В качестве питательных субстратов использовались питательные среды, на которых обычно выращивается *S. lavendulae.* Определение активности фермента проводится по методу Ричмонда. Выращивание посевного материала для обоих продуцентов проводили в течение одних суток, пересевали одинаковое количество посевного материала в ферментационную среду и проводили культивирование в течение 24 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.

В последующих экспериментах варьировали время проведения процесса ферментации культуры *S. albus*, оставляя в качестве контроля данные о накоплении фермента холестеролоксидазы культурой *S. lavendulae.* 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.

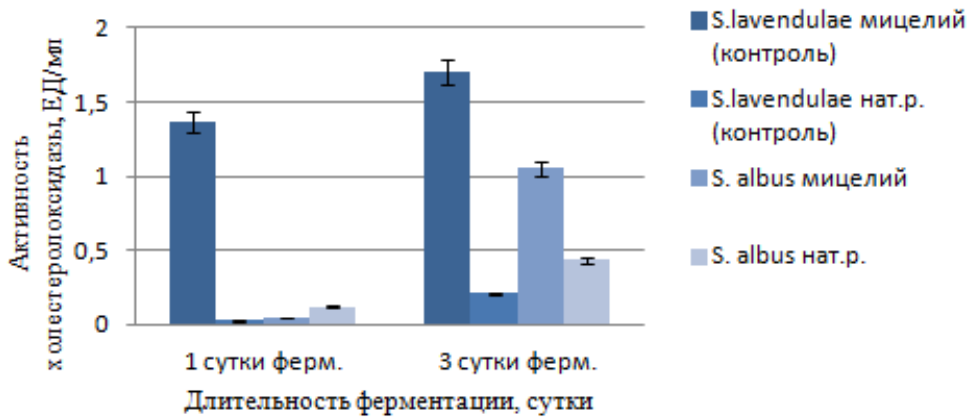


Рис. 1. Зависимость уровня активности холестеролоксидазы от длительности ферментации.

Далее были проведены опыты с перенесением на стадию ферментации различного количества посевного материала. В качестве контрольного использовалось значение активности фермента, полученное при внесении 9 мл посевного материала, что составляет 6% от объема питательной среды. Показано, что средняя активность холестеролоксидазы при переносе 7 мл посевного материала (около 5% от объема питательной среды) в нативном растворе на 13,4 % выше, по сравнению с контролем. Результаты эксперимента представлены на рис. 2.

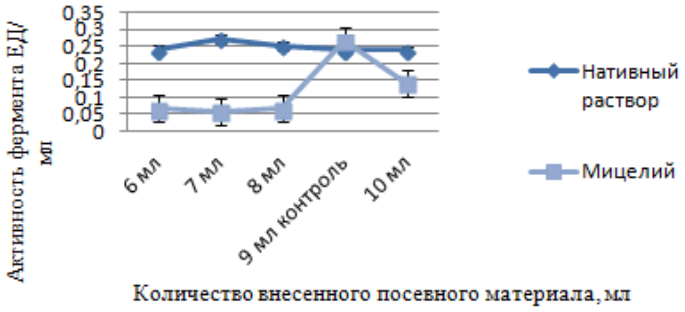


Рис. 2. Зависимость активности фермента холестеролоксидаза
от количества вносимого на ферментацию посевного материала *S. albus*.

Вывод

В ходе опытов показано, что при культивировании рекомбинантного штамма *S. albus* идет синтез необходимого фермента однако уровень активности холестеролоксидазы выше по сравнению с контрольным только на третьи сутки ферментации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Devi S., Kanwar S., Cholesterol Oxidase: Source, Properties and Applications. Insight Enzyme Res., 2017; №1(1):1 – 7.

2. Cholesterol oxidase from Streptomyces sp., TOYOBO Ideas & Chemistry, Доступно на https://www.toyobo-global.com/ [Дата обращения – 20.02.2020].

3. Колодязная В.А., Булдакова Т.В., Бугрова В.А., Яковлева Е.П. Инновационные подходы к оптимизации процесса биосинтеза холестеролоксидазы // Сб. мат-лов II Всерос. Науч.-практ. конф. с междунар. уч. «Инновации в здоровье нации», СПб, 17 ноября 2014 – СПб.: Изд-во СПХФА, 2014. – с. 395-399.

4. Найденова А.А., Регулируемая ферментация продуцента фермента холестеролоксидазы // Сб. матлов VI Всерос. Науч. конф. студ. и асп. с междун. Уч. «Молодая фармация – потенциал будущего», СПб, 25-26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – С. 262-265.

SUMMARY

STUDY OF THE CULTIVATION CONDITIONS OF THE NEW PRODUCER OF THE CHOLESTEROL OXIDASE ENZYME

Saveleva P.D., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

The enzyme cholesterol oxidase, as part of diagnostic test systems, is used to determine the total level of cholesterol in the blood. Russia does not have its own manufacture of this enzyme. At present, in laboratory conditions study and optimization of the cultivation conditions of a new producer of cholesterol oxidase, the recombinant strain of *Streptomyces albus*, are carried out in order to obtain an enzyme with higher activity.

Keywords: *cholesterol oxidase, cultivation, cholesterol, enzymatic activity, recombinant strain.*

REFERENCES

1. Devi S., Kanwar S., Cholesterol Oxidase: Source, Properties and Applications. Insight Enzyme Res., 2017; №1(1):1 – 7.

2. Cholesterol oxidase from Streptomyces sp., TOYOBO Ideas & Chemistry, Available at https://www.toyobo-global.com/ [Accessed 20 February, 2020].

3. Kolodyaznaya V.A., Buldakova T.V., Bougrova V.A., Yakovleva E.P. Innovative approaches to optimization of the process of biosynthesis of cholesterol oxidase//Sb. II All-Russian Scien. and prac. conf. with intern. part. "Innovations in the Health of the Nation," St. Petersburg, November 17, 2014 – SPb.: SPHFA, 2014. – c. 395-399. (in Russian)

4. Naidenova A.A., Regulated fermentation of cholesterol oxidase enzyme producer//Sb. materials VI of All-Russian scientific conf. stud. and PhD st. with the inter. part. "Young Pharmacy – Potential of the Future," St. Petersburg, April 25-26, 2016 – SPb.: SPHFA, 2016. – S. 262-265.

АНАЛИЗ РЫНКА РФ НА ПРЕДМЕТ ПОТРЕБНОСТИ В ВАКЦИНЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Салмова Ю.В., студ. 1 курса магистратуры
Руководитель: **Красильников И.В.,** д-р биол.наук, профессор НОЦ ИБТ СПХФУ
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** julia_0597@mail.ru

Изучена статистика заболеваемости детей, грудного и раннего возраста, гемофильной инфекцией типа b до введения обязательной вакцинации и после. Рассмотрен опыт вакцинопрофилактики стран Европы, США и Росси.

Ключевые слова: *гемофильная инфекция типа b, гемофильная палочка (Hib), вакцинопрофилактика.*

Возбудителем гемофильной инфекции является гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae)*, наиболее опасна палочка капсульного типа b (Hib). Как правило гемофильная инфекция типа b, является болезнью маленьких детей от 1 месяца до 5 лет. В данный период защита, обеспечиваемая материнскими антителами заканчивается, а собственное образование антител ребенка к капсульному полисахариду гемофильной палочки еще не успевает развиться.

Гемофильная палочка типа b вызывает инвазивную форму инфекций: менингит, пневмонию, гнойный целлюлит, эпиглоттит, артрит и др. В связи с тем, что гемофильная инфекция типа b клинически неотличима от инфекций, вызываемых другими бактериями, официальные статистические данные заболевания в Российской Федерации отсутствуют.

Однако существуют данные о гнойных бактериальных менингитах (ГБМ), возбудителями которых являются менингококки, пневмококки и гемофильная палочка типа b. По данным Роспотребнадзора дети

до 5 лет чаще всего болеют менингитом, вызываемым менингококками, на втором месте – гемофильная палочка типа b, а на третьем – пневмококки.

В России заболеваемость менингитом у детей младше 5 лет, вызываемая гемофильной палочкой типа b, встречается у 5,1 – 9,7 на 100тыс. детей, в некоторых регионах показатель доходит до 15 на 100тыс. Диагностируется Hib от 28% до 64% случаев, а летальность составляет 5%. Hib пневмония диагностируется у 150 на 100тыс. детей до 5 лет, что в год составляет около 10тыс. случаев с летальным исходом 0,5%.

До вакцинации гемофильная инфекция встречалась у детей до 5 лет в США 60 – 130/100тыс., в Австралии – 53, в Шотландии – 25,5. Менингит, возбудителем которого является гемофильная палочка типа b, составляет 15,4-64%, в зависимости от региона и возраста. В экономически развитых странах Hib менингит встречается 8-60/100тыс. детей до 5 лет, а заболеваемость всеми болезнями, вызываемыми гемофильной палочкой, составляет 21-100/100тыс детей.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения гемофильная палочка типа b вызывает три миллиона случаев серьезных заболеваний и 400 000 смертей ежегодно во всем мире. Большинство случаев заболевания приходится на не иммунизированных детей и в экономически развивающихся странах.

Вакцинация привела к значительному снижению серьезности заболевания гемофильной инфекции и, практически, устранила гемофильный-менингит у детей грудного и раннего возраста.

Большинство европейских стран, а также США и ряд развивающихся стран включили гемофильную-конъюгированную вакцину в национальные программы иммунизации детей. В России с 2014 года прививка против гемофильной инфекции включена в национальный календарь прививок и предоставляется детям из групп риска. До внедрения вакцинации в 2000г., гемофильная инфекция вызывала серьезные заболевания у 8,13млн. детей до 5 лет и являлась причиной смерти 371 тыс. детей. С введением вакцинации к 2008 г. число летальных исходов снизилось до 203тыс. случаев в год.

В России широко используются данные вакцины против гемофильной инфекции:

- Акт-ХИБ, Франция (П №013850/01);
- Хиберикс, Бельгия (П №015829/01);
- Пентаксим, Франция (ЛРС №01-11/42-08);
- Инфанрикс Гекса, Россия (ЛП 000877-181011).

Учитывая высокий уровень возрастной заболеваемости гемофильной инфекцией типа b в первые годы жизни, рекомендуется вакцинировать всех детей, начиная с возраста 2-3 месяцев жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемофильная инфекция. ВОЗ. Доступно на www.who.int/immunization/diseases/hib/ru/. [Дата обращения – 20.02.2020]

2. Актуальность проблемы гемофильной инфекции. Pandia. Доступно на pandia.ru/text/80/303/16070.php. [Дата обращения – 20.02.2020]

3. Гемофильная инфекция. stgmu.ru. Доступно на stgmu.ru/userfiles/depts/pediatric_infectious_diseases/Tema_20._Gemofilnaya_infekciya._Annotaciya_2017-2018.pdf. [Дата обращения – 20.02.2020]

4. Абрамцева М.В. Тарасов А.П., Немирвская Т.И., Ковтун В.П., Волков В.А., Мовсесянц А.А. Гемофильная инфекция типа b. Заболеваемость и вакцинопрофилактика. БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2017; 17 (2): 78-86.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE RUSSIAN MARKET ON THE SUBJECT OF DEMAND IN THE VACCINE FOR THE PREVENTION OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE DISEASE

Salmova J.V., 1th year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The data on the haemophilus influenzae type b decease incidence among infants and young children was analyzed, both before the introduction of mandatory vaccination and after. The experience of vaccination in Europe, USA and Russia is considered.

Keywords: *haemophilus influenzae type b (Hib-disease), haemophilus influenza, preventive vaccination.*

REFERENCES

1. Haemophilus influenzae disease. WHO. Available at www.who.int/immunization/diseases/hib/ru/. [Accessed – 20.02.2020]

2. Relevance of the problem Haemophilus influenzae disease. Pandia. Available at pandia.ru/text/80/303/16070.php. [Accessed – 20.02.2020]

3. Haemophilus influenzae disease. stgmu.ru. Available at stgmu.ru/userfiles/depts/pediatric_infectious_diseases/Tema_20._Gemofilnaya_infekciya._Annotaciya_2017-2018.pdf. [Accessed – 20.02.2020]

4. Abramtseva MV, Tarasov AP, Nemirovskaya TI, Kovtun VP, Volkov VA, Movsesyants AA. Haemophilus influenzaetypeb. Incidencerate and preventive vaccination. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2017; 17(2): 78–86. (in Russia)

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ ФОСФОРА НА АНТИБИОТИКООБРАЗОВАНИЕ У STR. IMBRICATUS – ПРОДУЦЕНТА ИМБРИЦИНА

Симакова М.С., студ. 4 курса

Руководитель: **Топкова О.В.**, канд. биол. наук, доцент

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

***E-mail*:** simakova.margarita@pharminnotech.com

Исследована зависимость образования антибиотка имбрицина продуцентом *Streptomyces imbricatus* (штамм 9М) от наличия в питательной среде различных источников фосфора.

Ключевые слова: *культивирование, имбрицин, источники фосфора.*

Фосфор является одними из важнейших элементов для жизнедеятельности микроорганизмов, так как входят в состав многих клеточных структур, таких как нуклеиновые кислоты, многие коферменты, АТФ. Также известно, что присутствие фосфора в питательных средах как в виде неорганических солей, так и в составе органических соединений, может оказать существенное влияние на сверхсинтез некоторых антибиотиков [2; 4; 5].

Экспериментальная часть

Исследования проводили с культурой *Streptomyces imbricatus* штамм 9М. Культуру сохраняли в течение 6 месяцев при температуре 4-6°С на агаризованной среде Чапека с крахмалом (№84).

Для определения активности имбрицина в культуральной жидкости использовался спектрофотометрический метод. Для определения количества остаточного фосфора в культуральной жидкости использовался метод Берекблюма и Чейна в модификации Видель-Молербе и Грина.

Культивирование продуцента проводилось в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл, содержащих 30 мл ферментационной среды на качалочной машине при 200 мин$^{-1}$ при температуре 27±1°С. После внесения посевного материала в количестве 10% (объемн.) длительность культивирования составляла 96 часов.

В качестве посевной среды была использована жидкая среда №5 (соево-глюкозная). В качестве ферментационной среды была использована жидкая среда №135 оптимизированная.

Ранее проведенные опыты показали, что внесение источника неорганического фосфора в синтетическую питательную среду для биосинтеза имбрицина не оказывает влияния на антибиотикообразование у *Str. imbricatus*. Вместе с тем, представляло интерес изучить, влияют ли различные источники фосфора на биосинтез имбрицина при культивировании продуцента на комплексной питательной среде. Неорганический фосфор вносили в питательную среду в виде различных неорганических солей в концентрациях 0,05%; 0,1%; 0,2%; 0,5%. Результаты представлены на рисунке 1.

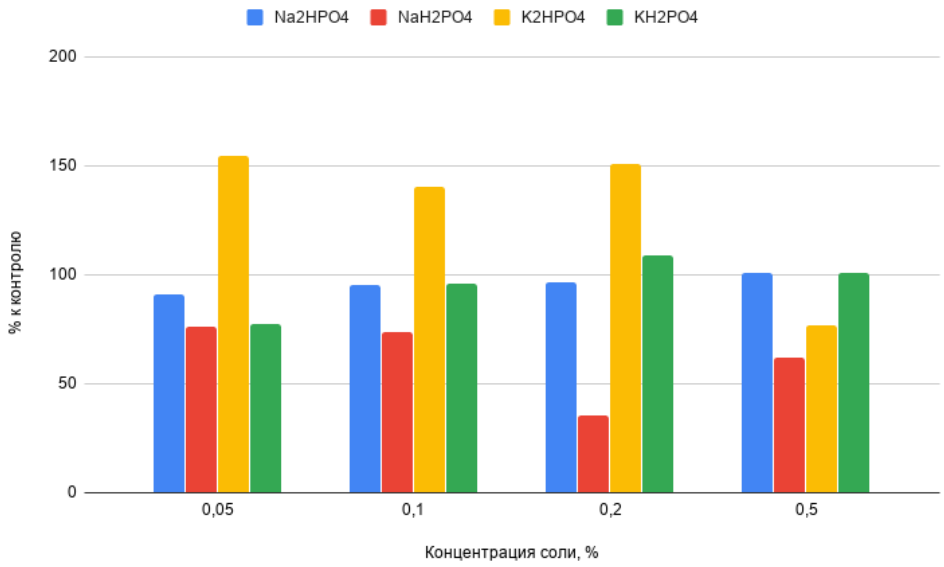


Рис. 1. Зависимость биосинтеза имбрицина от содержания в среде неорганических солей фосфора

Как видно из рисунка, внесение дву- или однозамещенного фосфата натрия не оказывает положительного влияния на антибиотикообразование, тогда как при наличии в питательной среде K_2HPO_4 в концентрациях 0,05%, 0,1% и 0,2% биосинтез имбрицина увеличивался на 40-50 % по сравнению с контролем. Незначительный положительный эффект наблюдали также при внесении в среду 0,2 % KH_2PO_4. Вместе с тем, нельзя однозначно утверждать, что именно наличие фосфора в питательной среде приводит к усилению антибиотикообразования у *Str. imbricatus*. Присутствие в среде ионов калия также может стимулировать процесс биосинтеза. Поэтому требуется проведение серии экспериментов, подтверждающих или отрицающих нашу гипотезу.

Как известно, кукурузный экстракт – широко используемый компонент при приготовлении питательных сред – содержит до 5% фосфора. Следовательно, представляло интерес провести эксперименты по внесению различных концентраций кукурузного экстракта в питательную среду. Кукурузный экстракт вносили в питательную среду в концентрациях 0,5%; 1%; 1,5%; 2%; 2,5%; 3%. Результаты представлены на рисунке 2.

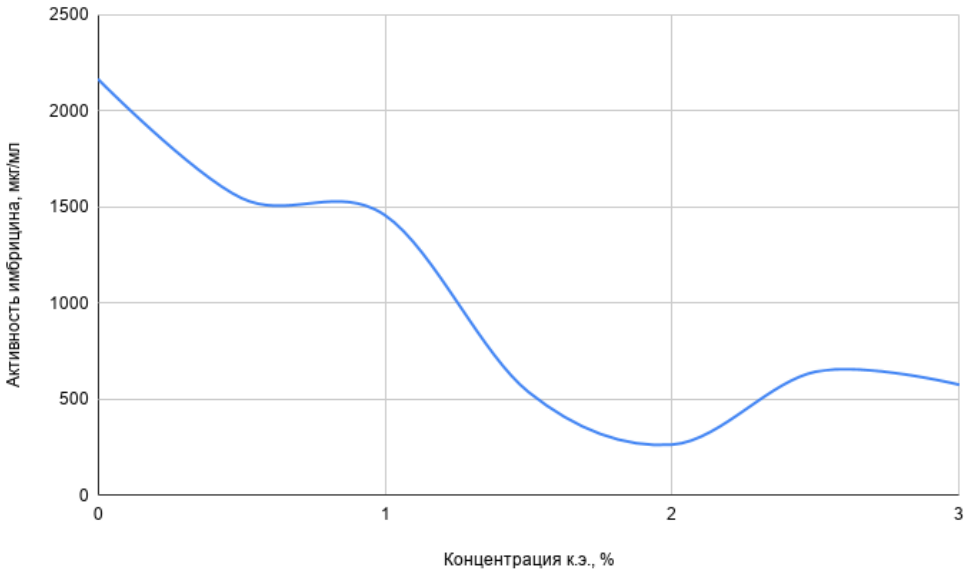


Рис. 2. Зависимость биосинтеза имбрицина от содержания в среде кукурузного экстракта

Как видно из графика (рис. 2), включение кукурузного экстракта в составе питательной среды негативно сказывается на образовании имбрицина. Можно предположить, что такое резкое падение антибиотикообразования может быть связано как с внесением в среду дополнительного органического источника азота, в котором продуцент не нуждается, так и с закислением питательной среды вследствие наличия большого количества аминокислот в кукурузном экстракте, а также с тем, что в состав питательной среды не входит мел, который является стабилизатором pH.

Выводы

Показано, что наличие в составе питательной среды гидрофосфата калия в концентрациях 0,05%, 0,1% и 0,2% увеличивает биосинтез имбрицина культурой *Str. imbricatus* на 40-50 % по сравнению с контролем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров, Н. С. Основы учения об антибиотиках. – М.: МГУ, 2004. – 512 с.

2. Грачева, В. И., Орлова, Н. В. Влияние концентрации фосфора на образование новобиоцина продуцентом Act. spheroides // Антибиотики. – 1975. – Т.20, № 10. – С.871-876.

3. Gil, J. A., Campelo-Diez, A. B. Candicidin biosynthesis in Streptomyces griseus // Appl. Microbiol. and Biotechnol. – 2003. – V.60, № 6. – P.633-642.

4. Королева, Т. А., Кузнецова, Н. А., Ларкин, А. И. Влияние минерального фосфора на биосинтез микогептина // Антибиотики. – 1977. – Т.22, № 2. – С.99-102.

5. Павлюк, Ю.В., Богацкий, М.А., Орлова, Н.В. и др. Влияние фосфора на биосинтез полимиксина В *B. polimyxa* 1538 на средах различного состава // Антибиотики. – 1979. – Т.24, № 10. – С.723-727.

SUMMARY

RESEARCH OF THE INFLUENCE OF DIFFERENT SOURCES OF PHOSPHORUS ON ANTIBIOTIC FORMATION IN STR. IMBRICATUS, PRODUCER OF IMBRICIN

Simakova M.S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Research the dependences of the activity of the antibiotic formation imricin by the producer *Streptomyces imbricatus* (strain 9M) from the presence of different sources of phosphorus in the nutrient medium.

Keywords: *cultivation, imbricin, sources of phosphorus.*

REFERENCES

1. Egorov, N. S. Osnovy ucheniya ob antibiotikakh. – M.: MGU, 2004. – 512 s. (in Russian).

2. Gracheva, V. I., Orlova, N. V. Vliyanie kontsentratsii fosfora na obrazovanie novobiotsina produtsentom Act. spheroides // Antibiotiki. – 1975. – T.20, № 10. – S.871-876. (in Russian).

3. Gil, J. A., Campelo-Diez, A. B. Candicidin biosynthesis in Streptomyces griseus // Appl. Microbiol. and Biotechnol. – 2003. – V.60, № 6. – P.633-642.

4. Koroleva, T. A., Kuznetsova, N. A., Larkin, A. I. Vliyanie mineral'nogo fosfora na biosintez mikogeptina // Antibiotiki. – 1977. – T.22, № 2. – S.99-102. (in Russian).

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СЕЛЕНА В ФОРМИРОВАНИИ И РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА

Смирнов И.Р., студ. 3 курса
Руководители: **Янкелевич И.А.,** канд. биол. наук, **Дубровский Я.А.,** канд. биол. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Smirnov.Ivan@pharminnotech.com

Произведен обзор литературных данных, посвящённых рассмотрению роли селенопротеинов в развитии сахарного диабета второго типа. Подобрана клеточная линия и перечень маркеров для исследования роли селена в формировании сахарного диабета второго типа на уровне β-клеток.

Ключевые слова: *селенопротеины, сахарный диабет второго типа, β-клетки.*

Диабет является одним из самых распространённых заболеваний в мире. По данным ВОЗ в 2014 год 8,5% взрослого населения планеты страдают от данного заболевания. В то же время, механизмы сахарного диабета 2 типа (СД2) полностью не установлены, что приводит к сложностям с ранней диагностикой данного заболевания, его профилактикой и лечением [1].

На данный момент основными причинами СД2 считаются инсулинорезистентность клеток мишеней инсулина и истощение и уменьшение клеточной массы β-клеток. В отличии от инсулинорезистентности, механизмы которой достаточно изучены как in vivo так и на клеточных моделях in vitro, механизмы дегенерации β-клеток до конца не установлены и вызывают противоречивые точки зрения на их природу.

Одной из главных гипотез развития СД2 в β-клетках считается дегенерация клеточной массы, вызванная апоптозом. Главную роль в апоптозе играют активные формы кислорода (АФК), которые образуются в результате окислительного стресса, обусловленного высоким уровнем глюкозы и жирных кислот [2].

В следствии того что АФК являются одним из основных повреждающих β-клетки факторов, логично будет обратить внимание на соединения, обладающие антиоксидантной активностью. Большое количество таких соединений относятся к группе селенопротеинов [3]. Было установлено, что в случаях подавления синтеза селенопротеинов наблюдается резкое повышение активных форм кислорода, что в последствии приводит к нарушению гомеостаза β-клеток [4]. Так же установленно, что селенопротеины оказывают регуляторное влияние на гликолиз, глюконеогенез, метаболизм жирных кислот и другие метаболические пути [5].

Однако так же отмечается, что при введении больших концентраций форм селена, повышается экспрессия генов, кодирующих семейство ферментов глутатионпероксидаз. Вследствие чего снижается концентрация H2O2 и происходит гиперацетилирование гистонов, входящих в состав фактора транскрипции инсулина[6].

Ввиду противоречивости данных и не полноты информации о влиянии селенопротеинов на СД2, нами проводится исследование по изучению воздействия различных форм селена в патогенезе СД2. В рамках данного исследования мы планируем поставить эксперемент, результаты которого помогут прояснить механизмы СД2 и роль селенпротеинов в них. Для проведения эксперимента в качестве модели β-клеток была выбрана клеточная линия RINm5F (инсулинома крысы). Как факторы, обуславливающие формирование СД2, нами приняты повышенные концентрации глюкозы и жирных кислов в питательной среде при культивировании клеток. Оценка влияния форм селена на формирование СД2 планируется по следующим маркерам: количество потребляемой клетками глюкозы, уровень продукции инсулина, определение экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные селенопротеины.

Вывод

Таким образом моделирование СД2 на клеточной линии RINm5F позволит лучше понять роль различных форм селена в патогенезе данного заболевания.

Исследование проводится за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-73-00055).

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету [Globalreport on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2. Ye ZW, Zhang J, Townsend DM, Tew KD. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. Biochim Biophys Acta. 2015;1850(8):1607-21. doi:10.1016/j.bbagen.2014.11.010.

3. Abdulmalek SA, Balbaa M. Synergistic effect of nano-selenium and metformin on type 2 diabetic rat model: Diabetic complications alleviation through insulin sensitivity, oxidative mediators and inflammatory markers. 2019 23;14(8):e0220779. doi: 10.1371/journal pone.0220779.

4. Schweizer U, Schlicker C, Braun D, Köhrle J, Steegborn C. Crystal structure of mammalian selenocysteine-dependent iodothyronine deiodinase suggests a peroxiredoxin-like catalytic mechanism. 2014;111(29):10526-31. doi: 10.1073/pnas.1323873111.

5. Tobe R, Carlson BA, Huh JH, Castro NP, et al. Selenophosphate synthetase 1 is an essential protein with roles in regulation of redox homoeostasis in mammals. Biochem J. 2016;473(14):2141-54. doi: 10.1042/BCJ20160393.

6. Ogawa-Wong AN, Berry MJ, Seale LA. Selenium and Metabolic Disorders: An Emphasis on Type 2 Diabetes Risk. Nutrients. 2016 Feb 6;8(2):80. doi: 10.3390/nu8020080.

SUMMARY

THE ROLE OF VARIOUS FORMS OF SELENIUM IN FORMATION AND DEVELOPMENT OF DIABETES SECOND TYPE

Smirnov I.R., 3st year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

A review of the literature data on the role of selenoproteins in the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is performed. A collection of cell lines and a list of markers for studying the role of selenium in the formation of T2DM at the level of beta cells.

Keywords: *selenoproteins, type 2 diabetes mellitus, β-cells.*

REFERENCES

1. Global Diabetes Report [Globalreport on diabetes]. Geneva: World Health Organization; 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (in Russian).

2. Ye ZW, Zhang J, Townsend DM, Tew KD. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. Biochim Biophys Acta. 2015;1850(8):1607-21. doi:10.1016/j.bbagen.2014.11.010.

3. Abdulmalek SA, Balbaa M. Synergistic effect of nano-selenium and metformin on type 2 diabetic rat model: Diabetic complications alleviation through insulin sensitivity, oxidative mediators and inflammatory markers. 2019 23;14(8):e0220779. doi: 10.1371/journal pone.0220779.

4. Schweizer U, Schlicker C, Braun D, Köhrle J, Steegborn C. Crystal structure of mammalian selenocysteine-dependent iodothyronine deiodinase suggests a peroxiredoxin-like catalytic mechanism. 2014;111(29):10526-31. doi: 10.1073/pnas.1323873111.

5. Tobe R, Carlson BA, Huh JH, Castro NP, et al. Selenophosphate synthetase 1 is an essential protein with roles in regulation of redox homoeostasis in mammals. Biochem J. 2016;473(14):2141-54. doi: 10.1042/BCJ20160393.

6. Ogawa-Wong AN, Berry MJ, Seale LA. Selenium and Metabolic Disorders: An Emphasis on Type 2 Diabetes Risk. Nutrients. 2016 Feb 6;8(2):80. doi: 10.3390/nu8020080.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОРБЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Смирнов С.В., студ. 3 курс

Научный руководитель: **Глазова Н.В.,** канд. хим. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** smirnov.sergej@pharminnotech.com

Данная работа посвящена феноменологическим основам оптимизации сорбционных процессов. Рассматривается подбор оптимальной ионообменной колонки.

***Ключевые слова*:** *сорбция, оптимизация сорбционной очистки, критерий регулярности, сорбенты.*

Оптимизация – модификация системы для улучшения её эффективности. Хотя ее целью является получение оптимальной системы, истинно оптимальная система в процессе оптимизации достигается далеко не всегда. Оптимизированная система обычно является оптимальной только для одной задачи. В промышленности для эффективного анализа механизмов явлений прибегают к рассмотрению того или иного процесса с

помощью совокупности уравнений. Данная совокупность уравнений и алгоритмов является математической моделью процесса. В зависимости от источника информации, используемого при построении модели, различают физико-химические и статистические (эмпирические) модели. На кафедре биотехнологии – феноменологическая (физико-химическая) модель сорбционных процессов. То есть процессы сорбции оптимизируют по данным на вход параметром. В нашем случае, сорбция будет подвергаться оптимизации по эффективному коэффициенту внутренней диффузии и диаметру частицы сорбента. Целью оптимизации является расчёт числа сорбционных колонн по данным сорбента. Для проведения оптимизации процесса, описываемого теоретической моделью можно использовать аналитические либо численные методы. Аналитические методы представляют собой разработанный класс математических методов, позволяющих отыскать оптимум функции в символьном виде. Поиск решения численными методами в общем виде представляет собой алгоритм приближения к оптимальному значению (минимум/максимум/ноль) целевой функции посредством итеративного процесса расчёта целевой функции в некоторой точке в области значений входных параметров. Любая задача оптимизации может быть решена двумя основными путями: Получением математической модели для всей области пространства входных факторов, в которой может находиться экстремум, и затем аналитически или одним из численных методов определить координаты оптимума.

Динамика сорбции в неравновесных условиях

При сорбции в неравновесных условиях в любой момент времени равновесие в колонке отсутствует, поскольку внутридиффузная кинетика является лимитирующей стадией, и благодаря ей наблюдается время запаздывания. На рис. 1 приведены кривые, характерные для различных условий сорбции. В равновесных условиях (пунктирная линия) в течение практически всего времени эффективной сорбции из колонки выходит раствор, не содержащий целевого вещества (т. е. все вещество сорбируется в колонке), а после наступления момента проскока из колонки начинает выходить раствор с концентрацией, равной исходной. Для эффективного ведения процесса сорбции и его моделирования необходимо подбирать такие условия, которые обуславливают регулярный режим.

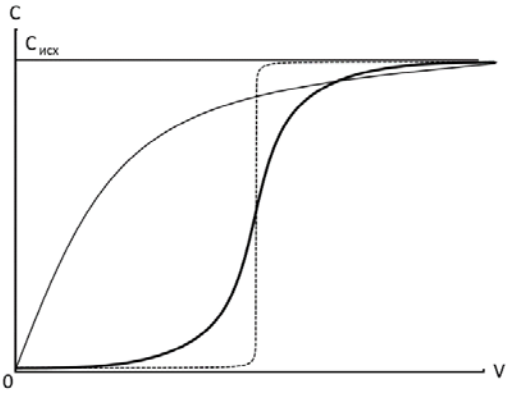


Рис. 1. Выходные кривые процессов сорбции. Пунктирная линия – сорбция в равновесных условиях. Тонкая сплошная линия – сорбция в неравновесных условиях и нерегулярном режиме. Толстая сплошная линия – сорбция в неравновесных условиях и регулярном режиме

Среди величин, входящих в уравнение для критерия регулярности λ:

$$\lambda = 12 \cdot (1 - \varepsilon_0) \cdot K_d \cdot \frac{\overline{D}}{\omega_{\text{раб}} \cdot d_{\text{част}}^2} \cdot H$$

где: K_d – объёмный коэффициент распределения, K_d = 54 (по данным завода)
$\overline{D}$ – эффективный коэффициент внутренней диффузии, м²/с, $\overline{D}$ = $5 \cdot 10^{-12}$ м²/с (по данным завода)
ε_0 – порозность насыпного слоя сорбента, ε_0 = 0,4 (для насыпного слоя сферических частиц)
H_0 – высота насыпного слоя сорбента, H_0 = 1,6 м (по данным завода)
$\omega_{\text{раб}}$ – скорость пропускания раствора, м/с
$d_{\text{част}}$ – диаметр зерна сорбента, $d_{\text{част}}$ = 0,4 м (по данным завода).

Из перечисленных факторов, определяющее влияние на значение параметра λ имеет зернение сорбента, поэтому стоит избрать его как основной изменяемый фактор при оптимизации. Зернение также удобно

в этом отношении тем, что этот параметр можно варьировать относительно легко – отсевом слишком малых частиц и измельчением слишком крупных. Для оптимизации и регуляризации процесса необходимо варьировать другие величины, входящие в это уравнение – рабочую скорость и диаметр частиц сорбента.

Расчёт и подбор оптимальной ионообменной колонны

Для автоматизации расчётов по подбору сорбционной колонны было разработано программное обеспечение, позволяющее, по области значений варьируемых параметров и совокупности значений некоторых величин, используемых в расчёте, получить таблицу, содержащую значения важных и контрольных параметров, а также оптимизационных функций для сорбционных колонн, работающих в заданной области. Программное обеспечение было использовано для расчёта и подбора оптимальной сорбционной колонны, используемой в рассмотренной технологии выделения ДНК-азы. Результаты представлены в виде графика (рис. 2).

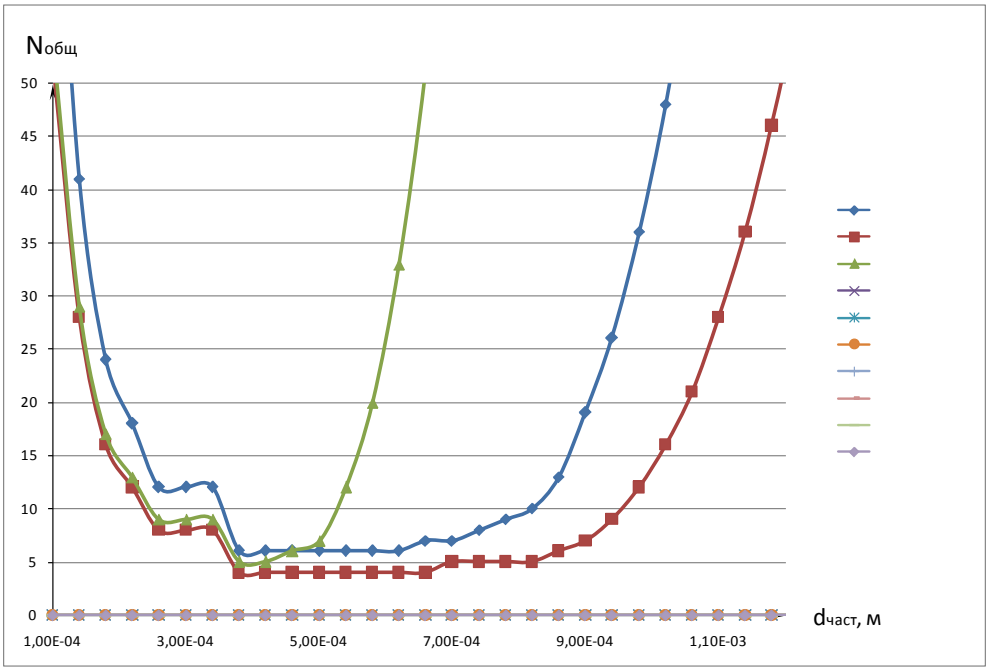


Рис. 2. Зависимость общего числа колонн ($N_{общ}$) от диаметра частиц сорбента ($d_{част}$) для различных сорбентов

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОРБЕНТОВ.

Сорбент	Коэффициент диффузии D ($м^2/с$)	Характеристика
КУ-23	$5 \cdot 10^{-12}$	Эффективен
Целлосорб	10^{-11}	Эффективность повышена засчёт измельчения
БИОКАРБ	10^{-13}	Ухудшенная кинетика. Наименьший коэффициент внутренней диффузии

Выводы

Таким образом, перед разработчиком модели (или любого программного обеспечения по оптимизации сорбции) стоит задача: выбрать такой сорбент, чтобы число колонн не зависело от диаметра частиц.

На кафедре биотехнологии есть программное обеспечение по оптимизации сорбционных процессов.

Литература

1. Царенко О. В. Хроматографическая очистка гидролитических ферментов из поджелудочной железы: дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербургская Гос. Химико-Фармацевтическая Акад., СПб., 2000.

2. Сальникова С. А. Сорбционно-хроматографическая очистка ДНК-азы и цитохрома С в технологии получения фармацевтической композиции: дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербургская Гос. Химико-Фармацевтическая Акад., СПб., 2014.

3. Кокотов Ю.А. Теоретические основы ионнного обмена / Ю. А. Кокотов, П. П. Золотарев, Г. Э. Елькин.-Л: Химия, 1986. 280 с.

4. Самсонов Г.В. Ионный обмен. Сорбция органических веществ / Г. В. Самсонов, Е. Б. Тростянская, Г.Э. Елькин,- Л.:ЛГУ, 1969. 336 с.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF SORBTION PROCESSES

Smirnov S.V., 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This work is devoted to the phenomenological foundations of sorption optimization. Optimal ion exchange column selection is presented.

Keywords: *sorption, optimization of sorption puification, regularity criterion, sorbent.*

REFERENCES

1. Czarenko, Olga Viktorovna. “Purification of Hydrolytic Enzymes from the Pancreas.” Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceuical University, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 2000. (in Russian)

2. Salnikova, Svetlana Aleksandrovna. “Sorption-Chromatographic Purification of DNA-Ase and Cytochrome C in the Technology of Obtaining the Pharmaceutical Composition.” Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceuical University, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 2014. (in Russian)

3. Kokotov, J. A. The Theoretical Basis of Ion Exchange. Chemistry, 1986.

4. Samsonov, G. V., et al. Ion Exchange. Organic Sorption. LSU, 1969.

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКИ И МОДИФИКАЦИИ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

Стучаева А.А., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Глазова Н.В.**, к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: anna.stuchaeva@pharminnotech.com

Разработана методика выделения и очистки гидролитических ферментов (протеаз) из поджелудочной железы северного оленя. Подобран оптимальный состав экстракционной смеси, условия ультрафильтрации, а так же оптимальный сорбент для выделения протеолитических ферментов из экстракта.

Ключевые слова: гидролитические ферменты, ферментные препараты, протеаза, β-циклодекстрины.

На данный момент ферментные препараты являются одними из самых востребованных на Российском рынке. Препараты, содержащие гидролитические ферменты используются в медицине, для лечения ферментной недостаточности, бронхоэктатической болезни, абсцессов, экссудативного плеврита, некрозов. Протеазы входят в состав моющих растворов для очистки эндоскопов.

В России протеолитические ферменты животного происхождения получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Данная технология имеет недостаток. В поджелудочной железе крупного рогатого скота протеазы содержатся в виде неактивных предшественников, это требует дополнительной стадии активации и приводит к снижению выхода готового продукта, в то время как в поджелудочной железе северного оленя протеазы содержатся в активной форме, что позволяет исключить стадию активации и повысить выход продукта.

Экспериментальная часть.

Объектом исследования являлась поджелудочная железа северного оленя. На первом этапе исследования были подобранны оптимальные условия экстракции протеаз из поджелудочной железы северного оленя. Состав экстракционной смеси представлен в таблице.

Таблица

ОПТИМАЛЬНЫЙ СОСТАВ ЭКСТРАКЦИОННОЙ СМЕСИ ДЛЯ ЭКСТРАКЦИИ ПРОТЕАЗ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ

Наименование компонента	Масса, г	Объем, мл	Плотность, г/мл
Поджелудочная железа замороженная	73	-	-
Серная кислота 0,25н	402,96	219	1,84
Перлит	0,72	-	-
Аммоний сернокислый	5,621	-	-

После процесса экстракции экстракт отделяли от твердой фазы на центрифуге, в полученном экстракте определяли концентрацию общего белка по методу Лоури. Концентрация общего белка в экстракте составила 19,26 мг/мл. Было рассчитано содержание общего белка в экстракте:

$$19{,}26 \text{ мг/мл} * 210 = 4044{,}6 \text{ мг.}$$

Из полученного экстракта протеазы сорбировали на подобранный заранее оптимальный сорбент Purolite-C150. После проведения десорбции было получено 105 мл элюата с содержанием общего белка 3,25 г.

Затем проводили ультрафильтрацию и диафильтрацию полученного элюата. После диафильтрации было получено 70 мл концентрата с содержанием общего белка 3,05 г и общей протеолитической активностью 1345 ПЕ.

Изучали изменение активности протеолитических ферментов при комнатной температуре в течении часа.

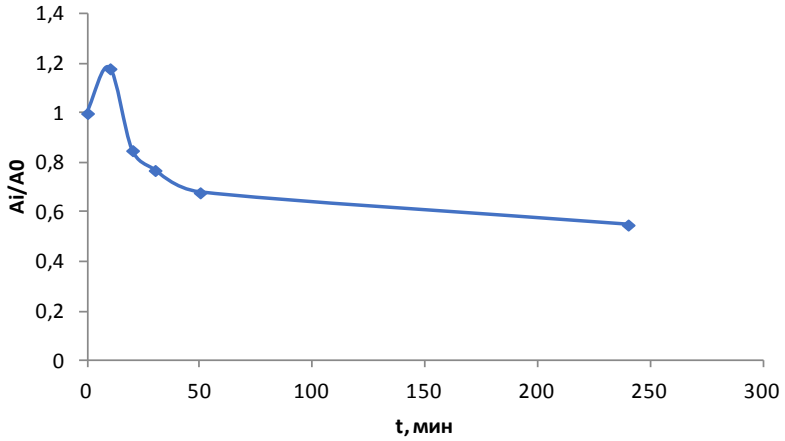


Рис. Зависимость стабильности гидролитических ферментов от времени при комнатной температуре за 1 час

На рисунке видно, что в течении 10 минут протеолитическая активность возрастает, а затем происходит снижение активности. Для решения этой проблемы было принято решение использовать β-цилодекстрины. Они оказывают стабилизирующее действие на ферменты и способствуют сохранению протеолитической активности. Проводятся эксперименты по подбору оптимального соотношения β-цилодекстринов к протеазе для стабилизации полученного раствора.

Выводы

В результате были подобраны оптимальные условия экстракции для получения гидролитических ферментов из поджелудочной железы северного оленя, подобран оптимальный сорбент для выделения протеаз из полученного экстракта, условия ультрафильтрации и диафильтрации полученного элюата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shelepov V.G. Anatomy of a reindeer. / Shelepov V.G., Donchenko A.S., Layshev K.A., Zelenevsky N.V. – Novosibirsk, 2003. p. 284-300.

2. Уварова, Ю. Рынок ферментных препаратов // Журнал «Ремедиум» – №4, 2012 – С. 42-43.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF EFFECTIVE TECHNOLOGIES FOR ISOLATION, CLEANING AND MODIFICATION OF HYDROLYTIC ENZYMES FROM ANIMAL RAW MATERIAL

Stuchaeva A.A. 2nd year master student

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;

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

A technique has been developed for the isolation and purification of hydrolytic enzymes (proteases) from the reindeer pancreas. The optimal composition of the extraction mixture, the ultrafiltration conditions, as well as the optimal sorbent for the isolation of proteolytic enzymes from the extract were selected.

Keywords: *hydrolytic enzymes, enzyme preparations, protease, β-cyclodextrins.*

REFERENCES

1. Shelepov V.G. Anatomy of a reindeer. / Shelepov V.G., Donchenko A.S., Layshev K.A., Zelenevsky N.V. – Novosibirsk, 2003. p. 284-300.

2. Uvarova U. Market of enzyme preparations / / Journal of Remedium – № 4, 2012 – pp. 42-43. (in Russian).

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИТОХОНДРИЙ КОРКОВОГО СЛОЯ ПОЧЕК ПРИ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Султанова Р.Ф., маг. 1 года обучения[1,2], Домондон М.[2]

Руководители: **Илатовская Д.В.**[2], к.б.н., проф.; **Янкелевич И.А.**[1], к.б.н., с.н.с.

[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

[2] Медицинский Университет Южной Каролины, Кафедра Медицины, Ул. Эшли, д. 171, Чарльстон, Южная Каролина, США 29425

E-mail: regina.sultanova@pharminnotech.com

Изучили функциональное и структурное состояния митохондрий свежеизолированных гломерул в условиях солечувствительной гипертонии.

Ключевые слова: *солечувствительная гипертония, почки, митохондрии.*

Механизмы развития солечувствительной гипертонии очень сложны и до сих пор до конца не известны. При солечувствительной гипертонии наблюдается раннее развитие протеинурии, которая является результатом потери подоцитов. [1] Предыдущие исследования показывают, что при этом заболевании ультраструктурные нарушения и недостаточный метаболизм в почечных митохондриях могут предшествовать повреждению в тканях выделительной системы. [2,3] Мы предположили, что повреждение подоцитов может от части происходить из-за дисфункции митохондрий. Целью нашего исследования стало изучить функциональное состояние митохондрий коркового слоя почек при солечувствительной гипертонии.

Экспериментальная часть

Объектами исследования стали крысы чистой линии Dahl SS, так как они являются стандартной моделью для изучения солечувствительной гипертонии. В возрасте 8 недель опытных крыс пересаживали на высокосолевую диету (ВС, 4% NaCl) на 21 день. По истечению протокола крысам измеряли артериальное давление с помощью метода Tail-cuff, определяли уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ),

проводили операцию по промыванию почек, собирали ткани и органы. Далее из коркового слоя почек изолировали гломерулы с помощью метода дифференциального просеивания в растворе RPMI/5% BSA. Изолированные гломерулы в последствии изучались с использованием методов конфокальной и электронной микроскопии. При флуоресцентном окрашивании использовался краситель mitoPY1 (10нМ, 30мин), который является индикатором пероксида водорода в митохондриях. А так же анализа Seahorse, который позволяет определять уровень поглощения кислорода митохондриями. При выполнении данного анализа были использованы следующие ингибиторы и разобщители дыхательной цепи митохондрий: олигомицин (4,2 мкМ) – ингибитор фосфорилирования на V комплексе; FCCP (мезооксалонитрил 4-трифлуорометоксифенилгидразон, 4,4мкМ) – разобщитель окислительного фосфорилирования, который позволяет электронно-транспортной цепи работать на максимальную мощность; антимицин+ротенон (4,4 мкМ) – ингибиторы III и I комплексов соответственно.

У крыс на высокосолевой диете было более высокое систолическое давление по сравнению с контролем на диете с нормальным количеством соли (171±9 против 148±6 мм рт.ст. в группах на высокосолевой и нормальносолевой диетах соответственно, n=11 в каждой группе). Так же у крыс на диете с высоким содержанием соли были обнаружены повреждения и гипертрофия почек, пониженная СКФ и большое количество пораженных гломерул по сравнению с контрольной группой.

Анализ Seahorse показал, что потребление кислорода митохондриями было ниже в группе крыс на высокосолевой диете по сравнению с контролем (28 ± 14%, 47 ± 15% и 37 ± 9% соответственно опыт ниже контроля).

С помощью конфокальной микроскопии и флуоресцентного красителя mitoPY1 (концентрация 100нМ) мы обнаружили более высокий уровень содержания пероксида водорода, а так же более низкую антиоксидантную активность у высокосолевой группы по сравнению с контрольной.

Электронная микроскопия показала, что митохондрии в высокосолевой группе имеют структурные нарушения (набухание, кристы слабо выражены и наблюдается уменьшение их количества).

Выводы

Мы впервые показали, что митохондрии в гломерулах при солечувствительной гипертонии функционально и структурно повреждены. В дальнейшем эти данные могут использоваться при разработке препаратов для лечения гипертензивного гломерулосклероза, мишенью которых будут митохондрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ilatovskaya DV, Blass G, Palygin O, Levchenko V, Pavlov TS, Grzybowski MN, Winsor K, Shuyskiy LS, Geurts AM, Cowley AW, Birnbaumer L, Staruschenko A. A NOX4/TRPC6 pathway in podocyte calcium regulation and renal damage in diabetic kidney disease. J Am Soc Nephrol 29: 1917–1927, 2018. doi:10.1681/ASN.2018030280.

2. Ohsaki, Y., O'connor, P., Mori, T., Ryan, R. P., Dickinson, B. C., Chang, C. J., et al.(2012). Increase of sodium delivery stimulates the mitochondrial respiratory chain H2O2 production in rat renal medullary thick ascending limb. Am. J.Physiol. Renal Physiol. 302, F95–F102. doi: 10.1152/ajprenal.00469.2011

3. Dikalov, S. I., and Dikalova, A. E. (2016). Contribution of mitochondrial oxidative stress to hypertension. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 25, 73–80. doi: 10.1097/mnh.0000000000000198

SUMMARY

ANALYSIS OF THE RENAL CORTICAL MITOCHONDRIA FUNCTIONS DURING SALT SENSITIVE HYPERTENSION

Sultanova R., 1st year MS student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We analyzed functional and structural properties of the isolated glomeruli mitochondria during salt sensitive hypertension.

Keywords: *salt sensitive hypertension, kidneys, mitochondria*.

REFERENCES

1. Ilatovskaya DV, Blass G, Palygin O, Levchenko V, Pavlov TS, Grzybowski MN, Winsor K, Shuyskiy LS, Geurts AM, Cowley AW, Birnbaumer L, Staruschenko A. A NOX4/TRPC6 pathway in podocyte calcium regulation and renal damage in diabetic kidney disease. J Am Soc Nephrol 29: 1917–1927, 2018. doi:10.1681/ASN.2018030280.

2. Ohsaki, Y., O'connor, P., Mori, T., Ryan, R. P., Dickinson, B. C., Chang, C. J., et al.(2012). Increase of sodium delivery stimulates the mitochondrial respiratory chain H2O2 production in rat renal medullary thick ascending limb. Am. J.Physiol. Renal Physiol. 302, F95–F102. doi: 10.1152/ajprenal.00469.2011

3. Dikalov, S. I., and Dikalova, A. E. (2016). Contribution of mitochondrial oxidative stress to hypertension. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 25, 73–80. doi: 10.1097/mnh.0000000000000198

РАЗРАБОТКА НОВЫХ КЛАССОВ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ-ИНГИБИТОРОВ, СЕЛЕКТИВНЫХ К BTK

Сычева Т.В., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Кожемякина Н.В.**, к. б. н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tatyana.sycheva@spcpu.ru

По результатам биохимических и клеточных тестов были идентифицированы 4 соединения серии BCD-141, обладающие наномолярной аффиностью к тирозинкиназе Брутона (BTK). Соединения BCD-141 обладают меньшей токсичностью, чем другие зарегистрированные ингибиторы BTK.

Ключевые слова: *ингибиторы BTK, малые молекулы, тирозинкиназа Брутона, B-клеточный лейкоз.*

Тирозинкиназа Брутона (BTK) – это цитоплазматическая тирозинкиназа, представитель семейства Тес-тирозинкиназ. BTK участвует в процессах созревания и нормального функционирования В-лимфоцитов и в передаче сигналов, поступающих на В-клеточный рецептор, влияющих на миграцию, пролиферацию и адгезию В-лимфоцитов. BTK является охарактеризованной мишенью, отвечающей за развитие В-клеточного лейкоза и болезни Брутона. Болезнь Брутона – первичный гуморальный иммунодефицит, для которого свойственно полное отсутствие иммуноглобулинов в крови больного [1]. В-клеточный лейкоз – наиболее распространенный вид острого лимфобластного лейкоза, характеризуется неконтролируемой пролиферацией незрелых В-лимфоцитов [2]. В 2013 году был зарегистрирован первый низкомолекулярный ингибитор BTK ибрутиниб, который увеличил выживаемость пациентов с мантийноклеточной лимфомой, хроническим лимфоцитарным лейкозом и лимфоплазмоцитарной лимфомой [3]. Основываясь на структуре к BTK, был разработан и синтезирован ряд соединений BCD-141, обладающих высокой аффинностью и способностью необратимо связываться с мишенью. Направленный дизайн химических структур позволил достичь более высокой *in vivo* активности по отношению к BTK и меньшей токсичности по сравнению с ибрутинибом.

Экспериментальная часть

Для анализа необратимого связывания соединений BCD-141 с мишенью был использован биохимический тест ADP-Glo™ (Promega) с концентрациями АТФ 10, 50 и 400 мкМ. Увеличение концентрации АТФ показывает, что АТФ не вытесняет ингибитор из сайта связывания и соединение с мишенью необратимо. По результатам анализа было установлено, что соединения BCD-141 ковалентно связываются с мишенью так же эффективно, как зарегистрированные ингибиторы BTK ибрутиниб и акалабрутиниб (таблица 1).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКОГО ТЕСТА ADP-Glo™ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ НЕОБРАТИМНОГО СВЯЗЫВАНИЯ СОЕДИНЕНИЙ BCD-141 С МИШЕНЬЮ

BTK, IC_{50}, нМ			
Концентрация АТФ	**10 мкМ**	**50 мкМ**	**400 мкМ**
Ибрутиниб	4,73	6,06	5,55
Акалабрутиниб	20,19	20,68	19,57
BCD-141-134	13,14	13,84	15,65
BCD-141-230	11,77	12,39	10,68
BCD-141-252	55,47	65,84	53,34
BCD-141-258	14,52	13,93	14,18

Сравнение антипролиферативной активности соединений BCD-141 и ибрутиниба проводилось на клеточной линии Mino – мантийноклеточной лимфомы. Клетки обрабатывали ибрутинибом, акалабрутинибом, и соединениями серии BCD-141 в указанных концентрациях. Жизнеспособность обработанных клеток оценивали красителем Alamar blue после 72 часов инкубации (рис. 1). Концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) соединений BCD-141 и ибрутиниба находятся в микромолярном диапазоне и схожи по значениям, следовательно, соединения BCD-141 обладают достаточной активностью и снижают жизнеспособность опухолевых клеток (таблица 2).

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОГО КЛЕТОЧНОГО ТЕСТА

BTK, IC_{50}, мкМ	
Ибрутиниб	8,80
Акалабрутиниб	50,00
BCD-141-134	9,55
BCD-141-230	9,81
BCD-141-252	4,46
BCD-141-258	17,31

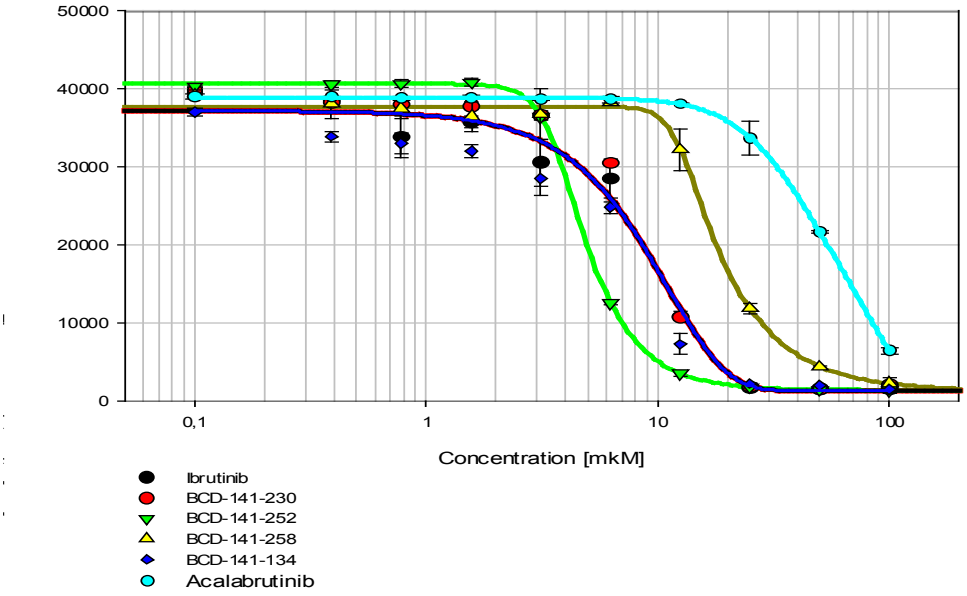


Рис. 1. Сравнение результатов антипролиферативной активности соединений BCD-141 и зарегистрированных ингибиторов BTK

Результаты лактатдегидрогеназного анализа (ЛДГ) на клеточной линии HepG2 показали, что соединения BCD-141 обладают меньшей токсичностью, чем ибрутиниб. Клеточную HepG2 обрабатывали исследуемыми соединениями (концентрацией 100, 25 и 6,25 мкМ) в течение 44 часов (рис. 2).

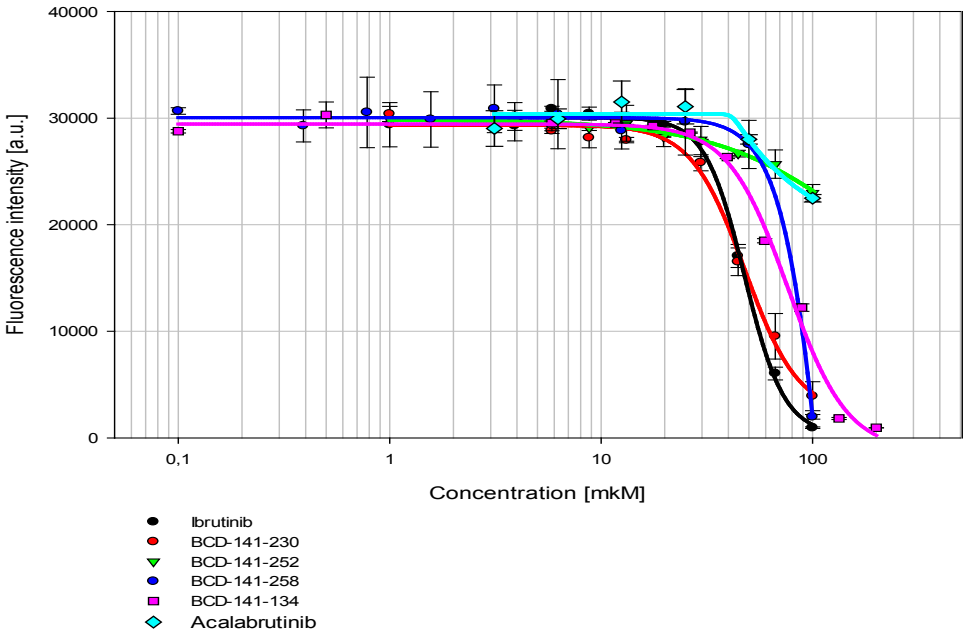


Рис. 2. Сравнение токсичности соединений BCD-141 и зарегистрированных ингибиторов BTK

Таблица 3

СРАВНЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ BCD-141 И ИБРУТИНИБА

HepG2 CC50, мкМ	
Ибрутиниб	45,74
Акалабрутиниб	>100
BCD-141-134	70,20
BCD-141-230	57,60
BCD-141-252	>100
BCD-141-258	>50

Выводы

Были разработаны соединения серии BCD-141, которые необратимо связываются с BTK и демонстрируют активность в тестах *in vitro*, ингибируя рост клеток мантийноклеточной лимфомы. Соединения BCD-141 оказались менее токсичными в *in vitro* тестах, чем ибрутиниб. Полученные соединения обладают перспективными свойствами и могут быть рассмотрены в качестве следующих в классе BTK ингибиторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Da Cunha-Bang C., Niemann C. U. Targeting bruton's tyrosine kinase across B-cell malignancies // Drugs. – 2018. – Т. 78. – №. 16. – С. 1653-1663. DOI: 10.1007/s40265-018-1003-6.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.

3. Gayko U, Fung M, et al. Development of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib for B cell malignancies. Ann N Y Acad Sci. 2015;1358 (11):82-94 DOI: 10.1111/nyas.12878.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF NEW NEXT-IN-CLASSES SELECTIVE BTK SMALL MOLECULE INHIBITORS

Sycheva T.V., 2nd year student

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

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

According to the results of biochemical and cell tests, 4 compounds of the BCD-141 series were identified with nanomolar affinity for Bruton tyrosine kinase (BTK). Compounds BCD-141 are less toxic than other registered BTK inhibitors.

Keywords: *BTK inhibitors, small molecules, Bruton tyrosine kinase, B-cell leukemia.*

REFERENCES

1. Da Cunha-Bang C., Niemann C. U. Targeting bruton's tyrosine kinase across B-cell malignancies // Drugs. – 2018. – Т. 78. – №. 16. – С. 1653-1663. DOI: 10.1007/s40265-018-1003-6.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.

3. Gayko U, Fung M, et al. Development of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib for B cell malignancies. Ann N Y Acad Sci. 2015;1358 (11):82-94 DOI: 10.1111/nyas.12878.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКА И МОДИФИКАЦИЯ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

Умбетали А.О., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Глазова Н.В.**, канд.хим.наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

***E-mail*:** akerke.umbetali@spcpu.ru

Проведена экстракция из поджелудочной железы северного оленя, изучен гель-хроматографический состав полученного экстракта, исследовано влияние β-циклодекстрина в различных соотношениях на ферментный препарат.

Ключевые слова: *поджелудочная железа, амилаза, β-циклодекстрин, экстракт.*

В настоящее время для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, наряду с ферментными препаратами, содержащими лишь панкреатин, известны и комбинированные ферментные препараты, в состав которых кроме панкреатина включены также компоненты желчи и кишечные ферменты. Однако, доля зарубежных ферментных препаратов на фармацевтическом рынке РФ велика. Учитывая политику импортозамещения ЛС в России, выделение гидролитических ферментов из поджелудочной железы северного оленя является актуальным.

Экспериментальная часть

По литературным данным известно, что в поджелудочной железе крупного рогатого скота протеазы находятся в виде зимогенов. Однако, в поджелудочной железе северных оленей протеазы находятся в активном состоянии.

Учитывая полученные данные, для ингибирования активности протеаз все операции проводились при температуре не выше +5°С.

Расчет массы сырья и объемов растворов для наработки субстанции велся из расчета получения 2,5-3,0 г субстанции. При этом, выход целевого продукта принимался равным 4,5 % от массы сырья – поджелудочной железы северного оленя.

В стеклянный стакан на 1 л взвешивали 73 г замороженной поджелудочной железы северного оленя, которую затем измельчили вручную, пластинами 3*4 мм, толщиной 2мм. После измельчения определяли

массу железы и вносили в стакан с экстрагентом (219 мл 0,25 н H_2SO_4), ставили стакан в холодильник с температурой +1-5 °С на перемешивание на магнитной мешалке при 120 об/мин в течение 3 часов. Спустя 2 часа после начала перемешивания в стакан с экстрагентом вносили 5,621г аммония сернокислого и 0,72г перлита.

После окончания экстракции экстракты из стаканов разливали по центрифужным стаканам и отделяли от осадка на центрифуге. Жмых из стаканов разбавили водой и слили в канализацию.

Осветленные экстракты после осаждения были дополнительно профильтрованы через несколько (5-6) слоев марли, чтобы удалить не осажденные при центрифугировании жировые примеси.

Для определения качественного состава полученного экстракта из поджелудочной железы северного оленя был проведен гельхроматографический анализ.

Эксперимент проводили следующим образом: взяли 0,5 мл экстракта и нанесли на лабораторную колонку (DxH=0.5x20 см), предварительно заполненную гелем Sefadex G-75. Элюцию вели дистиллированной водой. Скорость элюции составляла 1.5 мл/мин.

На выходе из колонки собирали фракции по 0,5 мл, в каждой из которых определяли концентрацию общего белка по методу Лоури, в точках – пиках проверяли протеолитическую, амилолитическую и липолитическую активности.

Экспериментальные данные приведены на рис. 1.

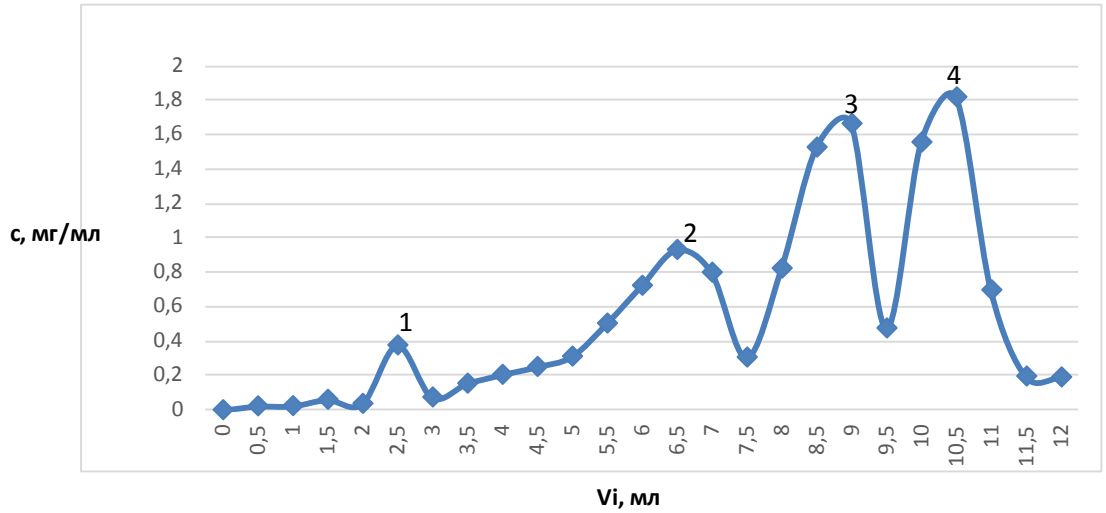


Рис. 1. Гельхроматограмма экстракта из поджелудочной железы северного оленя

Как видно из рис. 1., на гельхроматограмме присутствуют 4 хорошо выраженных пика. Для каждого из пиков (1, 2, 3, 4) были найдены соответствующие значения (Vi-Vсв)/Vk, и по калибровочной кривой были определенны молекулярные массы веществ, входящих в состав экстракта. Были получены следующие результаты: пик 1 соответствует значению молекулярной массы 63 кДа и является высокомолекулярной примесью, пик 2 – 44 кДа, пик 3 – 35 кДа, пик 4 – 30 кДа. Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что в полученном экстракте присутствуют высокомолекулярные примеси, а также амилаза (2 пик), липаза (3 пик) и протеаза (4 пик). Это подтвердилось путём проверки пиков на соответствующую активность.

Влияние β-циклодекстринов на активность амилазы

В данной работе для получения комплекса фермент-носитель в качестве наноносителя был выбран β-циклодекстрин. Локализация фермента на поверхности носителя способствует стабилизации его конформации, препятствуя денатурации и снижению каталитической активности.

На основе метода сорастирания были сконструированы наноструктуры, включающие фермент и β-циклодекстрин в соотношениях 1:2, 1:4, 1:8. На протяжении 90 минут наблюдали изменение ферментативной активности наноструктур.

Были получены следующие результаты (рис. 2) для препарата Амилосубтилин (ГЗХ ООО «Сиббиофарм», Россия).

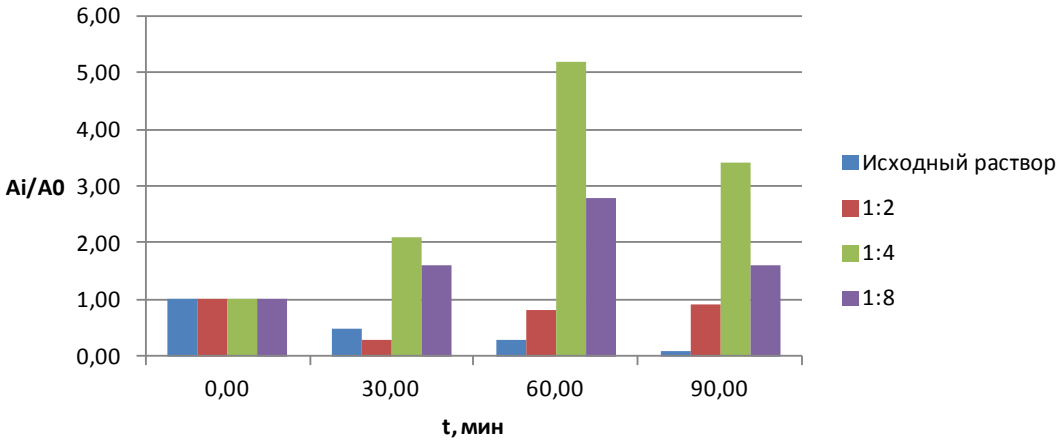


Рис. 2. Кинетика изменения активности амилазы в комплексе наноструктур, включающих β-циклодекстрин в различных соотношениях

Из диаграммы следует, что наиболее оптимальными условиями для амилазы является соотношение амилосубтилин:β-циклодекстрин=1:4 при времени выдержки 60 минут.

Выводы

Проведена экстракция панкреатических ферментов из поджелудочной железы северного оленя. На основе гель-хроматографического анализа выявлено, что экстракт содержит протеазу, амилазу и липазу. Пики на гельхроматограмме проверены на соответствующую активность.

Показано, что наночастицы являются идеальным носителем для иммобилизации ферментов ввиду минимизированных диффузионных ограничений для доступа субстрата к ферменту, максимальной удельной поверхности и возможности высокой загрузки ферментом. Изучена кинетика изменения активности амилазы в комплексе наноструктур, включающих β-циклодекстрин в различных соотношениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сереброва С.Ю. Перспективы применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии. Русский медицинский журнал «Болезни органов пищеварения». 2006. № 1. 23-26.

2. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – №1. – P. 265-275.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR ISOLATION, PURIFICATION AND MODIFICATION OF HYDROLYTIC ENZYMES FROM ANIMAL RAW MATERIAL

Umbetali A.O., master's student of 1 year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Extraction from the reindeer pancreas was performed, the gel-chromatographic composition of the resulting extract was studied, and the effect of β-cyclodextrin in various ratios on the enzyme preparation was studied.

Keywords: *pancreas, amylase, β-cyclodextrin, extract.*

REFERENCES

1. Serebrova S.Yu. Perspektivy primeneniya fermentnykh preparatov v gastroenterologii. Russkii meditsinskii zhurnal «Bolezni organov pishchevareniya». 2006. № 1. 23-26. (in Russian).

2. Lowry, O.H. Protein measurement with Folinphenol reagent / N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – №1. – P. 265-275.

ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ СВОЙСТВ И АКТИВНОСТИ НУКЛЕАЗ PPCAS9, PACAS9 И VACAS9 В КЛЕТКАХ ЭУКАРИОТ

Усатова П.С., маг. 2 года обучения
Руководитель: **Мадера Д.А.,** ст. преподаватель
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: polina.usatova@spcpu.ru

Проведено исследование, в ходе которого была осуществлена проверка активности нуклеаз PpCas9 и PaCas9 в клетках HEK293 путем анализа частоты геномных модификаций нуклеазами CRISPR-Cas9 с помощью Т7 эндонуклеазы I.

Ключевые слова: *нуклеазная активность, редактирование генома с помощью нуклеаз CRISPR-Cas9, анализ частоты геномных модификаций.*

В последние годы технология геномной инженерии, основанная на системе CRISPR-Cas (кластеризованные, регулярно разделенные, короткие палиндромные повторы/CRISPR-ассоциированный) произвела революцию в области редактирования генома и дала возможность широкому спектру применений от базовой биологии до биотехнологии и медицины. Наиболее перспективен для применения в биотехнологии второй класс CRISPR/Cas-систем [1]. Большинство подходов этого класса к редактированию генома основаны на использовании белка SpCas9: наиболее изученной на сегодняшний день эффективной нуклеазы типа II-A, выделенной из бактерии Streptococcus pyogenes. Несмотря на высокую эффективность расщепления ДНК, SpCas9 имеет несколько ограничений, в частности, из-за большого размера и несовершенной специфичности, что осложняет ее использование в терапевтических целях. [2]. В связи с этим, большое теоретическое и практическое значение имеет поиск и характеризация новых ортологичных Cas9 белков из различных видов бактерий и архей. Объектами данного исследования являются три новые Cas нуклеазы, найденные в бактериях: PpCas9 (Pasteurella pneumotropica), PaCas9 (Homoeodictya palmata), VaCas9 (Verminephrobacter aporrectodeae).

Экспериментальная часть

Суть эксперимента заключается в оценке активности нуклеаз в редактировании эукариотического генома клеток HEK293 в генах GRIN2B и VEGFA. В участке данных генов было выбрано несколько сайтов с последовательностями PAM – прилежащий к протоспейсеру мотив (Protospacer Adjacent Motif), предположительно распознаваемыми нуклеазами в соответствии с их PAM консенсусом. Для анализа эффективности нуклеазы PaCas9 использовали 5 сайтов в гене VEGFA и 5 сайтов в гене GRIN2B с PAM последовательностями, соответствующими данной нуклеазе. Для анализа эффективности нуклеазы PpCas9 были выбраны 3 сайта в гене GRIN2B и 2 сайта в гене VEGFA. Активность в каждом сайте проверяли отдельно.

Нуклеазы экспрессировали в модельных клетках HEK293. После транзиентной трансфекции клетки инкубировали 72 часа, из них выделили геномную ДНК с помощью набора DNeasy (QIAGEN) в соответствии с инструкцией производителя. С помощью ПЦР амплифицировали фрагменты генома, содержащие целевые сайты нуклеаз, используя высокоточную полимеразу Q5 (New England Biolabs), по протоколу производителя. Далее провели анализ на наличие случайных замен с помощью Т7 эндонуклеазы I (New England Biolabs) по инструкции производителя. Данный фермент разрезает ДНК только при наличии некомплементарных оснований внутри молекулы ДНК, что указывает на факт редактирования молекулы ДНК и образование некомплементарных участков после денатурации и отжига. В этом случае более высокий процент редактированных фрагментов свидетельствует о более высокой активности фермента. Порезанную и непорезанную фракции определяли в 3 % агарозном геле (90 V, 90 мин), разделяя фрагменты по размеру (рис. 1).

Активность нуклеазы по редактированию генома в конкретном сайте рассчитывается по следующей формуле:

$$\% \text{ gene modification} = 100 \times (1 - (1 - \text{fraction cleaved})^{1/2}),$$

где fraction cleaved = molar ratio 2/ (molar ratio 1 + molar ratio 2).

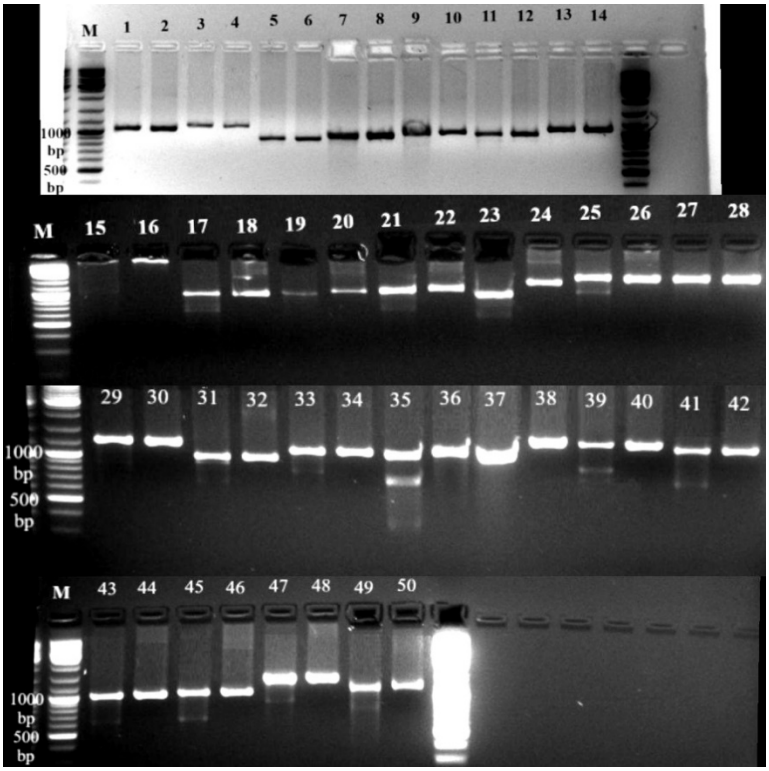


Рис. 1. Оценка эффективности разрезания нуклеазой PaCas9 и PpCas9 ПЦР-фрагментов генома, содержащие целевые сайты нуклеаз

M – Маркер молекулярных масс (1 kb); 23, 25, 47 – Синтетический контроль (Смесь ПЦР-продуктов, отличающихся однонуклеотидной заменой) + T7EI; 24, 26, 48 – Синтетический контроль без T7EI; 1, 3, 5, 7, 9 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T с плазмидой PaCas9 (ген VEGFA, 5 мишеней) + T7EI; 2, 4, 6, 8, 10 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T с плазмидой PaCas9 (ген VEGFA, 5 мишеней) без T7EI; 11, 13, 15, 17, 19 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T с плазмидой PaCas9 (ген GRIN2B, 5 мишеней) + T7EI; 12, 14, 16, 18, 20 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T с плазмидой PaCas9 (ген GRIN2B, 5 мишеней) без T7EI; 33, 35, 36, 39 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T с плазмидой PpCas9 (ген GRIN2B, 3 мишени) + T7EI; 34, 37, 38, 40 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T с плазмидой PpCas9 (ген GRIN2B, 3 разных мишени) без T7EI; 21, 31, 49 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T с плазмидой SpCas9 (ген VEGFA) + T7EI; 22, 32, 50 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T с плазмидой SpCas9 (ген VEGFA) без T7EI; 27, 29 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T без плазмид + T7EI; 27, 29 – ПЦР-продукт с геномной ДНК HEK293T без плазмид без T7EI.

Далее проводили денситометрическое определение интенсивности фрагментов с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health) и производили расчеты в соответствии с формулой (рис. 2).

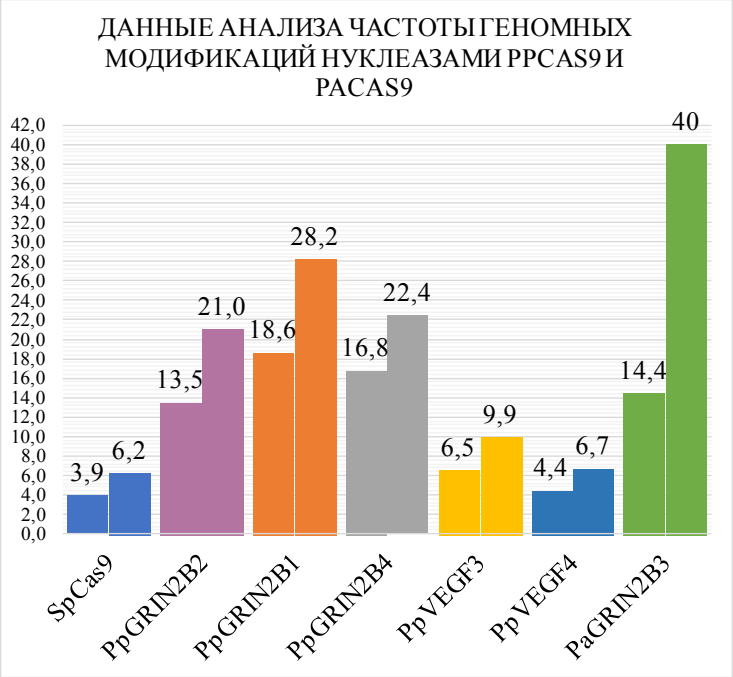


Рис. 2. Данные анализа частоты геномных модификаций нуклеазами PpCas9 и PaCas9 в сравнении с SpCas9. На рисунке представлены проценты частоты геномных модификаций нуклеазами, рассчитанные в соответствии с представленными формулами

По данным коллег из Сколковского Института Науки и Техники белок VaCas9 в комплексе с направляющими РНК не разрезает PAM библиотеку in vitro. Полученные результаты позволяют охарактеризовать VaCas9 как не активную нуклеазу in vitro. Дальнейшие исследования на активность данной нуклеазы не проводились.

Выводы

В ходе эксперимента были получены данные по активности исследуемых нуклеаз. Нуклеаза VaCas9 не была отобрана для дальнейших экспериментов в связи с данными о её неактивности in vitro. Результаты анализа частоты геномных модификаций с помощью T7EI могут свидетельствовать о недостаточной активности нуклеазы PaCas9 в клетках эукариот. Нуклеаза PpCas9 является активной, о чем свидетельствует наличие случайных мутаций в геноме конкретных локусов генов эукариот после экспрессии в них белка PpCas9. Процент геномных модификаций после действия данной нуклеазы в клетках HEK293 выше, чем у SpCas9. Следовательно, PpCas9 – рабочая нуклеаза, которую можно использовать для таргетного редактирования генома в медицине и биотехнологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chylinski et al., 2014 Classification and evolution of type II CRISPR-Cas systems.

2. Ran,F.A., Cong,L., Yan,W.X., Scott,D.A., Gootenberg,J.S., Kriz,A.J., Zetsche,B., Shalem,O., Wu,X., Makarova,K.S. et al. (2015) In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9. Nature, 520, 186–191.

SUMMARY

CHARACTERIZATION OF PROPERTIES AND ACTIVITY OF NUCLEASES PPCAS9, PACAS9 AND VACAS9 IN EUCARIOT CELLS

Usatova P.S., undergraduate 2th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popova, d. 14, Russian Federation

A study was conducted in which the activity of PpCas9 and PaCas9 nucleases was checked in HEK293 cells by analyzing the frequency of genomic modifications by CRISPR-Cas9 nucleases using T7 endonuclease I.

***Keywords**: nuclease activity, genome editing using CRISPR-Cas9 nucleases, analysis of the frequency of genomic modifications.*

REFERENCES

1. Chylinski et al., 2014 Classification and evolution of type II CRISPR-Cas systems.

2. Ran,F.A., Cong,L., Yan,W.X., Scott,D.A., Gootenberg,J.S., Kriz,A.J., Zetsche,B., Shalem,O., Wu,X., Makarova,K.S. et al. (2015) In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9. Nature, 520, 186–191.

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ПРОИЗВОСДТВА СУБСТАНЦИИ ИМБРИЦИНА

Филиппов Д.А., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Колодязная В.А.**, к.б.н., доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

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

E-mail: denis.filippov0@gmail.com

Предложен проект производства антибиотика немедицинского назначения – имбрицина. Приведены его структура, особенности и обоснование проектирования производства перспективного экологически безопасного регулятора роста растений.

***Ключевые слова:** имбрицин, антибиотики немедицинского назначения, биоцидные средства, проектирование, неполиеновый макролидный антибиотик.*

Проектирование фармацевтических предприятий – это инженерные, универсальные проектные решения, изложенные в графическом и текстовом формате и отвечающие требованиям и правилам стандарта GMP.

Общей задачей проектирования фармацевтических предприятий является поиск, согласование и реализация оптимальных проектных решений.

Большинство зарубежных, а в последнее время и российских, компаний перед началом полноценного проектирования предпочитает получить максимум информации о том, насколько выгодна будет предлагаемая к реализации инвестиционная идея. Для этого на ранней стадии проводится аналитическая работа, называемая предпроектным анализом. Иногда это делается своими силами, но для профессиональной оценки существуют специализированные организации с квалифицированными опытными специалистами и собственной методологией работы.

Антибиотики – класс соединений, обладающих высокой биологической активностью, способных подавлять рост живых клеток. Антибиотики в первую очередь нашли широкое применение в медицине. Но не все антибиотики применимы в медицины, но они могут быть применимы в других областях деятельности. Такие антибиотики называются – антибиотики немедицинского назначения.

В работе представлена возможность спроектировать новое производство антибиотика имбрицина, обладающего антифунгальной, инсектицидной и фиторегуляторной активностью [2].

Имбрицин – неполиеновый макролидный противогрибковый антибиотик, выделяемый из мицелия актиномицета – *Streptomyces imbricatus*. Эмпирическая формула антибиотика не установлена, но известно, что он содержит 59-61,5% атомов C, 8,9-9,1% атомов H и 3,2-3,9% атомов N [2].

В настоящие время в сельском хозяйстве активно применяются антибиотики фунгицидного действия, такие как: натамицин, нистатин и так далее. Но все эти антибиотики являются полиеновыми, из-за чего их эффективное применение возможно лишь при высоком содержании в них самого антибиотика (до 1%) и активных веществ (до 5%), что приводит к загрязнению почве [1]. Поэтому возникла необходимость в поисках более перспективных биоцидных средств.

В качестве замены полиеновым антибиотиком, был предложен неполиеновый макролидный антибиотик – имбрицин. Имбрицин обладает не только высокой фунгицидной активностью и широким спектром действия, но и высокой стабильностью и низкой летучестью [1]. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика антагонистической активности образцов различных биопрепаратов и имбрицина в отношении фитопатогенных тест-микроорганизмов [2].

Основным недостатком имбрицина была невозможность получить высокоактивный штамм продуцента, способного производить антибиотик с необходимой активностью. На сегодняшний день получен антибио-

тик с высокой активностью, благодаря чему возникла возможность спроектировать производство имбрицина и получать данный антибиотик в количестве, способном удовлетворить нужды сельского хозяйства.

Таблица 1

АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОБРАЗЦОВ РАЗЛИЧНЫХ БИОПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ФИТОПАТОГЕННЫХ ТЕСТ-МИКРООРГАНИЗМОВ

№	Название биопрепаратов	Диаметр зон лизиса грибов, мм			
		Alternaria alternata №1	*Rhizoctonia solani*	*Fusarium graminearum*	*Spaeropsis malorum №14*
1	Этанольный экстракт (Имбрицин)	43,0±3,1	36,0±1,9	25,0±2,6	31,5±1,8
2	Изопропиловый экстракт (Имбрицин)	34,5±2,4	43,0±2,7	25,0±3,0	25,0±2,7
3	Гамир	27,3±3,0	32,8±2,8	25,0±2,2	27,3±1,9
4	Алирин	23,8±2,5	22,0±1,6	30,0±2,8	18,3±1,7
5	Витаплан	24,5±2,4	12,5±1,5	29,5±2,5	17,5±2,4
6	Стернифаг	31,3±2,8	25,3±2,4	29,8±3,1	26,3±2,6
7	Трихоцин	23,5±1,7	15,8±2,1	16,0±1,8	28,3±3,0

Вывод

Имбрицин, за счет своих особенностей и комплексу полезных свойств, является перспективным для разработки на основе штамма *Streptomyces imbricatus* полифункционального биопрепарата. Именно комплексный характер влияния таких препаратов позволяет сделать их наиболее эффективными для использования в биотехнологиях защиты растений и фитосанитарной оптимизации аргоэкосистемы в целом. А спроектированное производство позволило бы обеспечить сельское хозяйство биоцидным средством, не имеющего схожего по эффективности аналога в мире.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. RU2580759C1 Российская Федерация, МПК A6IL 2/16. Биоцидное средство / Кузикова И.Л.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учереждение науки СПБ НИЦЭБ РАН. – № 2014153173/15; заявл. 25.12.2014; опубл. 10.04.2016, Бюл. № 10 – 9с.;

2. Гусев А.В., Казанцева А.А. Перспективы использования противогрибкового антибиотика имбрицина в сельском хозяйстве / Гусев А.В., Казанцева А.А., Топкова О.В. // Молодая фармация – потенциал будущего Россия. – 2019. – №9. – с. 386-387.

SUMMARY

DESIGN OF PRODUCTION OF SUBSTANCE IMBRICIN

Filippov D.A., master student 1st year of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A project is proposed for the production of a non-medical antibiotic – imbritsin. Its structure, features and justification for designing the production of a promising environmentally friendly plant growth regulator are given.

Keywords: *imbricin, non-medical antibiotic, biocidal agents, design, non-foam macrolide antibiotic.*

REFERENCES

1. Inv. RU2580759C1 Russia Federation Int. CL A6IL 2/16. Biocidal agent / kuzikova I.L.; proprietor Federalnoe gosudarstvennoe bjudzhetnoe icherezhdenie nauki SPB NITSEB RAN. – № 2014153173/15; date of filing 25.12.2014; date of publication 10.04.2016, Bull. № 10 – 9c. (in Russian).

2. Gusev A.V., Kazantzeva A.A. Prospects of using antifugal antibiotic imbricin in agriculture / Gusev A.V., Kazantzeva A.A., Topkova O.V. // Young pharmacy – the potential of the future Russia. – 2019. – №9. – p. 386-387. (in Russian).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА В ОТНОШЕНИИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *S. HAEMOLYTICUS*

Фролова В.В., асп. 4 года обучения
Руководитель: **Гурина С.В.**, канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** zhilyaeva.valeriya@pharminnotech.com

С помощью анализатора VITEK 2 COMPACT 60 была проведена идентификация штаммов стафилококка. Определена противомикробная активность производных 4,4а-дигидроксантона в отношении *Staphylococcus aureus* и мультирезистентного *S. haemolyticus.* Выявлено наиболее активное соединение – 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон. В отношении *S. haemolyticus* 5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон проявил большую активность, чем препараты сравнения.

***Ключевые слова**: дигидроксантоны, противомикробная активность, VITEK 2 COMPACT 60, S. aureus*, *S. haemolyticus.*

Среди возбудителей инфекционных заболеваний с различными клиническими проявлениями большое место принадлежит стафилококкам, которые на протяжении последнего столетия являются наиболее значимыми оппортунистическими патогенами в медицинской практике [1].

Стафилококки представляют собой большую гетерогенную группу грамположительных микроорганизмов, которые делятся на коагулазоположительные и коагулазоотрицательные. Среди коагулазоположительных самым известным является *Staphylococcus aureus*, который колонизирует и поражает многие органы и ткани, демонстрируя при этом широкий диапазон адаптационных возможностей. Примером коагулазоотрицательных стафилококков является *S. haemolyticus*, который разрушает эритроциты и поражает кожный покров, слизистую оболочку респираторного, урогенитального и пищеварительного трактов [2].

Лечение стафилококковых инфекций представляет серьезную проблему, что связано с формированием и распространением в популяции стафилококков явления антибиотикорезистентности [3].

Одним из перспективных путей преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов является поиск и внедрение в практику новых антибактериальных веществ, в том числе с отличным от широко применяемых антибиотиков строением и механизмом действия. Дигидроксантоны – это частично гидрированные производные ксантона, которые обладают различными биологическими эффектами, в том числе и противомикробным [4].

В связи с вышеизложенным, поиск веществ с антибактериальной активностью среди новых производных 4,4а-дигидроксантона является актуальной задачей.

Экспериментальная часть

В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете на кафедре органической химии были синтезированы новые производные 4,4а-дигидроксантона a-f (рис.) [5].

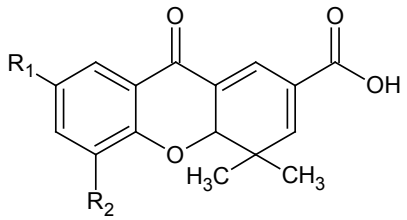


Рис. Структурная формула 4,4а-дигидроксантонов a-f, где
a: R_1=NO_2, R_2=H, **b:** R_1=Cl, R_2=H; **c:** R_1=Br, R_2=H; **d:** R_1=CH_3, R_2=H;
e: R_1=OCH_3, R_2=H; **f:** R_1=Br, R_2=Br; **g:** R_1= Cl, R_2=Br.

Противомикробную активность производных 4,4а-дигидроксантона исследовали методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде – мясопептонном бульоне – с последующим высевом на плотную питательную среду [6].

Определяли минимальные ингибирующие цидные (МЦК) и статические концентрации (МСК) соединений в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и клинического штамма *S. epidermidis*, устойчивого к бензилпенициллину, цефокситину, эритромицину, гентамицину, левофлоксацину, норфлоксацину. В качестве препаратов сравнения были выбраны антибиотики: ванкомицин, схожий по спектру действия и доксициклин, схожий по структуре с дигидроксантонами. С помощью анализатора VITEK 2 COMPACT 60 была проведена идентификация клинического штамма *S. epidermidis* и обнаружено с точностью 99%, что он относится к *S. haemolyticus.*

Таблица

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *S. HAEMOLYTICUS* К ПРОИЗВОДНЫМ 4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА

S. aureus									
Соединения	**a**	**b**	**c**	**d**	**e**	**f**	**g**	**Ванкомицин**	**Доксициклин**
МСК, мкг/мл	16	16	8	62,5	16	4	2	-	0,5
МЦК, мкг/мл	32	32	32	125	32	8	4	2	16
S. haemolyticus									
МСК, мкг/мл	8	-	-	-	-	2	0,5	-	1
МЦК, мкг/мл	16	8	8	16	32	4	1	4	8

При исследовании антимикробного действия 4,4а-дигидроксантонов в отношении *Staphylococcus aureus* установлено, что соединение **g** (5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон) оказывало выраженное статическое (МСК – 2 мкг/мл) и цидное (МЦК – 4 мкг/мл) антистафилококковое действие, схожее с активностью ванкомицина (МЦК – 2 мкг/мл) и превышающее доксициклин (МЦК – 16 мкг/мл). Соединение **f** (5,7-дибром-4,4а-дигидроксантон) оказывало заметное статическое и цидное действие на стафилококк (МСК – 4 мкг/мл, МЦК – 8 мкг/мл). Остальные дигидроксантоны были менее активны (табл.).

Соединение **g** (5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон) также проявило выраженную активность в отношении мультирезистентного гемолитического стафилококка (МСК – 0,5 мкг/мл, МЦК – 1 мкг/мл). Его активность превышала активность ванкомицина (МЦК – 4 мкг/мл) и доксициклина (МСК – 1 мкг/мл, МЦК – 8 мкг/мл). Соединения **b** (7-хлор-4,4а-дигидроксантон), **c** (7-бром-4,4а-дигидроксантон) и **f** (5,7-дибром-4,4а-дигидроксантон) действовали на уровне препаратов сравнения (МЦК – 4-8 мкг/мл) (табл.).

Выводы

Таким образом, соединение **g** (5-бром-7-хлор-4,4а-дигидроксантон) оказало выраженное антистафилококковое действие. В отношении мультирезистентного *S. haemolyticus* активность у него выше, чем у препаратов сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осиян С.А. Эколого-микробиологическая оценка резидентного стафилококкового бактерионосительства среди детского населения: диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.07; Оренбург, 2005: 152.

2. Панченко А.В. Распространенность и биологические свойства стафилококков, колонизирующих полость рта при кариесе и пародонтите: автореф. дисс. … канд. мед. наук: 03.02.03; Волгоград, 2011: 25.

3. Всемирная организация здравоохранения. Доступно на: http://www.who.int/ru [Дата обращения – 20.02.2020].

4. Shim S.H., Baltrusaitis J., Gloer J.B. et al. Phomalevones A−C: Dimeric and Pseudodimeric Polyketides from a Fungicolous Hawaiian Isolate of Phoma sp. (Cucurbitariaceae). Joutnal of Natural Products, 2011; 74 (3): 395-401. DOI: 10.1021/np100791b.

5. 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; 19: 2836-2841. doi.org/10.1002/ejoc.201700310.

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012: 944.

SUMMARY

DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTION OF THE DERIVATIVES OF 4,4A-DIHYDROXANTHONE AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND S. HAEMOLYTICUS

Frolova V.V., post-graduate of the 4th year of studying
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The VITEK 2 COMPACT 60 analyzer was used to identify *Staphylococcus* strains. Antimicrobial activity of derivatives of 4,4a-dihydroxanthone against *Staphylococcus aureus* and multiresistant *S. haemolyticus* was determined. The most active compound was found – 5-bromine-7-chlorine-4,4 a-dihydroxanthone. 5-Bromine-7-chlorine-4,4a-dihydroxanthone showed greater activity than drugs comparison against *S. haemolyticus*.

Keywords: *dihydroxanthones, antimicrobial activity, VITEK 2 COMPACT 60, S. aureus*, *S. haemolyticus.*

REFERENCES

1. Osijan S.A. Jekologo-mikrobiologicheskaja ocenka rezidentnogo stafilokokkovogo bakterionositel'stva sredi detskogo naselenija: dissertacija ... kand. med. nauk: 14.00.07; Orenburg, 2005: 152. (in Russian).

2. Panchenko A.V. Rasprostranennost' i biologicheskie svojstva stafilokokkov, kolonizirujushhih polost' rta pri kariese i parodontite: avtoref. diss. … kand. med. nauk: 03.02.03; Volgograd, 2011: 25. (in Russian).

Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Available at: http://www.who.int/ru [Accessed – 20 February, 2020] (in Russian).

3. Shim S.H., Baltrusaitis J., Gloer J.B. et al. Phomalevones A−C: Dimeric and Pseudodimeric Polyketides from a Fungicolous Hawaiian Isolate of Phoma sp. (Cucurbitariaceae). Joutnal of Natural Products, 2011; 74 (3): 395-401. DOI: 10.1021/np100791b.

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; 19: 2836-2841. doi.org/10.1002/ejoc.201700310.

5. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. M.: Grif and K, 2012: 944. (in Russian).

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ГЕНИСТЕИНА

Цеханская Е.А., студ. 4 курс
Руководители: **Гребенюк А.Н**., д.м.н., профессор, **Стрелова О.Ю**., к.х.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, литер А, Российская Федерация

E-mail: cekhanskaya.elizaveta@pharminnotech.com

Система стандартизации лекарственных средств в Российской Федерации, к числу которых относятся и фармацевтические субстанции, нуждается в возобновлении работ по созданию и аттестации отечественных образцов, в том числе и фармакопейных. По обозначенным в Государственной фармакопее критериям проведена оценка показателей качества отечественного синтетического генистеина и установлено, что он может быть использован для разработки стандартного образца.

Ключевые слова*: стандартный образец, генистеин, показатели качества.*

Стандартные образцы, в том числе фармакопейные стандартные образцы, широко используются в оценке качества фармацевтических субстанций. В ведущих фармакопеях мира содержаться монографии, регламентирующие требования, предъявляемые к классификации, аттестации и применении стандартных образцов. [1]

На данный момент в ст. 4 п. 19.1 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019) «Об обращении лекарственных средств» есть определение стандартным образцам. [2]. Создание СО в общем случае включает в себя следующие этапы: а) разработка технического задания на СО, включающего в себя проект программы и (или) методики аттестации; б) проведение исследований и экспериментальных работ по изготовлению СО; в) установление метрологических характеристик СО в соответствии с программой

и методикой аттестации; г) разработка технической и нормативной документации на СО, оформление отчета о разработке СО; д) проверка технической документации на тип СО и метрологическая экспертиза (МЭ) документации на СО; е) утверждение СО, его регистрация [3].

Одним из приоритетных направлений развития современной медицины является поиск новых высокоэффективных лекарственных препаратов с широким спектром фармакологического действия и низкой токсичностью. Большой интерес представляет генистеин – природный изофлавон, представленный в растениях семейства *Бобовые (Fabaceae)*. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что генистеин обладает противоопухолевыми и радиозащитными свойствами, оказывает положительный эффект при профилактике и терапии ряда сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза у женщин в период менопаузы, проявляет гипохолестеролемическое и антидиабетическое действие [4].

Целью нашего исследования является: разработка стандартного образца на основе синтетического генистеина, как перспективной фармацевтической субстанции.

Экспериментальная часть

В проведенных нами ранее исследованиях, была дана сравнительная характеристика природного изофлавона генистеина, выделенного из жмыха семян *сои культурной* (*Glycine max L. Merr.*) на кафедре фармакогнозии ФГБОУ ВО СПХФУ и синтетического генистеина, предоставленного к.х.н. В.Ю. Ковтуном (НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Химки Московской обл.). В соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV издания было установлено, что природный генистеин (4’,5,7-тригидроксиизофлавон; 5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он; CAS: 446-72-0) и синтетический генистеин, после кристаллизации из метанола, представляют собой порошок светло-желтого цвета, состоящий из призматических кристаллов. Синтетический генистеин, как и его природный аналог, практически нерастворим в воде, легко растворим в ДМСО, умеренно растворим в 95% спирте, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в ацетонитриле, практически нерастворим в хлороформе.[5] Температуру плавления определяли на малогабаритном нагревательном столе *Mikro-Heiztisch «BOETIUS»* с визуальным устройством РНМК 05 по стандартной методике. Установлено, что $T_{плав.}$ = = 305-308 °С для обеих субстанций. Тонкослойно-хроматографическое исследование при детектировании в ультрафиолетовом свете (254 нм) и использовании 5% спиртового раствора $AlCl_3$ и 1% спиртового раствора $FeCl_3$ показало одинаковые по окраске пятна, которые совпадали по значению Rf (Rf = 0.40). Ультрафиолетовые спектры поглощения (спектрофотометр *UV/VIS UV-Mini-1240 Shimadzu)* природного и синтетического генистеина имеют максимумы поглощения при длине волны 261±2 нм и удельным показателем поглощения = 1369.8±55. Инфракрасный спектр природного и синтетического происхождений генистеина снимали в диске с калия бромидом в области частот от 4000 до 500 $см^{-1}$. Анализ обоих образцов методом ГХ-МС (газовый хроматограф Agilent Technologies 7890A с автоинжектором 7693 и масс-селективным детектором 5975C фирмы «Hewlett Packard») показал, что в природном образце генистеина присутствуют два пика со временами удерживания 13.71 и 13.76 мин, в синтетическом образце отмечался один пик, 13.76 мин и масс-спектром с m/z 486.2, базовый пик 207.0 и осколочные пики ионов 73.0, 228.0, 281.0, 399.1, 471.1, что с вероятностью не ниже 90% совпали со спектром, представленным в библиотеке прибора. В природном образце обнаружена родственная примесь изофлавона – дайдзеина. Дериваты генистеина получали методом силилирования.[6]

Выводы

В ходе определения показателей качества субстанции синтетического генистеина установлено, что она может быть использована для разработки на её основе стандартного образца для количественного определения данного изофлавона в биологически активных добавках и лекарственных средствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меркулов В.А., Саканян Е.И., Климов В.И., Шемерянкина Т.Б., Яшкир В.А., Бармин А.В. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. Химико-фармацевтический журнал. 2015; 49(11): 54-56.

2. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019) «Об обращении лекарственных средств». «Консультант плюс». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ [Дата обращения – 25.02.2020].

3. ГОСТ 8.315-97 Государственная система обеспечения единства измерений (ГСИ). Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения (с Изменением N 1). «Консорциум Кодекс» – Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. Доступно на: http://docs.cntd.ru/document/1200004933/ [Дата обращения – 25.02.2020].

4. Тарумов Р.А., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Ковтун В.Ю. Биологические свойства фитоэстрогена генистеина (обзор литературы). Медицина экстремальных ситуаций. 2014; 2(48): 55-68.

5. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 1. ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции»; ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

6. Стрелова О.Ю., Волкова К.В., Гребенюк А.Н., Теслов Л.С. Оценка показателей качества перспективной фармацевтической субстанции на основе синтетического генистеина. Бутлеровские сообщения. 2016; 48(12): 94-101.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A REFERENCE SPECIMEN BASED ON SYNTHETIC GENISTEIN

Tsehanskaya E.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The standardization system of medicines in the Russian Federation, which include pharmaceutical substances, needs to resume work on the creation and certification of domestic and pharmacopeia specimen. The physicochemical assessment of the quality indicators of domestic synthetic genistein as a promising pharmaceutical substance for the development of a reference specimen was carried out according to the criteria outlined in the State Pharmacopoeia.

Keywords: *reference specimen, genistein, quality indicators.*

REFERENCES

1. Merkulov V.A., Sakanjan E.I., Klimov V.I., Shemerjankina T.B., Jashkir V.A., Barmin A.V. Sovremennye podhody k razrabotke standartnyh obrazcov dlja ocenki kachestva farmacevticheskih substancij. Himiko-farmacevticheskij zhurnal. 2015; 49(11): 54-56. (in Russian).

2. Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ (red. ot 02.08.2019) "Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv". «Konsul'tant pljus». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ [Accessed 25 February, 2020]. (in Russian).

3. GOST 8.315-97 Gosudarstvennaja sistema obespechenija edinstva izmerenij (GSI). Standartnye obrazcy sostava i svojstv veshhestv i materialov. Osnovnye polozhenija (s Izmeneniem N 1). «Konsorcium Kodeks» – Jelektronnyj fond pravovoj i normativno-tehnicheskoj dokumentacii. Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200004933/ [Accessed 25 February, 2020]. (in Russian).

4. Tarumov R.A., Grebenjuk A.N., Basharin V.A., Kovtun V.Ju. Biologicheskie svojstva fitojestrogena genisteina (obzor literatury). Medicina jekstremal'nyh situacij. 2014; 2(48): 55-68. (in Russian).

Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izd. Tom 1. OFS.1.1.0006.15 «Farmacevticheskie substancii»; OFS.1.2.1.0005.15 «Rastvorimost'». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

Strelova O.J., Volkova K.V., Grebenjuk A.N., Teslov L.S. Ocenka pokazatelej kachestva perspektivnoj farmacevticheskoj substancii na osnove sinteticheskogo genisteina. Butlerovskie soobshhenija. 2016; 48(12): 94-101. (in Russian).

ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ВЫПУСКАЕМЫХ ФКУЗ СТАВРОПОЛЬСКИЙ ПРОТИВОЧУМНЫЙ ИНСТИТУТ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Чернавин Д.А., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Полякова И.Н.**, канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** denischernavin71@mail.ru

Целью работы является оптимизация системы контроля биотехнологического производства медицинских иммунобиологических препаратов, что приведёт к система обеспечения контроля и качества производства.

Ключевые слова: *чума, антиген, вакцина.*

Чума – высококонтагиозная бактериальная инфекция с множественными путями передачи и эпидемическим распространением, протекающая с лихорадочно-интоксикационным синдромом, поражением лимфоузлов, легких и кожи. Клиническому течению различных форм чумы свойственна высокая лихорадка, тяжелая интоксикация, возбуждение, мучительная жажда, рвота, регионарный лимфаденит, геморрагическая сыпь, ДВС-синдром, а также свои специфические симптомы (некротические язвы, чумные бубоны, ИТШ, кровохарканье). Диагностика чумы осуществляется лабораторными методами (бакпосев, ИФА, РНГА, ПЦР).

Известен способ получения живых культуральных вакцин против чумы плотоядных (ЧП), включающий адаптацию аттенуированных штаммов вируса к первичным культурам клеток из тканей органов плотоядных животных из семейств псовых и куньих, почечной ткани африканской зеленой мартышки и тканей куриных и перепелиных эмбрионов, выращивание в указанных культурах вакционного вируса и его стабилизацию последующей лиофилизацией в подходящей среде [1, 2].

Известен также способ получения культуральных вирусвакцин против ЧП, отличающийся тем, что в качестве клеточной системы для выращивания вируса используют линии трансформированных, неонкогенных перевиваемых клеток из почетной ткани животных: зеленой мартышки (Vero N 4647), макаки резус (LLC-MK2), собаки и сирийского хомяка (BHK-21S, BHK-21 13S) [3, 4,5].

Второй способ имеет несомненные преимущества перед первым, так как при производстве вакцины отпадает необходимость в использовании дорогостоящих, нестандартных и небезопасных первичных культур клеток. Основной недостаток второго способа состоит в невысокой иммуногенности получаемых вакцин, их прививочная доза варьирует в пределах от 1 тыс. до 1 млн ТЦД 50 (БОЕ 50). Другим недостатком способа является то, что репродукция вируса ЧП в ряде перевиваемых культур (LLC-MK2, BHK) протекает в течение 3-7 (иногда 10) сут и не сопровождается развитием специфического цитопатогенного действия (ЦПД), что с свою очередь затрудняет оценку результатов культивирования, усложняет и удорожает технологический процесс изготовления и контроля вакцины [4].

В работе по оптимизации системы контроля биотехнологического производства МИБП была разработана принципиальная модель, организационная схема, система работы с персоналом, систематизация производственной документации, что является основанием для совершенствования контроля за производством и качеством МИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1.Патенты США кл. 424-89 N 2965544, 1960; N 3080291, 1963; кл. 435-237 N 4224412, 1980.

2. Патенты ФРГ кл. 30h6 N 1138888, 1963; N 1235505, 1967. Автор. св-ва СССР кл. C 12 N 7/08 N 527072, 1977; кл. A 61 K 39/12 N 1287592, 1984.

3. Патенты США кл. 424-89 N 3836626, 1974: N 4004974, 1977; N 4351827, 1982; N 5000951, 1991.

4. Патент Англии кл. A 61 K 39/175 N 2053679, 1981.

5. Патент СРР кл. A 61 K 39/175 N 82518, 1983. Грачев В.Л. и др. //Вопр. вирусол. – 1990. – N 1

SUMMARY

OPTIMIZATION OF SYSTEM FOR CONTROL OF BIOTECHNOLOGY OF PRODUCTION OF MEDICAL IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS PRODUCED BY FKUZ STAVROPOL ANTI-NOISE INSTITUTE

Chernavin D. A., Staff 1 Course of Master 's Degree of FPTL
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
St. Petersburg, Prof. Str. 14 Popova, 197376, Russian Federation

In the work on optimization of the control system of biotechnological production of MIBP, a basic model, organizational scheme, system of work with personnel, systematization of production documentation was developed, which is the basis for improvement of control over production and quality of MIBP.

***Keywords**: plague, antigen, vaccine.*

REFERENCES

1. Patents of the USA of C. 424-89 N 2965544, 1960; N 3080291, 1963; C. 435-237 N 4224412, 1980.
2. Patents of Germany of C. 30h6 N 1138888, 1963; N 1235505, 1967. Author. sv-va of the USSR of C. C 12 N 7/08 N 527072, 1977; C. A 61 K 39/12 N 1287592, 1984.
3. Patents of the USA of C. 424-89 N 3836626, 1974: N 4004974, 1977; N 4351827, 1982; N 5000951, 1991.
4. Patent of England of C. A 61 K 39/175 N 2053679, 1981.
5. SRR patent of C. A 61 K 39/175 N 82518, 1983. Grachev V.L. et al.//Ark. Virol. – 1990. – N 1

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HEK293 И ПАРАМЕТРОВ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСФЕКЦИИ НА ПРОДУКТИВНОСТЬ НАРАБОТКИ РЕКОМБИНАНТНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ВТОРОГО СЕРОТИПА (rAAV2)

Швагина Д.В., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Прокофьев А.В.**, к.б.н., Ph.D.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: darja.shvagina@pharminnotech.com

В работе представлены основные этапы получения и очистки препаратов AAV2 и параметры, влияющие на данные процессы.

***Ключевые слова:** AAV, генная терапия, наследственные дистрофии сетчатки, HEK293.*

Генная терапия – это подход к лечению или профилактике генетического заболевания, который направлен на замену или подавление одного или нескольких отсутствующих или мутировавших генов с помощью функциональных копий генов. Она устраняет первопричину заболевания, восстанавливая нормальное функционирование пораженных клеток или органов, замедляет или обращает вспять прогрессирование заболевания.

Наследственные дистрофии сетчатки – группа гетерогенных заболеваний, каждое из которых приводит к прогрессирующей дегенерации сетчатки, значительному ухудшению или полной потери зрения. Наиболее распространенные заболевания этой группы: амавроз Лебера (частота встречаемости 1:81 000), Хороидермия (частота встречаемости 1:50 000), пигментный ретинит (частота встречаемости 1:5000), болезнь Штаргардта (частота встречаемости 1:10 000), синдром Ашера (частота встречаемости 1:20 000), оптическая нейропатия Лебера (частота встречаемости 1:31 000). Заболеваниями из данной группы страдают около 4,5 миллиона человек, в 50 % случаях слепота детей имеет генетическую природу [1].

Улучшение понимания генетических основ глазных болезней, а также преимущества строения глазного аппарата для местного введения лекарства сделали офтальмологические заболевания привлекательной целью для генной терапии [2]. Вирусные векторы на основе аденоассоциированных вирусов (AAV) по-

казали свою эффективность, безопасность и специфичность на I и II стадиях клинических исследований, став преимущественно используемой базой для создания препаратов генной терапии для лечения глазных заболеваний [3]. По данным двух независимых исследований, где сравнивали первый зарегистрированный препарат генной терапии на основе AAV второго серотипа (AAV2) Luxturna™ и стандартный метод лечения при биаллельной мутации гена RPE65, QALY (Quality-adjusted life-year – добавленные годы жизни с поправкой на качество) первого был на ~6 единиц больше QALY второго. В зависимости от предела ПГП («порог готовности платить») за 1 QALY данный вид терапии может компенсироваться государством, а в долгосрочной перспективе стоимость генной терапии окажется дешевле действующего метода лечения[4], [5], [6]. На данный момент 13 фармацевтических компаний занимаются разработкой препаратов для генной терапии глазных патологий (на I и II стадиях клинических исследований находятся 13 препаратов, 7 из которых используют AAV2, один находится на III стадии [7]) – рынок и общество готовы к новому методу лечения.

Разработка и производство препаратов на основе AAV требуют тщательного подбора условий для обеспечения наибольшего выхода вирусных частиц на стадии наработки (Upstream), поскольку применяемые для очистки методы (Downstream), такие как фильтрация или хроматография, могут привести к агрегации или потере титра AAV. Также, из-за биохимической сложности продуктов на основе AAV, необходим ряд аналитических методов, позволяющий установить чистоту и эффективность лекарственного вещества.

Существует несколько подходов для получения препаратов AAV. Самый распространенный из них – это трехплазмидная транзиентная трансфекция. Альтернативный вариантом является использование стабильной клеточной линии-продуцента, в которой трансген и гены, кодирующие регуляторные и капсидные белки AAV, интегрированы в геном клетки. Наработка вирусных векторов проводится в клетках-продуцентах, которые могут находиться в адгезионном или суспензионном состоянии. Для наработки в адгезионном формате используются современные технологии – микроносители (microcarriers), биореактор iCELLis®; для наработки в суспензионном формате используются колбы и биореактора разного устройства (wave, tank).

Получение препарата AAV состоит из нескольких этапов: наращивание клеток-продуцентов до необходимой концентрации, трансфекция клеток и внесение добавок, далее начинается этап очистки (лизис клеток и высвобождение AAV частиц, хроматографическая очистка, концентрирование и стерилизующая фильтрация). На этапах наработки и очистки проводится определение количества инкапсидированной ДНК (VG/mL) и количества собранных частиц (CP/mL).

Существующая лабораторная технология производства AAV2 на этапе наработки позволяет получить препараты с титрами в пределах $3{,}18*10^6$ – $7{,}26*10^7$ VG/mL. Однако, для эффективной очистки AAV, на этап Downstream должен передаваться препарат с титром минимум $1*10^9$ VG/mL. Приняв это значение как целевое, необходимо провести оптимизацию процесса наработки для увеличения содержания инкапсидированной ДНК в препаратах AAV2.

По результатам проведённого информационно-аналитического обзора параметров, влияющих Upstream, сделано заключение, что качественных изменений можно достичь за счет варьирования ключевых параметров процесса, таких как концентрация клеток при засеве, концентрация ДНК на объем культуральной жидкости в ходе проведения трансфекции, молярное соотношение плазмид, температурный режим, время инкубации трансфицирующей смеси, концентрация CO_2 и др.

Для освоения технологии и проведения оптимизационных экспериментов будут использоваться методики определения численности и жизнеспособности культуры клеток, разморозки и ведения культуры клеток HEK293sus, наработки rAAV в культуре клеток HEK293sus, анализа количества собранных частиц rAAV2 методом ИФА, анализа количества инкапсидированной ДНК rAAV2 методом ПЦР в реальном времени.

Выводы

Генотерапевтические препараты на основе AAV2 доказали, что ранее безнадежные офтальмологические заболевания поддаются лечению. Однако, чтобы производство этих препаратов было экономически эффективным, необходимо оптимизировать технологию их получения, установив наилучшие значения параметров, влияющих на процесс наработки вирусных векторов. Методика наработки препаратов AAV2

должна гарантировать получение биологически активного препарата с высоким профилем безопасности и стабильно высокими выходами по содержанию инкапсидированной ДНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gregory-Evans C.Y., Wang X., Gregory-Evans K. Prospects and modalities for the treatment of genetic ocular anomalies // Human Genetics. Springer Berlin Heidelberg, 2019. Vol. 138, № 8–9. P. 1019–1026.

2. Moore N.A. et al. Gene therapy for inherited retinal and optic nerve degenerations // Expert Opinion on Biological Therapy. Taylor & Francis, 2018. Vol. 18, № 1. P. 37–49.

3. Lee J.H. et al. Gene therapy for visual loss: Opportunities and concerns // Progress in Retinal and Eye Research. Elsevier Ltd, 2019. Vol. 68. P. 31–53.

4. Patel U. et al. Voretigene Neparvovec : An Emerging Gene Therapy Inherited Blindness. 2018. P. 1–11.

5. Johnson S. et al. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl vs Standard Care for RPE65 -Mediated Inherited Retinal Disease // JAMA Ophthalmology. 2019. Vol. 137, № 10. P. 1115–1123.

6. Viriato D. et al. An Economic Evaluation of Voretigene Neparvovec for the Treatment of Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophies in the UK // Advances in Therapy. Springer Healthcare, 2020.

7. Rodrigues G.A. et al. Pharmaceutical Development of AAV-Based Gene Therapy Products for the Eye // Pharmaceutical Research. Pharmaceutical Research, 2019. Vol. 36, № 2.

SUMMARY

INFLUENCE OF HEK293 CELL LINE CULTURING CONDITIONS AND TRANSFECTION PARAMETERS ON THE PRODUCTIVITY OF THE PRODUCTION OF RECOMBINANT ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTORS OF THE SECOND SEROTYPE (rAAV2)

Shvagina D.V., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The main stages of obtaining and purifying AAV2 preparations and parameters, which affect these processes, have been considered in this paper.

Keywords: *AAV, gene therapy, inherited retinal dystrophies, HEK293*.

REFERENCES

1. Gregory-Evans C.Y., Wang X., Gregory-Evans K. Prospects and modalities for the treatment of genetic ocular anomalies // Human Genetics. Springer Berlin Heidelberg, 2019. Vol. 138, № 8–9. P. 1019–1026.

2. Moore N.A. et al. Gene therapy for inherited retinal and optic nerve degenerations // Expert Opinion on Biological Therapy. Taylor & Francis, 2018. Vol. 18, № 1. P. 37–49.

3. Lee J.H. et al. Gene therapy for visual loss: Opportunities and concerns // Progress in Retinal and Eye Research. Elsevier Ltd, 2019. Vol. 68. P. 31–53.

4. Patel U. et al. Voretigene Neparvovec : An Emerging Gene Therapy Inherited Blindness. 2018. P. 1–11.

5. Johnson S. et al. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl vs Standard Care for RPE65 -Mediated Inherited Retinal Disease // JAMA Ophthalmology. 2019. Vol. 137, № 10. P. 1115–1123.

6. Viriato D. et al. An Economic Evaluation of Voretigene Neparvovec for the Treatment of Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophies in the UK // Advances in Therapy. Springer Healthcare, 2020.

7. Rodrigues G.A. et al. Pharmaceutical Development of AAV-Based Gene Therapy Products for the Eye // Pharmaceutical Research. Pharmaceutical Research, 2019. Vol. 36, № 2.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КЛЕТОК В РАЗРАБОТКЕ ТЕРАПИИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Широкова А.А., магистрант 2 года обучения
Руководители: **Гершович П.М.**, доцент, к.б.н.,
директор Департамента разработки генотерапевтических препаратов BIOCAD.
Ломунова М.А., доцент, к.б.н., руководитель Группы тканевой и клеточной инженерии
отдела перспективных клеточных технологий BIOCAD
Тютюнник А., научный сотрудник отдела перспективных клеточных технологий BIOCAD
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anna.shirokova@spcpu.ru

В данном обзоре описан подход к разработке терапии тяжёлых наследственных заболеваний кожи, основанной на генетической модификации клеток, а также продемонстрирована возможность получения инженерных многослойных конструктов кожи в лабораторных условиях.

Ключевые слова: *генная терапия, тканевая инженерия, врождённый буллезный эпидермолиз, фибробласты, кератиноциты, модифицированные графты кожи.*

Наследственные заболевания кожи, генодерматозы, часто характеризуются длительным заживлением ран, сильными волдырями кожи, рубцами, воспалением и вызваны мутациями в генах, кодирующих отдельные структурные белки, экспрессирующиеся в клетках кожных покровов [1]. Многие генодерматозы, из-за их характерных особенностей, изнурительной боли и чувствительности даже к минимальным механическим повреждениям не только значительно снижают качество жизни пациентов, но также приводят к развитию инфекций, онкологических заболеваний и как следствие, к преждевременной смерти. Одним из наиболее тяжелых разновидностей генодерматозов является группа генетически и клинически гетерогенных заболеваний – Буллёзный эпидермолиз (БЭ). Классификация основных форм БЭ основана на различной морфологии, локализации поражений кожных покровов и видах наследования мутаций, ассоциированных с заболеванием. Гетерогенность клинических фенотипов коррелирует с множеством генетических дефектов, влияющих на экспрессию структурных белков базальной мембраны, обеспечивающих дермо-эпидермальное соединение и целостность ткани. Хотя генетические дефекты, которые вызывают БЭ давно известны, эффективного метода патогенетической терапии этой группы наследственных заболеваний не существует. Текущая стратегия лечения пациентов ограничивается паллиативной медицинской помощью. Для формирования стабильного терапевтического эффекта необходимо восстановить экспрессию дефектных структурных белков с помощью доставки генотерапевтических генетических конструкций с функциональной копией гена. В тоже время генная терапия наследственных заболеваний кожи имеет ряд ограничений, связанных как с проблемами высокоспецифичной доставки терапевтического трансгена в определенный тип клеток, так и с регуляцией экспрессии трансгена в клетках, а так же возможной иммунной реакцией организма на его белковый продукт. [2]. Решение данных вопросов и совершенствование технологии остаётся актуальной проблемой биомедицинских исследований в области разработки подходов к генной терапии БЭ и других генодерматозов.

В данной работе описывается ex vivo подход к генотерапии генодерматозов, с использованием рекомбинантных вирусных векторов в качестве систем доставки трансгенов, а также метод получения многослойных биоинженерных графтов кожи в лабораторных условиях.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования были использованы культуры фибробластов кожи и кератиноцитов человека.

Для определения оптимальных условий трансдукции лентивирусным вектором rLV-eGFP был проведён эксперимент по подбору концентраций трансдуцирующего агента (протамин сульфата) и вирусных частиц. Результаты показали, что максимальный процент клеток (боле 92%) экспрессирующих зеленый флуоресцентный белок (GFP) наблюдался при концентрации 10ug/ml протамин сульфата и $8x10^4$ MOI лентивирусных векторов. При трансдукции кератиноцитов rLV-eGFP также наблюдалось высокая эффективность трансдукции (более 90%) с сохранением жизнеспособности клеток (график на рис. 1. и фотографии

флуоресцентной микроскопии: рис. 2 и рис. 3. В качестве матрикса (для формирования многослойного графта кожи) был получен гидрогель на основе компонентов плазмы крови. Для оценки жизнеспособности и способности к росту фибробластов в толще геля, а также росту и пролиферации кератиноцитов на поверхности геля был проведён эксперимент по созданию многослойного графта кожи. В структуру геля были инкапсулированы клетки, экспрессирующие GFP.

Рис. 1. Диаграмма эффективности трансдукции (концентрация препарата для фибробластов – $80*10^4$ MOI, для кератиноцитов $1*10^4$ MOI)

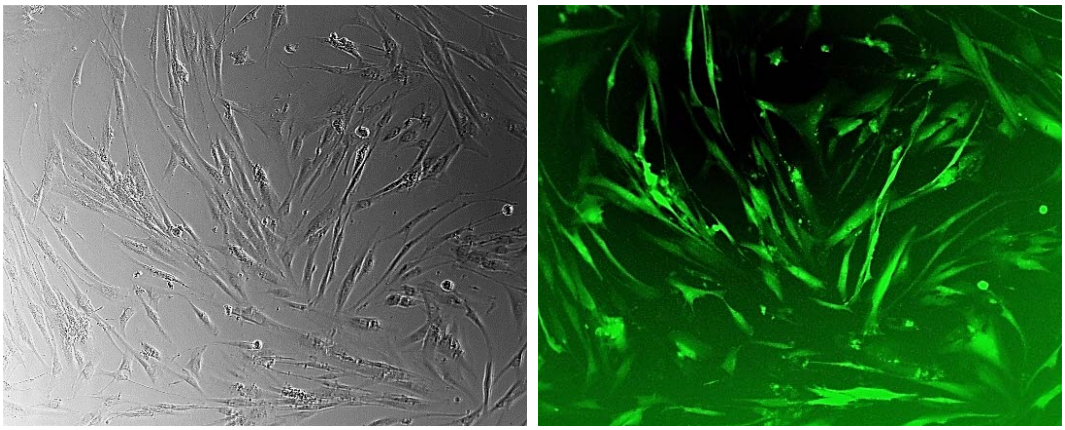


Рис. 2. Фотографии фибробластов после флуоресцентной микроскопии (GFP+) 10x

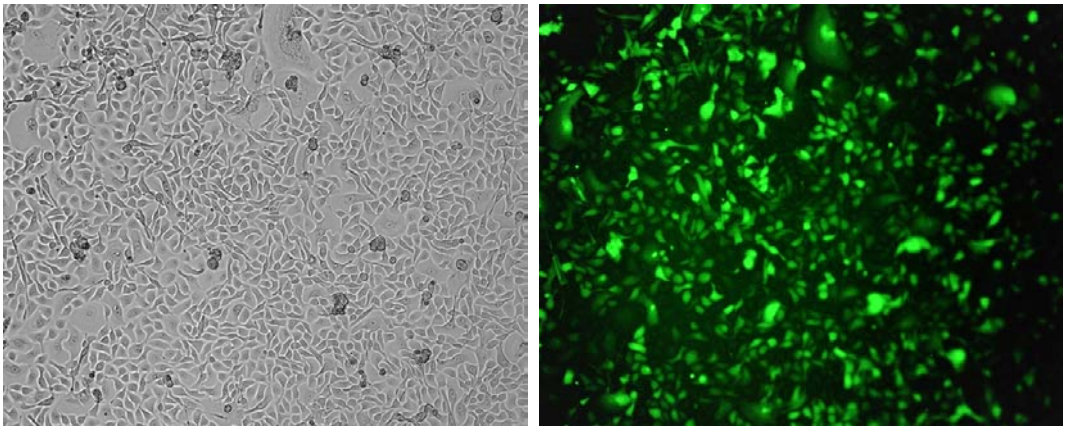


Рис. 3. Фотографии кератиноцитов после флуоресцентной микроскопии (GFP+) 10x

Выводы

Результаты экспериментов показали высокую эффективность переноса трансгена в клетки кожи с помощью лентивирусных рекомбинантных векторов. Генетически модифицированные клетки кожи (фибробласты и кератиноциты) сохраняют жизнеспособность при культивировании в составе трехмерной модели кожи. Таким образом, продемонстрирована возможность создания тканеинженерных многослойных конструктов кожи, содержащих жизнеспособные, способные к росту и делению клетки.

В ходе дальнейших экспериментов планируется изучить эффективность доставки в клетки кожи трансгенов, кодирующих структурные белки ассоциированные с генодерматозами, а также оценить биосовместимость полученных многослойных тканеинженерных конструкций in vivo.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babu N.A., Rajesh E., Krupaa J., Gnananandar G. Genodermatoses. Journal of pharmacy and bioallied sciences, 7 (1), 2015.

2. Ulrich R. Hengge., Beatrix Volc-Platzer. The Skin and Gene Therapy. New York: Springer; 2001: 97-103.

SUMMARY

GENETIC MODIFICATION OF CELLS IN THE DEVELOPMENT OF THERAPY FOR RARE SKIN DISEASES

Shirokova A. A., 2nd year graduate student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This review describes an approach for the treatment of severe hereditary skin diseases based on genetically modified skin cells and thetechnique of tissue-engineered cell enriched multilayer skin construct fabrication.

Keywords: *gene therapy, tissue engineering, congenital bullous epidermolysis, fibroblasts, keratinocytes, modified skin grafts.*

REFERENCES

1. Babu N.A., Rajesh E., Krupaa J., Gnananandar G. Genodermatoses. Journal of pharmacy and bioallied sciences, 7 (1), 2015.

2. Ulrich R. Hengge., Beatrix Volc-Platzer. The Skin and Gene Therapy. New York: Springer; 2001: 97-103.

СЕКЦИЯ 9. ПРОМЫШЛЕННАЯ ЭКОЛОГИЯ В ФАРМАЦИИ

ОРГАНИЗАЦИЯ РЕЦИКЛА РЕГЕНЕРАЦИОННЫХ РАСТВОРОВ Na-КАТИОНИТОВЫХ ФИЛЬТРОВ НА СТАДИИ ВОДОПОДГОТОВКИ

Бутомо Т.В., студ. 3 курса, Готлиб Р.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Александрова Л.Ю.**, преподаватель
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* lubov.aleksandrova@pharminnotech.com

В работе исследуется термохимический метод восстановления отработанных регенерационных растворов Na-катионитовых фильтров, позволяющий осуществлять рециклинг растворов хлорида натрия.

***Ключевые слова*:** восстановление регенерационного раствора, общая жесткость, производительность фильтрования, хлорид кальция, хлорид магния, хлорид натрия, Na-катионитовый фильтр.

В фармацевтической промышленности вода может использоваться, как сырье, компонент и растворитель в различных технологических процессах, а также как составляющая лекарственных препаратов, активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), промежуточных продуктов и реактивов. Перед применением, в зависимости от предъявляемых к ее качеству требований, вода проходит стадии водоподготовки, которые включают механическую (процеживание, фильтрование), физико-химическую (коагуляция, флокуляция) очистку, умягчение (обессоливание) и т.д. В настоящее время известно множество способов опреснения воды, но широкое применение получил ионообменный метод с применением Na-катионитовых фильтров и Na-H-катионитовой схемы. Для регенерации Na-катионитовых фильтров используют 6-10 % растворы хлорида натрия. После процесса умягчения отработанные регенерационные растворы (ОРР), содержащие хлориды кальция, магния, натрия в концентрациях в сотни раз превышающих значения ПДК, сбрасывают в природные водоемы, тем самым нанося ущерб флоре и фауне экосистемы, а также способствуя разрушению металлоконструкций мостов, трубопроводов и.т.д. Наиболее известный метод по регенерации ОРР Na-катионитовых фильтров электродиализ [1-2], который имеет ряд существенных недостатков: из-за высокого солесодержания обрабатываемой воды и соответственно неизбежно высокой плотности тока – систематические прожоги мембран и прокладок при неравномерной работе ячеек и больших утечках тока; высокое содержание в обрабатываемой воде соединений железа вызывает отравление мембран и снижение эффективности работы аппарата. Из-за перечисленных недостатков и экономической нецелесообразности не получил широкого применения.

Поэтому разработка нового способа восстановления ОРР Na-катионитовых фильтров, отвечающего современным требованиям ресурсосбережения и безотходности технологий является основной задачей данной работы.

Целями исследования являются интенсификация процессов фильтрования суспензий, полученных при обработке ОРР хлорида натрия, снижение остаточной жесткости растворов для последующего их использования в процессах регенерации Na-катионитовых фильтров.

Экспериментальная часть

Исследования заключались в умягчении модельного раствора, который содержал 300 и 180 мг-экв/л Ca^{2+} и Mg^{2+}. Соли жесткости осаждали Na_2CO_3 в количестве 115 % от стехиометрии на сумму катионов кальция и магния. Осаждение солей жесткости проводилось в присутствии 0, 6, 8,10 % NaCl. Умягчение раствора проводили в автоклаве при температурах 120, 140 ºС в течение различных промежутков времени. Определяли фильтрующие свойства суспензии с использованием стеклянного фильтра Шотта (пор. 160) при разряжении 60 кПа. Осадок после промывки ацетоном сушили при температуре 70ºС. Далее определяли массу сухого и влажного осадка, и фильтрата для последующего расчета влажности осадка и производительности фильтрования осадка. В фильтрате определяли остаточное содержание солей магния и кальция.

Результаты по осаждению солей жесткости приведены в таблице 1. Из нее видно, что наименьшая остаточная жесткость в растворе наблюдается при продолжительности нагрева 90 мин и изменяется она в пределах от 6 до 17,5 мг-экв/л в зависимости от содержания NaCl.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ОСТАТОЧНОЙ ЖЕСТКОСТИ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ ФИЛЬТРОВАНИЯ ПРИ НОРМЕ Na_2CO_3 115 % ОТ СТЕХИОМЕТРИИ НА СУММУ СОЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ 120 ^{0}С

Продолжительность нагревания, мин	Содержание в растворе NaCl, мг-экв/л	Остаточная жесткость в растворе, мг-экв/л	Производительность фильтрования, т/(м^2·ч)		Влажность осадка,%
			По осадку, $П_т \cdot 10^2$	По фильтрату, $П_ф$	
90	0	7,5	33,8	13,6	76
	1089	17,5	15,8	5,0	80
	1452	6	11,7	8,7	81
	1815	7,5	11,3	5,9	67
60	0	20	30	17,9	69
	1089	22,5	11,3	7,1	62
	1452	12,5	7,9	8,8	46
	1815	14	7,5	6,7	63

Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что при увеличении концентрации хлорида натрия в растворе от 0 до 10 %, съем по твердой резко снижается при продолжительности нагрева 60 и 90 мин. К примеру, при продолжительности нагревания 60 мин и повышении содержания хлорида натрия от 0 до 10 % производительность фильтрования по осадку уменьшается от $30 \cdot 10^{-2}$ до $7{,}5 \cdot 10^{-2}$ т/(м^2·ч) (снижение на 75 %).

С целью снижения остаточной жесткости и улучшения фильтрующих свойств последующие исследования проводили при увеличении температуры до 140 ^{0}С при прочих равных условиях. Полученные результаты по содержанию солей жесткости и фильтрующим свойствам представлены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ОСТАТОЧНОЙ ЖЕСТКОСТИ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ ФИЛЬТРОВАНИЯ ПРИ НОРМЕ Na_2CO_3 115 % ОТ СТЕХИОМЕТРИИ НА СУММУ СОЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ 140 ^{0}С

Продолжительность нагревания, мин	Содержание в растворе NaCl, мг-экв/л	Остаточная жесткость в растворе, мг-экв/л	Производительность фильтрования, т/(м^2·ч)		Влажность осадка,%
			По осадку, $П_т \cdot 10^2$	По фильтрату, $П_ф$	
90	0	2,5	29	14,1	63
	1089	5	22,5	11,5	44
	1452	4	15,6	9,2	63
	1815	7,5	14,1	7,0	61
60	0	5	27,5	11,8	61
	1089	6	17,7	8,5	69
	1452	5	15	8,5	61
	1815	9	13,4	6,6	61
30	0	19	18	7,1	66
	1089	19	7,5	3,9	52
	1452	15	7,2	3,2	52
	1815	17,5	7,1	3,5	45

Продолжительность нагревания, мин	Содержание в растворе NaCl, мг-экв/л	Остаточная жесткость в растворе, мг-экв/л	Производительность фильтрования, т/(м²·ч)		Влажность осадка,%
			По осадку, $П_т \cdot 10^2$	По фильтрату, $П_ф$	
15	0	37,5	5,7	1,9	82
	1089	50	5,4	1,4	76
	1452	47,5	4,2	1,3	81
	1815	50	4,2	1,3	60

Из анализа результатов (см. табл. 1 и 2) следует, что с увеличением температуры при одних и тех же условиях наблюдается снижение остаточной жесткости в растворе. Сравнивая значения остаточной жесткости при времени нагрева 90 мин в отсутствии NaCl, можно увидеть уменьшение жесткости при температуре нагрева 140°С на 67% (при 120 и 140°С содержание составляло 7,5 и 2,5 мг-экв/л соответственно). К примеру, при времени нагрева 60 мин в присутствии 6% NaCl наблюдается уменьшение жесткости на 73% (при 120 и 140°С содержание составляло 22,5 и 6 мг-экв/л соответственно).

Также видно, что во всех случаях при увеличении содержания NaCl производительность фильтрования по осадку резко снижается в среднем на 48 %. Например, при изменении количества NaCl в растворе от 0 до 10 % при максимальной продолжительности нагрева 90 мин съем твердой фазы снижается от $29 \cdot 10^{-2}$ до $14{,}1 \cdot 10^{-2}$ т/(м²·ч), т.е. на 58 %. Резкий спад производительности по твердой фазе наблюдается при повышении содержания NaCl в растворе от 0 до 6 %: при нагревании 60 мин – снижение на 36% (от $27{,}5 \cdot 10^{-2}$ до $17{,}7 \cdot 10^{-2}$ т/(м²·ч)), а при нагреве 30 мин – уменьшение на 58% (от $18 \cdot 10^{-2}$ до $7{,}5 \cdot 10^{-2}$ т/(м²·ч)).

Вывод

Остаточное содержание солей жесткости в ОРР при восстановлении термохимическим способом, после корректировки концентрации хлорида натрия, позволяет использовать их для регенерации Na-катионитовых фильтров.

ЛИТЕРАТУРА

1. DIN 2494971 RU C02F1/44. Die Installation für die Wasserenthärtung Umkehr-Osmose / F. Manfred; 10.10.2013.

2. Kronenberg, K.J. Vorzüge der magnetischen Wasserbehandlung / K.J. Kronenberg. − Kalifornien: ALGA, 2009. − 10 с.

SUMMARY

ORGANIZATION OF RECYCLING OF REGENERATION SOLUTIONS OF Na-CATIONIC FILTERS AT THE STAGE OF WATER TREATMENT

Bytomo T.V., 3th year student, Gotlib R.A., 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The experiments investigate a thermochemical method for restoring spent regeneration solutions of Na-cationic filters, which allows recycling of sodium chloride solutions.

Keywords: *recycling regeneration solution, water hardness, filtration efficiency, calcium chloride, magnesium chloride, sodium chloride, Na-cationic filter.*

REFERENCES

1. DIN 2494971 RU C02F1/44. Die Installation für die Wasserenthärtung Umkehr-Osmose / F. Manfred; 10.10.2013.

2. Kronenberg, K.J. Vorzüge der magnetischen Wasserbehandlung / K.J. Kronenberg. − Kalifornien: ALGA, 2009. − 10 с.

СЕКЦИЯ 10. ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ПРОБЛЕМА СМЕРТИ ЧЕЛОВЕКА В ПРАКТИКЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Баганова М.С., студ. 2 курса
Руководитель: **Воробьева С.А.**, доктор филос. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** mariya.baganova@spcpu.ru

В статье выявлены биоэтические проблемы, связанные с практикой трансплантологии тканей и органов, рассматривается отношение к смерти человека в философии и практике трансплантологии, приводятся результаты опроса студентов СПХФУ по вопросам донорства органов.

Ключевые слова: *философия, жизнь и смерть человека, трансплантология, биоэтика, добровольное согласие, донорство органов.*

Начиная с конца 20 века, в связи с активной практикой трансплантологии, одной из важнейших стала проблема смерти человека. Какое состояние человеческого организма признается моментом его смерти, есть ли возможность для прекращения поддерживающей терапии, когда можно проводить мероприятия по изъятию органов и тканей для их дальнейшей трансплантологии? Эти и подобные вопросы перешли из разряда медицинских проблем в философскую и биоэтическую область.

Различные смыслы понятия «смерть» в философии дают возможность представить этот феномен в разнообразии его интерпретаций, естественнонаучных и духовно-экзистенциальных.

Так, например, известный российский философ В.Н. Сагатовский дает определение жизни и смерти с трех позиций: в *естественнонаучном* смысле жизнь – одна из форм бытия, специфическим качеством которой является самосохранение через изменение, соответственно смерть есть небытие этого качества, прекращение такого способа существования; в *экзистенциальном* смысле жизнь есть бытие субъективного в его неповторимости и переживание этого бытия, а смерть – небытие субъекта и мира его переживаний; во *всеобщем* (онтологическом) смысле жизнь и смерть суть бытие и небытие в данном (любом) качестве любого сущего. Поскольку все изменяется и развивается, происходит смена качеств, абсолютное бессмертие невозможно, но поскольку сохраняются другие, в том числе инвариантные, качества, нет и абсолютной смерти [2: 256-257].

Современная практика донорства и трансплантации органов вынуждают нас размышлять о метафизических вопросах бессмертия души, жизни после смерти, посмертной судьбе человеческого тела, самой сущности человека, которая может быть продолжена в другом организме, собственной кончине и посмертной судьбе нашего тела [5]. Это особенно актуально в том числе и потому, что сегодня вопросы этического характера в практике донорства и трансплантации решаются очень неоднозначно. В большинстве случаев посмертное донорство представляется человеку ненужным и неприятным, он мотивирует свой отказ на передачу органов различными причинами: религиозными, правовыми, личными.

Экспериментальная часть

Для изучения данной проблемы был проведен опрос среди студентов 2 курса факультета промышленной технологии лекарств по специальности «Биотехнология».

Большинство респондентов выразило готовность пожертвовать свои органы в случае смерти – 26 опрошенных (43,3%). Не дало бы согласие на изъятие своих органов 18 человек (30%). Студентов, не имеющих собственной позиции по данному вопросу, было 16 человек (26,7%) (рис. 1).

Рис. 1. Готовность дать согласие на изъятие своих органов (n=60)

Мотивами готовности отдать свои органы в случае смерти были: спасти жизнь нуждающемуся в пересадке органов – 20 человек (76,9%); 4 человека (15,4%) заявило, что им после смерти будет уже все равно. Сформулировать причину своей готовности не смогли 2 человека (7,7%) (рис. 2).

Рис. 2. Причины согласия на изъятие своих органов (n=26)

Респонденты, не согласившиеся на изъятие своих органов, мотивировали свой отказ так: врачи могут умышленно не оказать необходимую помощь и/или способствовать летальному исходу для изъятия органов – 10 человек (55,6%); 5 человек считает, что вследствие ошибки врачей органы будут изъяты раньше смерти мозга (27,8%); 2 студента аргументировали свой отказ тем, что их органы принадлежат только им (11,1%); 1 человек мотивировал свой отказ религиозными соображениями (5,5%) (рис. 3).

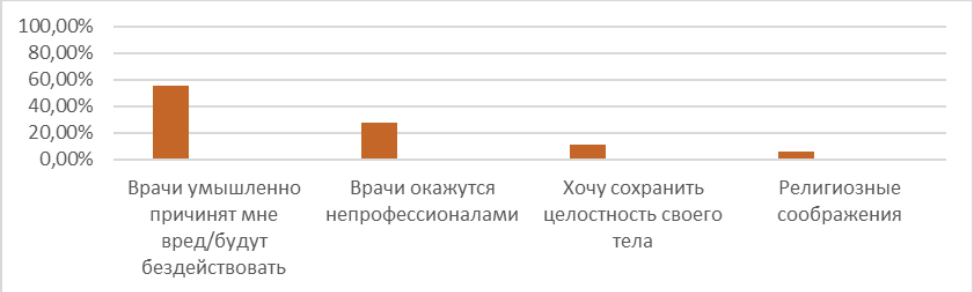


Рис. 3. Причины отказа дать согласие на изъятие своих органов (n=18)

Выводы

Проведенное исследование показывает, что дальнейшее развитие трансплантологии невозможно без философского осмысления нового отношения к смерти при использовании трансплантатов, полученных от доноров после остановки сердца. Эффективность трансплантационной помощи зависит от осведомленности людей о практике трансплантации, ее этическом допущении и от активного обсуждения мнений, возникающих вокруг проблемы посмертного донорства органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биомедицинская этика: Практикум [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://terme.ru/termin/smerti-kriterii.html [Дата обращения – 23.11.2019].

2. Сагатовский В.Н. Философия развивающейся гармонии (философские основы мировоззрения). Ч.2: Онтология. СПб: Изд-во СПбГУ, 1999: 272.

3. Шкомова Е.М. Философские проблемы современной трансплантологии. Вестник Московского университета. Сер. Философия, 2013; 6: 96-105.

4. Гагарин А.С. Экзистенциал смерти в античной философии (от досократиков до Аристотеля). Вестник Омского ГПУ. Гуманитарные исследования, 2017; 1 (14): 12-18.

5. Дробницкий О.Г. Моральная философия. М.: Гардарики, 2002: 523 с.

6. Самойлова А.С. Биоэтика в трансплантологии: моральный, правовой и религиозный аспект [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://sibac.info [Дата обращения – 23.11.2019].

SUMMARY

PROBLEM OF DEATH IN TRANSPLANTATION PRACTICE

Baganova M.S., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents bioethical issues concerning tissue and organ transplantation, explores concept of death of the human being in philosophy and practice of transplantation, reveals findings of the survey on organ donation among students of SPCPU.

Keywords: *philosophy, person's life and death, transplantology, bioethics, voluntary consent, organ donation.*

REFERENCES

1. Biomedicinskaja jetika: Praktikum. Available at: https://terme.ru/termin/smerti-kriterii.html [Accessed 23 November, 2019] (in Russian).

2. Sagatovskij V.N. Filosofija razvivajushhejsja garmonii (filosofskie osnovy mirovozzrenija). Ch.2: Ontologija. SPb: Izd-vo SPbGU, 1999: 272 (in Russian).

3. Shkomova E.M. Filosofskie problemy sovremennoj transplantologii. Vestnik Mosk. univer. Ser. Filosofija, 2013; 6: 96-105 (in Russian).

4. Gagarin A.S. Jekzistencial smerti v antichnoj filosofii (ot dosokratikov do Aristotelja). Vestnik Omskogo GPU. Gumanitarnye issledovanija, 2017; 1 (14): 12-18 (in Russian).

5. Drobnickij O.G. Moral'naja filosofija. M.: Gardariki, 2002: 523 (in Russian).

6. Samojlova A.S. Biojetika v transplantologii: moral'nyj, pravovoj i religioznyj aspekt. Available at: http://sibac.info [Accessed 23 November, 2019] (in Russian).

ЖЕЛАЕМЫЙ ОБРАЗ РУКОВОДИТЕЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ

Рудницкая Е.Б., студ. 1 курса
Руководитель: **Волгушева А.О.**, к.и.н., доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: saxon.jane.saxon@gmail.com

На основе социологического опроса, проведенного среди студентов Санкт-Петербургского Государственного Химико-фармацевтического университета выявляется образ руководителя фармацевтической компании, который студенты хотели бы видеть.

Ключевые слова: *руководитель, фармацевтическая компания, классификация ролей руководителя, профессиональные задачи, фармацевт.*

На руководителе организации лежит большая ответственность. Он должен организовывать людей, управлять ими, следить за ходом работы. Успех развития фирмы напрямую связан с эффективным управлением. Мотивация сотрудников принесет большую пользу компании, но за это несет ответственность непосредственно ее руководитель, которому необходимо умело выстраивать стратегию освоения новых

рынков и организовывать работу компании так, чтобы она была конкурентоспособной, а принимаемые решения имели долгосрочные экономические последствия.

В российской социологической энциклопедии дается следующее определение роли руководителя: «роль человека с возложенными на него функциями управления организацией. Структура роли руководителя складывается из юридических и иных социальных норм, ожиданий; последние, в свою очередь, обуславливают ответственность и обязанность руководителя перед назначенной, избравшей, либо утвердившей его инстанцией. Существует взаимозависимость роли и личности. Исполнение роли личностью проявляется в стилях руководства, однако сама структура роли может формировать определенные системные качества личности» [2].

Приведем пример классификации ролей руководителя компании американского ученого И. Акоффа: 1) лидер, под которым автор подразумевает неформального лидера, обладающего значительным авторитетом; 2) администратор, который контролирует, принимает решения и добивается их реализации; 3) планировщик, способный оптимизировать будущую деятельность организации, анализировать как деятельность самой организации, так и окружающую среду, чтобы выбрать наилучшие управленческие альтернативы; 4) предприниматель, роль которого заключается в эксперименте, в поиске новых креативных и нестандартных решений. Его задача свести все риски, присущие предпринимательству, к минимуму, но быть к ним готовым [1]. Российские исследователи Е.Н. Суетенков и Н.И. Пасько дают более развернутую классификацию [3].

Экспериментальная часть

В результате опроса студентов Санкт-Петербургского Государственного Химико-фармацевтического Университета удалось выяснить их мнение относительно роли руководителя фармацевтической компании. Студентам 1, 2, 3, 5 курсов был задан вопрос о том, есть ли в их окружении люди, занимающие руководящие должности в фармацевтических компаниях (рис. 1). В результате опроса было установлено, что больше всего знакомых руководителей у студентов 1-2 курсов. Следовательно, они осведомлены о некоторых профессиональных проблемах и задачах для данной отрасли и соответственно должности.

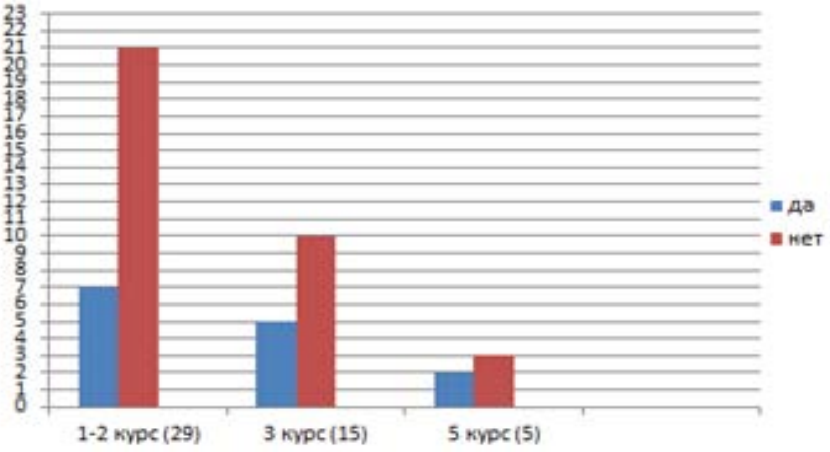


Рис. 1. Выявление наличия людей, занимающих руководящие должности в фармацевтических компаниях среди студентов СПХФУ

Студентов спросили, какими качествами должен обладать руководитель фармацевтической компании. Большинство отдало предпочтение ответственности, второе место заняла коммуникабельность, на третьем целеустремленность, затем идут предпринимательские способности, а компетентности студенты отвели последнее место (рис. 2).

Рис. 2. Выявление необходимых качеств для руководителя фармацевтической компании

Также студентам было предложено выбрать три наиболее важные профессиональные задачи, которые должен решать руководитель. Среди предложенных вариантов назывались: а) постановка и достижение целей; б) инновации и маркетинг; в) устранение проблем; г) расстановка приоритетов; д) быть примером для … е) убеждать и вдохновлять; ж) выполнение необходимых задач.

Так, первый курс назвал главными задачами, решаемыми руководителем, устранение проблем и принятие решений, постановку и достижение бизнес-целей, выполнение необходимых задач и получение результатов. Третий курс на первое место поставил выполнение необходимых задач и получение результатов; также в тройку «лидеров» вошла постановка и достижение бизнес-целей, устранение проблем и постановка приоритетов. Пятый курс назвал устранение проблем и принятие решений, выполнение необходимых задач и убеждение и вдохновение людей следовать за лидером. Таким образом, видно, что наиболее важным студенты всех опрошенных курсов считают выполнение необходимых задач и получение результатов, однако к пятому курсу будущие фармацевты уже начинают понимать, что на руководителе также лежит большая ответственность за взаимоотношения в коллективе, которые зачастую зависят от его решений и типа его руководства.

В связи с этим студенты также отвечали на вопрос, какой тип руководства они считают оптимальным. Выяснилось, что большинство отдает предпочтение демократическому типу; на втором месте стоит авторитарный тип, причем к нему склоняется большая часть третьекурсников; следующим по популярности идет харизматический тип. Очевидно, что большинство студентов хотело бы видеть своим руководителем человека, способного взаимодействовать со своим коллективом, договариваться с ним и прислушиваться к его мнению.

Наконец, студентов спросили, хотят ли они сами в будущем занимать должность руководителя фармацевтической компании. Большинство ответило «да, хотели бы» – по различным причинам: начиная от финансового вопроса и заканчивая возможностью развиваться в своей профессиональной сфере. Для нескольких человек, проголосовавших за «нет», сама должность руководителя представляется слишком ответственной. Заметно, что пятикурсники не давали четкого ответа «нет», а только «да» или «не знаю» (рис. 3).

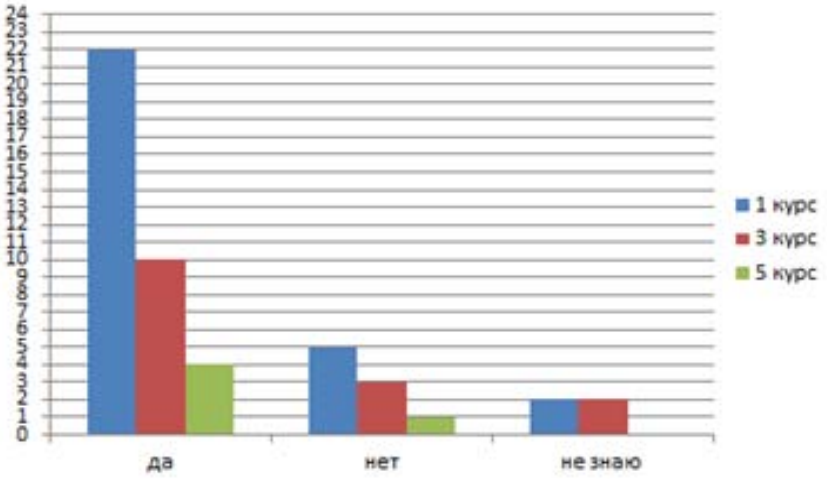


Рис. 3. Намерения студентов СПХФУ занимать в будущем должность руководителя фармацевтического предприятия

Выводы

Основываясь на полученных в ходе опроса данных, можно сделать вывод о том, каким представляется студентам Санкт-Петербургского Химико-Фармацевтического Университета желаемый руководитель фармацевтической компании. Человек, которого будущие провизоры хотели бы видеть своим будущим руководителем, должен быть ответственным, целеустремленным, коммуникабельным и компетентным, уметь не только ставить цели, определять приоритеты и выполнять различные задачи, но и взаимодействовать с подчиненными, направлять коллектив, при этом руководствуясь демократическими принципами управления. Немаловажно, что многие опрошенные сами хотели бы в будущем стать руководителями фармацевтических компаний, значит, эта должность не теряет своей престижности и привлекательности в глазах будущих выпускников университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ансофф И. Стратегическое управление. М.: Просвет-издат, 2009: 519 с.

2. Российская социологическая энциклопедия [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://sociologicheskaya.academic.ru/ [дата обращения – 28.02.2019].

3. Суетенков Е.Н., Пасько Н.И. Основы менеджмента. М.: Инфра-М, 2015: 239 с.

SUMMARY

DESIRED IMAGE OF THE HEAD OF THE PHARMACEUTICAL COMPANY

Rudnitskaya E.B., 1st year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Based on a sociological survey conducted among students of the St. Petersburg State University of Chemical and Pharmaceuticals, the image of the head of a pharmaceutical company that students would like to see is revealed.

Keywords: *manager, pharmaceutical company, manager role classification, professional tasks, pharmacist.*

REFERENCES

1. Ansoff I. Strategic Management. Moscow: Prosvet-Izdat, 2009: 519 (in Russian).

2. Russian Sociological Encyclopedia. Available at: https://sociologicheskaya.academic.ru [Accessed 28 February , 2020] (in Russian).

3. Suetenkov E.N., Pasko N.I. Fundamentals of Management. Moscow: Infra-M, 2015: 239 (in Russian).

СЕКЦИЯ 11. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ФАРМАЦИИ

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ И АНАЛИЗ ФУНКЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КАПЕЛЬ ПО РАЗМЕРУ В АППАРАТЕ С ПЕРЕМЕШИВАНИЕМ

Банайтис Р.П., студ. 3 курса
Руководитель: **Ганин П.Г.**, канд. тех. наук, доц.
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Произведено преобразование известной эмпирической функции распределения объёма дисперсной фазы по диаметру капель, получены дифференциальные и интегральные функции распределения счётного числа капель и площади поверхности капель от их диаметра. Приведена оценка зависимости коэффициента массопереноса от диаметра капель эмульсии.

Ключевые слова: *дисперсная система, жидкость-жидкость, функция распределения, преобразование, анализ.*

Ряд технологических процессов проводится в аппаратах с механическим перемешиванием систем типа жидкость–жидкость: химический и микробиологический синтез, выделение и очистка целевых продуктов и др. Характер и скорость протекания процессов определяется гидродинамическими факторами. В установившемся состоянии эмульсия является полидисперсной.

Количественную оценку распределения частиц по размерам в полидисперсных системах принято характеризовать интегральной $F_V(d)$ и дифференциальной $f_V(d)$ функциями распределения объема дисперсной фазы по размерам (диаметрам) частиц. Для систем типа жидкость – жидкость в аппарате стандартного конструктивного типа с турбинной мешалкой и разделительными перегородками интегральная функция аппроксимируется эмпирическим уравнением предложенным Sprow S.B. [1, 2]:

$$F_V(d) = \begin{cases} \exp\left(\dfrac{a}{d_m} - \dfrac{a}{d}\right), & \text{при } d \le d_m, \\ 1, & \text{при } d > d_m, \end{cases} \quad (1)$$

где $a = 0{,}613 d_m$; d_m – диаметр наибольших капель полидисперсной эмульсии.

Соответствующая дифференциальная функция распределения $f_V(d)$, полученная из функции $F_v(d)$ (1) посредством дифференцирования, имеет вид:

$$f_V(d) = \begin{cases} \dfrac{a}{d^2}\exp\left(\dfrac{a}{d_m} - \dfrac{a}{d}\right), & d \le d_m \\ 0, & d > d_m \end{cases} \quad (2)$$

Средний поверхностно-объемный диаметр капель $d_{\text{п.о}}$ при таком распределения связан с d_m соотношениями $d_m = 2{,}64 d_{\text{п.о}}$ ($d_{\text{п.о}} = 0{,}379 d_m$).

Экспериментальная часть

Найдём интегральные и дифференциальные функции распределения счетного числа ($F_N(d), f_N(d)$) и площади поверхности ($F_S(d), f_S(d)$) капель по размерам. Из уравнений (1–2) с учетом очевидных стереометрических соотношений (связывающих объем и счетное число сферических частиц) и условий нормирования функций, получим:

$$F_N(d)=\begin{cases}\dfrac{d_m{}^3}{d^3}\left(\dfrac{a^3+3a^2d+6ad^2+6d^3}{a^3+3a^2d_m+6ad_m{}^2+6d_m{}^3}\right)\exp\left(\dfrac{a}{d_m}-\dfrac{a}{d}\right), & d\le d_m,\\ 1, & d>d_m,\end{cases} \tag{3}$$

$$f_N(d)=\begin{cases}\dfrac{d_m{}^3}{d^5}\left(\dfrac{a^4}{a^3+3a^2d_m+6ad_m{}^2+6d_m{}^3}\right)\exp\left(\dfrac{a}{d_m}-\dfrac{a}{d}\right), & d\le d_m,\\ 0, & d>d_m,\end{cases}, \tag{4}$$

$$F_S(d)=\begin{cases}\left(\dfrac{d_m}{d}\right)\left(\dfrac{a+d}{a+d_m}\right)\exp\left(\dfrac{a}{d_m}-\dfrac{a}{d}\right), & d\le d_m,\\ 1, & d>d_m,\end{cases}, \tag{5}$$

$$f_S(d)=\begin{cases}\dfrac{a^2d_m}{d^3\left(a+d_m\right)}\exp\left(\dfrac{a}{d_m}-\dfrac{a}{d}\right), & d\le d_m\\ 0, & d>d_m\end{cases}. \tag{6}$$

Функции распределения удобно выразить через приведенный диаметр капель $d^* = d/d_{\text{ПО}}$ (где $d_{\text{ПО}}$ – средний объёмно-поверхностный диаметр), тогда уравнения (1–6) примут следующий приведенный вид:

$$F_V(d^*)=\begin{cases}\exp\left(0{,}613-\dfrac{1{,}62}{d^*,}\right), & d^*\le 2{,}64,\\ 1, & d^*>2{,}64,\end{cases}, \tag{7}$$

$$f_V(d^*)=\begin{cases}\dfrac{1{,}62}{d^{*2}}\exp\left(0{,}613-\dfrac{1{,}62}{d^*}\right), & d^*\le 2{,}64,\\ 0, & d^*>2{,}64,\end{cases}, \tag{8}$$

$$F_N(d^*)=\begin{cases}\dfrac{0{,}091}{d^{*3}}\left(4{,}24+7{,}87d^*+9{,}72d^{*2}+6d^{*3}\right)\exp\left(0{,}613-\dfrac{1{,}62}{d^*}\right), & d^*\le 2{,}64,\\ 1, & d^*>2{,}64,\end{cases}, \tag{9}$$

$$f_N(d^*)=\begin{cases}\left(\dfrac{0{,}62-2{,}68\times10^{-3}d^*+5{,}82\times10^{-4}d^{*2}}{d^{*5}}\right)\exp\left(0{,}613-\dfrac{1{,}62}{d^*}\right), & d^*\le 2{,}64\\ 0, & d^*>2{,}64\end{cases}, \tag{10}$$

$$F_S(d^*)=\begin{cases}\dfrac{0{,}62}{d^*}\left(1.62+d^*\right)\exp\left(0{,}613-\dfrac{1{,}62}{d^*,}\right), & d^*\le 2{,}64,\\ 1, & d^*>2{,}64,\end{cases}, \tag{11}$$

$$f_S(d^*)=\begin{cases}\dfrac{1{,}62}{d^{*3}}\exp\left(0{,}613-\dfrac{1{,}62}{d^*}\right), & d^*\le 2{,}64,\\ 0, & d^*>2{,}64,\end{cases}. \tag{12}$$

На рисунке 1 приведены дифференциальные и интегральные функции распределения капель по размерам: объемной доли дисперсной фазы $f_V(d^*)$, $F_V(d^*)$, счетного числа капель $f_N(d^*)$, $F_N(d^*)$ и площади поверхности, построенные по уравнениям (7–12) для аппарата этого типа.

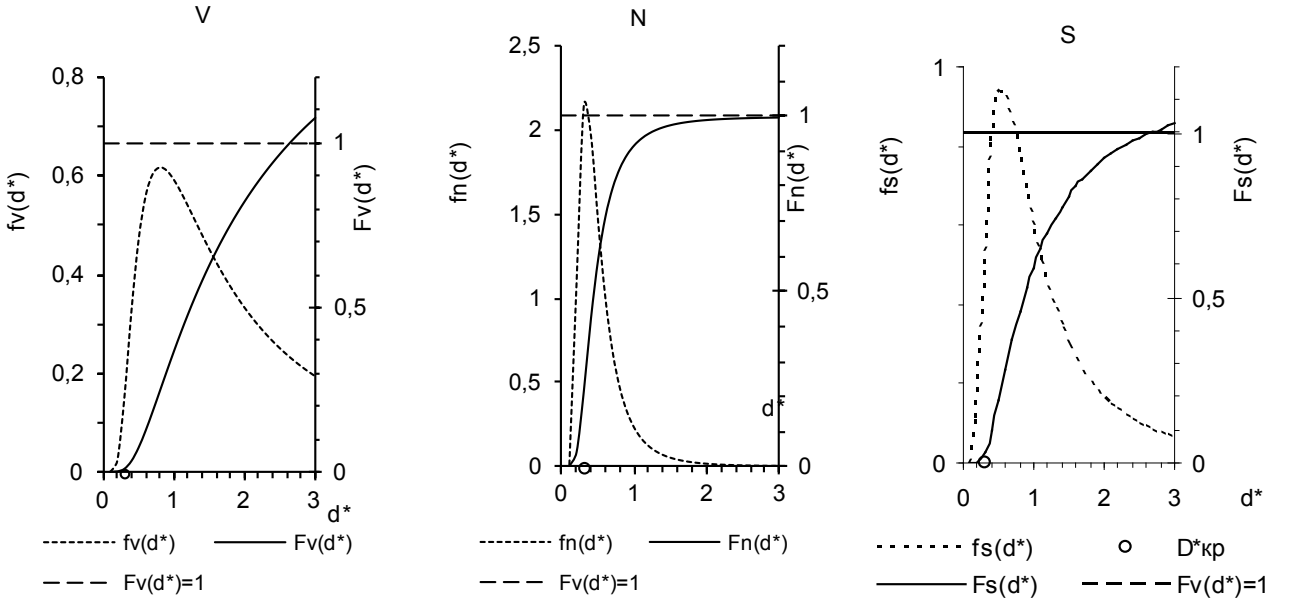


Рис. 1. Дифференциальные и интегральные функции распределения капель по приведённому диаметру d^*: объема дисперсной фазы $f_V(d^*)$, $F_V(d^*)$, счетного числа капель $f_N(d^*)$, $F_N(d^*)$ и площади поверхности $f_S(d^*)$, $F_S(d^*)$

Используя известное условие максимума функции ($f'(x) = d\,f(x)/dx = 0$ и $f''(x) = d^2\,f(x)/dx^2 < 0$) из уравнений (9, 11, 13) получим значения приведённых диаметров капель, соответствующие максимальным значениям дифференциальных функций распределения объёма $d^*_{H.B.V}$, счётного числа $d^*_{H.B.N}$ и площади поверхности $d^*_{H.B.S}$ капель: $d^*_{H.B.V} = 0.81$, $d^*_{H.B.N} = 0.32$, $d^*_{H.B.S} = 0.55$. Из условий $F_V(d^*_{0.5.V}) = 0{,}5$, $F_N(d^*_{0.5.N}) = 0{,}5$, $F_S(d^*_{0.5.S}) = 0{,}5$ и уравнений (8, 10, 12) получим значения диаметров капель, соответствующие половине объёма дисперсной фазы $d^*_{0.5.V}$, счётного числа капель $d^*_{0.5.N}$ и площади межфазной поверхности $d^*_{0.5.S}$: $d^*_{0.5.V} = 1.24$, $d^*_{0.5.N} = 0.44$, $d^*_{0.5.S} = 0.86$.

В качестве примера зависимости физико-химических процессов от размера индивидуальных капель оценим массоперенос жидких ограниченно растворимых веществ в полидисперсных системах. Скорость массопереноса вещества через межфазную поверхность в расчёте на единицу объёма среды выражается зависимостью: $Q = K_L\,a(C - C^*)$, где K_L – объёмный коэффициент массопереноса (здесь усреднённое значение); a – площадь межфазной поверхности в единице объёма; C, C^* – текущая и равновесная концентрация вещества дисперсной фазы в сплошной фазе. Величина K_L зависит от δ толщины диффузного слоя на поверхности капли и D коэффициента диффузии:

$$K_L(d) = D/\delta(d). \tag{14}$$

Левичем В.Г. показана зависимость толщины диффузного слоя от угла θ набегания потока на поверхность капли и скорости v_0 жидкости на её экваторе:

$$\delta = \sqrt{\frac{\pi}{3}\left(d\,\frac{D}{v_0}\right)\left[\frac{2+\cos\theta}{(2+\cos\theta)^2}\right]}. \tag{15}$$

Скорость v_0 можно представить в виде $v_0(\theta) = v_0 \sin\theta$, $v_0 = 0.5U\left(\eta/\eta + \eta_д\right)$, η и $\eta_д$ – вязкости жидкостей сплошной и дисперсной фаз; U – скорость падения капли.

Для капель, взвешенных в турбулентном потоке жидкости, скорость течения жидкости относительно их поверхности представляет собой скорость обтекания, которая принимается равной пульсационной скорости v'_λ жидкости линейного масштаба капли $\lambda = d$: $v_0 = v'_\lambda$. Для масштабов $\lambda_0 < \lambda < l$ (l – масштаб наибольших пульсаций; λ_0 – внутренний масштаб турбулентности), в соответствии с «законом двух третей» Колмогорова-Обухова: $\left(v'_\lambda\right)^2 \approx \left(\varepsilon_0{}^L \lambda\right)^{2/3}$, где $\varepsilon_0{}^L$ – локальное значение скорости диссипации энергии. Полагая, $\lambda = d$ получим: $v_d = \left(\varepsilon_0^L d\right)^{1/3}$, тогда из (14, 15) найдём $K_L = f(D,d) \sim D^{1/2}/d^{1/3}$. Как следует из

рисунка 1, фактически диаметр капель полидисперсной эмульсии $d^* = 0.5 \div 2{,}64$. Для этих размеров можно показать, что K_L изменяется в 1,74 раз.

Выводы

Для аппарата стандартного конструктивного типа с турбинной мешалкой и разделительными перегородками получены дифференциальные и интегральные функции распределения счётного числа и площади поверхности капель от их диаметра. Показана оценка зависимости K_L от диаметра капель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sprow S.B. Distribution of drop size produced in turbulent liquid – liquid dispersion. Chem. Eng. Sci, 1967; 22 (3): 435–439.

2. Ганин П.Г., Шмидт А.А. Оценка диаметра наименьших дочерних капель с учётом числа испытаний на дробление наибольших капель в аппарате с перемешиванием. Научно-технические ведомости СПбГПУ, серия «Физико-математические науки», 2013; 3 (177): 220–229.

SUMMARY

TRANSFORMATION AND ANALYSIS OF THE DROPLET SIZE DISTRIBUTION FUNCTION IN THE APPARATUS WITH STIRRING

Banaytis R.P, 3th year student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Transformation of the known empirical function of distribution of the dispersed phase volume on the droplet diameter was carried out, differential and integral distribution functions of a countable number of drops and the surface area of drops on their diameter were obtained. The dependence of the mass transfer coefficient on the diameter of the emulsion droplets is estimated.

Keywords: *dispersion, liquid-liquid, distribution function, conversion, analysis.*

REFERENCES

1. Sprow S.B. Distribution of drop size produced in turbulent liquid – liquid dispersion. Chem. Eng. Sci, 1967; 22 (3): 435–439.

2. Ganin P.G., Shmidt A.A. Ocenka diametra naimen'shih dochernih kapel's uchjotom chisla ispytanij na droblenie naibol'shih kapel' v apparate s peremeshivaniem. Nauchno-tehnicheskie vedomosti SPbGPU, serija «Fiziko-matematicheskie nauki», 2013; 3 (177): 220–229.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАМИНАРНОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕПЛООБМЕНА В ПРИЗМАТИЧЕСКОМ КАНАЛЕ ФОРМЫ ЭЛЛИПСА

Вахнина А.А., студ. 3 курса, Аллахвердиева Р.Э.к., студ. 3 курса
Руководитель: **Мошинский А.И.,** к. т. н., доцент
Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** vahnina.anna@pharminnotech.com

Основное внимание в работе обращено на недостатки использования в химической технологии понятия эквивалентного диаметра. Для примера использовались призматические каналы в форме эллипса для поперечного сечения. Также была рассмотрена задача теплообмена текущей в канале жидкости с окружающей средой при постоянной температуре на контуре эллипса.

Ключевые слова: *эллипс, эквивалентный диаметр, призматический канал.*

При определении расхода жидкости удобно использовать эквивалентный диаметр. В качестве анализа пригодности данного понятия можно рассмотреть течение жидкости в призматическом канале с попереч-

ным сечением в форме эллипса, поскольку для данного канала известно точное гидродинамическое решение задачи при малых значениях числа Рейнольдса.

Экспериментальная часть

Сопоставим точное решение для расхода жидкости в призматическом канале с эллиптическим поперечным сечением и приближенное решение при введении эквивалентного диаметра, заменив эллипс окружностью. При этом течение жидкости будем считать установившимся. В каноническом варианте уравнение эллипса имеет вид:

$$\frac{x^2}{a^2}+\frac{y^2}{b^2}=1,$$

где a и b – полуоси эллипса. Для конкретности будем полагать, что $a \geq b$. Форму эллипса характеризует безразмерный параметр (эксцентриситет), определяемый зависимостью:

$$\varepsilon=\sqrt{1-\frac{b^2}{a^2}}.$$

Известно [1], что площадь эллипса (поперечного сечения канала) равна:

$$S=\pi ab,$$

а его периметр определяется выражением:

$$P=4a\int_0^{\pi/2}\sqrt{1-\varepsilon^2\sin^2 t}\,dt=4aE(\varepsilon),$$

где $E(\varepsilon)$ – полный эллиптический интеграл второго рода.

В химической технологии часто используется понятие эквивалентного диаметра для сечений каналов, отличающихся от кругового:

$$d_э=\frac{4S}{P},$$

где S – площадь, ограниченная контуром области, P – смоченный периметр этой области. В работе [2 стр. 442] отмечается проблематичность (грубость) использования другой характеристики каналов сложной формы – гидравлического радиуса $r_0 = S/P$ этот параметр применялся в [2] для характеристики напряжения трения на стенках канала. В химической технологии более популярен эквивалентный диаметр, а интерес представляет, в первую очередь, расход жидкости в каналах. Поэтому далее будем оперировать эквивалентным диаметром.

Таким образом эквивалентный диаметр эллипса можно выразить соотношением:

$$d_э=\frac{4S}{P}=\frac{\pi b}{E(\varepsilon)}.$$

Известно [2, 3], что профиль скорости жидкости w в призматическом канале при ламинарном течении и постоянном значении коэффициента динамической вязкости удовлетворяет уравнению:

$$\frac{\partial^2 w}{\partial x^2}+\frac{\partial^2 w}{\partial y^2}=-R,\quad R=\frac{\Delta p}{\mu L} \tag{1}$$

где $\Delta p/L$ – перепад давления на единицу длины, μ – коэффициент динамической вязкости. Функция w (скорость жидкости вдоль оси канала) удовлетворяет граничному условию прилипания на контуре области, в рассматриваемом случае на границе эллипса.

Точное значение расхода ньютоновской жидкости через сечение канала с поперечным сечением в виде эллипса имеет форму [2]:

$$Q_т=\frac{\pi a^3b^3\Delta p}{4\mu L\left(a^2+b^2\right)}=U\frac{\pi ab}{2};\quad U=\frac{a^2b^2\Delta p}{2\mu L\left(a^2+b^2\right)},$$

где U – максимальная скорость в канале формы эллипса, а профиль скорости определяется выражением:

$$w = U\left(1 - \frac{x^2}{a^2} - \frac{y^2}{b^2}\right),$$

тогда как как расход жидкости в круговом сечении с эквивалентным диаметром таков:

$$Q_{\text{пр}} = \frac{\pi \Delta p}{8 \mu L}\left[\frac{\pi b}{2E(\varepsilon)}\right]^4.$$

Сопоставление результатов удобно представить при помощи формулы

$$q(\varepsilon) = \frac{Q_{\text{пр}}}{Q_{\text{т}}} = \frac{\pi b\left(a^2 + b^2\right)}{2^5 a^3 E(\varepsilon)^4}. \quad (2)$$

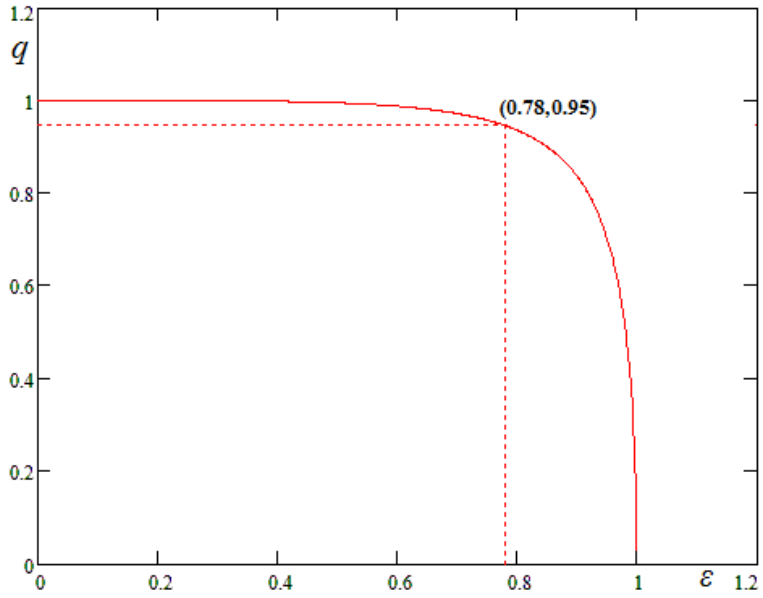


Рис. 1. График функции $q(\varepsilon)$, определяемый соотношением (2)

На рис. 1 представлен график функции $q(\varepsilon)$. Если потребовать не более 5% отклонения приближенного расхода $Q_{\text{пр}}$ от точного $Q_{\text{т}}$, то должно быть $\varepsilon \le 0.78$ (см. рис. 1). При крайнем значении $\varepsilon = 0.78$ имеем $b/a = 0.626$. Из графика видно как снижается качество описания процесса при использовании понятия эквивалентного диаметра, когда $\varepsilon > 0.78$.

Далее рассмотрим задачу теплопроводности в канале формы эллипса. Неоднородность распределения температуры по сечению канала обусловлена диссипацией энергии из-за вязкого трения. Далее будем рассматривать установившееся температурное поле в канале. Уравнение теплопроводности для несжимаемой жидкости в канале при учете диссипации энергии выводится из соответствующих зависимостей [2] и записывается так:

$$\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\mu}{\lambda}\left[\left(\frac{\partial w}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial w}{\partial y}\right)^2\right] = 0, \quad (3)$$

где λ = const – коэффициент теплопроводности, а функция = const – коэффициент динамической вязкости. Температура отсчитывается от температуры окружающей среды $T_{\text{ос.}}$ На стенке канала (контуре γ температура равна $T_{\text{ос}}$, что при нашем выборе начала отсчета соответствует нулевому значению:

$$T|_{\gamma} = 0. \quad (4)$$

Решение для функции T разыскиваем в виде:

$$T = \left(1 - \frac{x^2}{a^2} - \frac{y^2}{b^2}\right)\left(A + Bx^2 + Cy^2\right). \quad (5)$$

Первый множитель в зависимости (5) гарантирует выполнение граничного условия (4). Параметры A, B и C во втором множителе (5) определяются после подстановки соотношения (5) в уравнение (3) и приравнивания коэффициентов при одинаковых степенях переменных x и y. В результате получим:

$$A = \frac{2}{7}\omega U^2, \quad B = \frac{2\omega U^2}{35}\left(\frac{6}{a^2} - \frac{1}{b^2}\right), \quad C = \frac{2\omega U^2}{35}\left(\frac{6}{b^2} - \frac{1}{a^2}\right), \tag{7}$$

где $\omega = \mu/\lambda$. Коэффициент A выражает температуру текущей жидкости в центре эллипса ($x = y = 0$).

Выводы

Показано, что при использовании понятия «эквивалентный диаметр» точность расчёта расходной характеристики при течении жидкости в канале формы эллипса заметно снижается при достаточно большом эксцентриситете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фихтенгольц Г.М. Курс дифференциального и интегрального исчисления. Т. II. М.: Наука; 1969: 800.
2. Лойцянский Л. Г. Механика жидкости и газа. М.: Дрофа; 2003: 840.
3. Фролов В. Ф. Лекции по курсу «Процессы и аппараты химической технологии». СПб.: ХИМИЗДАТ; 2003: 608.

SUMMARY

THE EXPLORATION OF THE LAMINAR FLOW AND THE HEAT EXCHANGE IN A PRIMATIC CHANNEL IN THE SHAPE OF AN ELLIPSE

Vakhnina A.A., 3rd year student, Allahverdieva R.E.k., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In our work the main attention was paid to disadvantages of using the concept of hydraulic diameter in chemical technology. As an example we used prismatic channels in the shape of ellipse in their transverse section. We also solved the problem of the heat exchange of a liquid flowing in a channel in the condition of having a constant temperature on a contour of an ellipse.

Keywords: *ellipse, hydraulic diameter, prismatic channel.*

REFERENCES

1. Fihtengol'c G.M. Kurs differencial'nogo i integral'nogo ischislenija. T. II. M.: Nauka; 1969: 800. (in Russian).
2. Lojcjanskij L. G. Mehanika zhidkosti i gaza. M.: Drofa; 2003: 840. (in Russian).
3. Frolov V. F. Lekcii po kursu «Processy i apparaty himicheskoj tehnologii». SPb.: HIMIZDAT; 2003: 608. (in Russian).

РЕКТИФИКАЦИОННЫЕ КОЛОННЫ С РЕГУЛЯРНЫМИ НАСАДКАМИ

Воловей А.Г., магистрант 1 курса
Руководитель: **Маркова А.В,** к. т. н, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Для смеси уксусная кислота – вода, образующейся в процессе синтеза парацетамола, проведён расчет высот единицы переноса (ВЕП) по жидкой и паровой фазам для некоторых нерегулярных и регулярных насадок. У регулярных насадок меньшее значение ВЕП для насадки «Спрейпак». Сделан вывод о целесообразности использования насадок с меньшими значениями ВЕП.

Ключевые слова: *ректификация, регулярные насадки, высота единицы переноса, колонные аппараты.*

Колонны с регулярными насадками являются одним из наиболее перспективных направлений развития массообменной аппаратуры. Регулярные насадки (РН) представляют собой пакеты вертикальных пластин, расположенных параллельно оси колонны, которые изготавливаются из просечных гофрированных листов сложной конфигурации, причем толщина листов составляет доли мм (0,15-0,5 мм). На гофрах выдавливаются отогнутые выступы с отверстиями, направленными вниз, которые обеспечивают расположение соседних листов с определенным зазором по отношению друг к другу, а также непрерывное перераспределение жидкости между соседними листами для выравнивания расходов жидкости по отдельным листам [3].

Листы скрепляются в монтажные блоки методом точечной сварки. Благодаря малой толщине листов и плотной упаковке насадки суммарная поверхность массообмена оказывается весьма значительной (до 500 м^2 на 1 м^3 насадки). В то же время свободный объем современных насадок (определяется объемом вытесняемой жидкости) превышает 95% [1,3].

Преимуществом регулярных насадок в сравнении с тарельчатыми контактными устройствами являются меньшее удельное гидравлическое сопротивление и диаметр колонны. Кроме этого, высота, эквивалентная теоретической тарелке регулярной насадки, гораздо меньше в сравнении с межтарельчатым расстоянием.

Одновременно регулярным насадкам присущи и определенные недостатки: высокая стоимость, чувствительность к равномерности распределения орошения, сложность организации выводов боковых отборов из колонн.

Эффективная работа ректификационных колонн с регулярными насадками обеспечивается совокупностью трех основных конструктивных элементов: собственно пакетами насадки, распределителями жидкой фазы, перераспределителями парового потока.

Установлено, что плотное прилегание упругих пакетов к корпусу колонны обеспечивает повышение эффективности аппарата на 10…15 % по сравнению с установкой жестких пакетов с технологическим зазором 3…8 мм между корпусом колонны и насадкой [4,5]

Распределительные устройства насадочных колонн, предлагаемые различными фирмами, имеют число точек орошения от 100 до 300 на 1 м^2 сечения аппарата. Увеличение числа точек орошения до 600….800 на 1 м^2 уменьшает степень неравномерности распределения в шесть раз, повышает эффективность колонн на 10…15 % и снижает требования к точности горизонтальной установки распределительных устройств.

Для создания равномерности парового потока по высоте колонны используются структурированные перераспределители парового потока, устанавливаемые над распределителями жидкости, которые обеспечивают перемешивание парового потока, что гарантирует однородность гидродинамического взаимодействия пара и жидкости по всей высоте слоя [5].

Экспериментальная часть

Для оценки эффективности регулярных насадок нами проведено сравнение высот единицы переноса (ВЕП) по жидкой (HTU_L) и паровой (HTU_V) фазам для смеси вода – уксусная кислота. Рассматриваемая смесь образуется в результате синтеза парацетамола. Расчет проводился по формулам [2]:

$$HTU_L := \frac{1}{C_l} \cdot g^{-\frac{1}{6}} \cdot \left(\frac{\mu_{смеси}}{\rho_{смеси}}\right)^{\frac{1}{6}} \cdot \left(\frac{L_\tau}{D_{lж}}\right)^{\frac{1}{2}} \cdot \left(\frac{U_l}{a}\right)^{\frac{2}{3}} \cdot \frac{1}{A_V} \quad (1)$$

$$HTU_V := \frac{1}{C_V} \cdot \frac{L_\tau^{\frac{1}{2}}}{a^{\frac{3}{2}}} \cdot (\varepsilon - h_L)^{\frac{1}{2}} \cdot \frac{U_V}{D_V} \cdot \left(\frac{a \cdot \mu_{смеси}}{U_V \cdot \rho_{смеси}}\right)^{\frac{3}{4}} \cdot \left(\frac{D_V \cdot \rho_{смеси}}{\mu_{смеси}}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \frac{1}{A_V} \quad (2)$$

где C_L, C_V – коэффициенты; g – ускорение свободного падения, U_l – плотность орошения, м^2/м^3/с; a – удельная поверхности насадки, м^2/м^3; ε –порозность насадки, м^3/м^3; h_l – задержка жидкости, м^3/м^3; $\mu_{смеси}$ – динамическая вязкость смеси жидкостей или паров, Па·с; $\rho_{смеси}$ – плотность смеси жидкостей или паров, кг/м^3, $L_т$ – гидравлический диаметр канала насадки, м; $D_{lж}$, D_V –соответственно коэффициент моле-

кулярной диффузии легколетучего компонента в жидкости или паре, м^2/с; $\boldsymbol{U_V}$ – скорость пара, м/с; $\boldsymbol{A_V}$ – отношение поверхности раздела фаз к площади насадки.

Результаты расчетов приведены в таблице 1.

Таблица 1

ВЫСОТА ЕДИНИЦЫ ПЕРЕНОСА ПО ЖИДКОЙ И ПАРОВОЙ ФАЗАМ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ НАСАДОК

Характеристика насадки	HTU_L, м	HTU_V, м
Навалом, случайная укладка		
Седла Берля, размером 38 мм, керамика	0,13387	0,584
Седла Инталлокс, 13 мм, керамика	0,10015	0,221
Кольцо Ба-Радда, 25 мм, металл	0,13788	0,472
Геометрически упорядоченная упаковка насадок		
Кольца Палля, размером 50 мм, керамика	0,16577	0,45
Насадка «Спрейпак», 110мм, пластик	0,1586	0,409
Насадка «Montz», 300мм, металл	0,23059	1,091

Из таблицы следует, что высота единицы переноса для всех типов насадок имеют одинаковый порядок величин. Однако, значения ВЕП по жидкой фазе несколько выше для упорядоченных насадок чем для хаотичных насадок. Насадка «Montz» имеет самые большие значения ВЕП. Среди регулярных насадок насадки «Спрейпак» имеет самые маленькие значения ВЕП.

Выводы

Высота единицы переноса некоторых видов регулярные насадок имеет большие значения, чем нерегулярных. Учитывая, что ВЕП обратно пропорциональна высоте колонного аппарата, при выборе типа насадки следует отдавать предпочтение насадкам, в которых ВЕП меньше.

ЛИТЕРАТУРА

1. J.J.Gualito, F.J / Design Method for Distillation Columns Filled with Metallic, Ceramic, or Plastic Structured Packings, Ind. Eng. / Cerino, J.C. Cardenas fnd J.A.Rocha. Chem. Res., 1997, 36 (5), 1747 – 757 pp.

2. Reinhard Billet. Packed towers in processing and environmental technology. Wiley-VCH, 1995. 382 p.

3. Комиссаров Ю.А. Расчет многокомпонентной ректификации с использованием принципов компьютерного моделированиям/ Комиссаров Ю.А., Дам Куанг Шанг // Теоретические основы компьютерной технологии. – 2014. – № 3. – С. 301-308.

4. Леонтьев В.С. Разработка алгоритмов энергетической оптимизации ректификационных комплексов // XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов. Т. 2. Материалы и нанотехнологии. – Казань, 2013. – С. 246.

5. Мухитдинов Д.Ф. Моделирование колонн ректификации в условиях неопределенностей / Мухитдинов Д.Ф., Калиров Ё. Б., Ахматов А.А. // Евразийский Союз Ученых. – 2019. – №5. – С. 50-53.

SUMMARY

RECTIFICATION COLUMNS WITH REGULAR FITTINGS

Volovey A.G., 1st year undergraduate
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

To obtain a mixture of acids – water, formed during the synthesis of paracetamol, the higher units of tolerance (VEP) were calculated for liquid and vapor phases for some irregular and regular nozzles. "Spraypack". It is concluded that it is advisable to use nozzles with lower VEP values.

Keywords*: rectification, regular packing, transfer unit height, column units.*

REFERENCES

1. J.J.Gualito, F.J / Design Method for Distillation Columns Filled with Metallic, Ceramic, or Plastic Structured Packings, Ind. Eng. / Cerino, J.C. Cardenas fnd J.A.Rocha. Chem. Res., 1997, 36 (5), 1747 – 757 pp.
2. Reinhard Billet. Packed towers in processing and environmental technology. Wiley-VCH, 1995. 382 p.
3. Yu. A. Komissarov, Dam Quang Shang. Calculation of multicomponent distillation using the principles of computer simulation / 2014, Volume 48, No. 3, p. 301-308. (in Russian).
4. Leontiev V.S. Development of energy optimization algorithms for distillation complexes // XVII Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. Abstracts of reports. T. 2. Materials and nanotechnology. Kazan, September 21-26, 2013.p. 246. (in Russian).
5. Mukhitdinov D.F., Kadirov Yu.B., Akhmatov A.A., Murodov H.S. Modeling rectification columns under uncertainties // Eurasian Union of Scientists No. 5 (62), 2019, p. 50-53. (in Russian).

МОДЕЛИРОВАНИЕ И РАСЧЕТ СТАТИЧЕСКОГО СМЕСИТЕЛЯ В ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ МАЗЕЙ И КРЕМОВ

Ефремов И.В., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ivan.efremov@spcpu.ru

В статье отражены результаты расчета статического смесителя для смешения потоков глицерина и пропиленгликоля и моделирования статического смесителя в программе ANSYS Academic Student.

Ключевые слова: *моделирование, ANSYS, смешение, статический смеситель.*

Статические смесители обладают некоторыми преимуществами перед резервуарами с мешалками. Статические смесители не требуют:

- подвода электроэнергии;
- применения уплотнительных конструкций, так как герметичны;
- больших занимаемых объемов;
- дорогого обслуживания и ремонта.

В связи с этим в фармацевтической промышленности использование статических смесителей целесообразно для уменьшения затрат на их изготовление и обслуживание.

Статические смесители работают как в турбулентном, так и в ламинарном режиме. Для ламинарного смешения потоков используются насадки типа SMX. Они представляют собой решетку, состоящую из стержней прямоугольного сечения с произвольными размерами. Стержни пересекаются под углами 45° к оси трубы.

Экспериментальная часть

Для расчета был взят статический смеситель, работающий в ламинарном режиме. Смешивались потоки глицерина и пропиленгликоля.

Расчет производился через коэффициент отклонения CoV_r, который при идеальном смешивании был принят равным 0,01.

Расчет длины статического смесителя велся по формуле:

$$CoV_r = K_{iL}^{L/D}$$

где K_{IL} – коэффициент перемешивания для ламинарного режима течения, зависящий от типа насадки (для насадки типа SMX – 0,63); L – длина статического смесителя, м; D – диаметр трубы статического смесителя, м, которая была принята 0,8 м.

Потери давления необходимо учитывать для оценки затрат на создание необходимого давления смешиваемых потоков.

Потери давления определялись по формуле:

$$\Delta P_{см} = 4f \frac{L}{D} \frac{\rho \vartheta^2}{2} \cdot K_L$$

где f – коэффициент трения Фаннинга,
ρ – средняя плотность перемешиваемых потоков, кг/м^3;
ϑ – скорость смешанных потоков, м/с (принята 0,2 м/с);
K_L – коэффициент перепада давления для ламинарного режима течения (для насадки типа SMX равен 37,5).
Коэффициент трения Фаннинга определялся по формуле:

$$f = \frac{16}{Re}$$

где Re – критерий Рейнольдса.

В результате расчета получено значение длины статического миксера с насадками SMX 0,8 м, а потери давления в нем 8660 Па. Значение критерия Рейнольдса составило 63,4.

С помощью программы ANSYS Academic Student был смоделирован статический смеситель с насадками типа SMX. Оценка смешения произведена по плотности смешанных потоков на выходе статического смесителя (см. рис. 1). Плотность потока на выходе находилась в пределах от 1090 до 1167 кг/м^3.

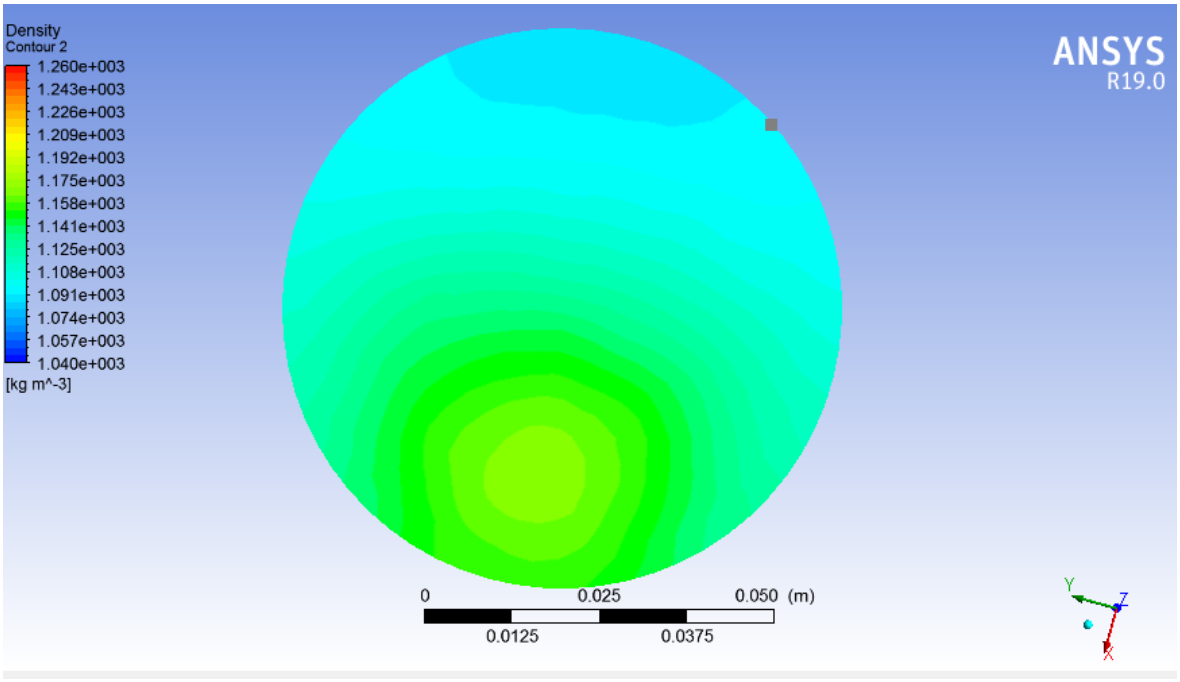


Рис. 1. Контур плотности потока на выходе из статического смесителя

Выводы

Был произведен расчет статического смесителя для смешения потоков глицерина и пропиленгликоля и выполнено моделирование статического смесителя в программе ANSYS Academic Student. Показано, что наблюдается смешение значительных объемов жидкостей. Однако, моделирование также позволило установить, что необходимо увеличение длины миксера для полного смешения компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев, К.А. Гидродинамика потока в статических смесителях насадочного типа: дис. … канд. техн. наук: 05.17.08. Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 2016. – 170 с.

2. Платонов Д.В., Минаков А.В., Дектерев А.А., Харламов Е.Б. Сравнительный анализ CFD-пакетов Sigmaflow и Ansys Fluent на примере решения ламинарных тестовых задач. Вестник Томского Государственного Университета, 2013; 1 (21): 84 – 94.

3. Лозовая С.Ю., Саблин В.С., Ткачева О.В. Экспериментальные исследования процессов гомогенизации в статическом смесителе. Вестник БГТУ им. В.Г. Шухова. 2014; 2 (4): 84-88.
4. Elabbasi N., Liu X., Brown S. Modeling of Laminar Flow Static Mixers. Comsol News. 2012; 64-65.

SUMMARY

MODELING AND CALCULATION OF A STATIC MIXER IN TECHNOLOGIES OF PREPARATION OF OILS AND CREAMS

Efremov I.V., undergraduate 2 years of study
St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy,
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popova, house 14, lit. A, Russian Federation

The article presents the results of calculating a static mixer for mixing flows of glycerol and propylene glycol and modeling a static mixer in the ANSYS Academic Student program.

Keywords: *modeling, ANSYS, mixing, static mixer.*

REFERENCES

1. Alekseev, K.A. Hydrodynamics of flow in packed-type static mixers: dis. ... cand. tech. Sciences: 05.17.08. Kazan National Research Technological University, Kazan, 2016. – 170 p.
2. Platonov D.V., Minakov A.V., Dekterev A.A., Kharlamov E.B. Comparative analysis of Sigmaflow and Ansys Fluent CFD packages using the example of solving laminar test problems. Bulletin of Tomsk State University, 2013; 1 (21): 84-94.
3. Lozova S.Yu., Sablin V.S., Tkacheva O.V. Experimental studies of homogenization processes in a static mixer. Bulletin of BSTU named after V.G. Shukhov. 2014; 2 (4): 84-88.
4. Elabbasi N., Liu X., Brown S. Modeling of Laminar Flow Static Mixers. Comsol News. 2012; 64-65.

ЭЛЕКТРОНАГРЕВ ЖИДКОСТИ В МИКРОКАНАЛАХ

Максимова Е.А., студ. 2 курса магистратуры
Руководитель**: Маркова А.В.**, канд. техн. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.maksimova666@yandex.ru

Проанализированы особенности нагрева холодного теплоносителя электрическим током в микроканальном теплообменнике, проведен анализ процесса, сделан вывод об актуальности данных устройств.

Ключевые слова: микротеплообменник, микроканальный теплообменник, ламинарный режим течения, микрореакторная технология.

В микрореакторной технологии возникают задачи нагрева жидкости до необходимой температуры [1]. Этот процесс осуществляется в специальных устройствах – микроканальных теплообменниках [2]. Одним из способов решения этой задачи является нагрев джоулевым теплом, выделяющимся при прохождении по проводнику электрического тока.

Целью работы является оценка эффективности нагрева холодного потока воды электрическим током в микроканальном теплообменнике и выявление влияние геометрических параметров и физических величин [1].

Экспериментальная часть

Объектом исследования является предложенный автором блочный микроканальный теплообменник. Теплообменник состоит из стального блока с расположенными в ряд параллельными цилиндрическими каналами для холодного теплоносителя (рис. 1). С обеих сторон стального блока располагаются кварцевые пластины. В кварцевых пластинах параллельно каналам расположены медные проволоки, по которым проходит электрический ток. Для моделирования такой геометрической структуры рассмотрим одну ячейку

(рис. 1), так как теплообменник симметричен и процесс теплообмена проходит во всех ячейках одинаково. Исследуемая ячейка состоит из четырех расчетных областей: два блока и каналы для холодного и горячего теплоносителя.

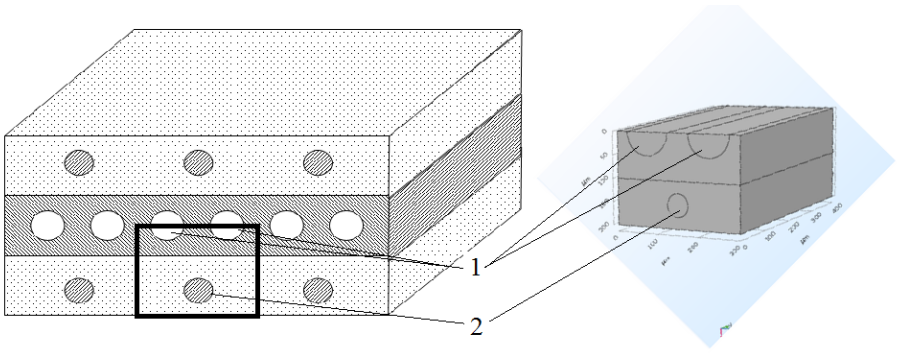


Рис. 1. Схема блочного теплообменника и расчетной ячейки:
1 – каналы теплоносителя, 2 – медная проволока

Решение поставленной задачи осуществлялось построением математической модели стационарного теплообмена и численного решения ее с помощью программы Comsol Multiphysics [3]. Для каналов решалось уравнение Фурье-Кирхгофа, для блоков – уравнение теплопроводности. Для медного проводника – уравнение теплопроводности с выделением Джоулева тепла и уравнение сохранения электрического заряда.

Граничными условиями являлись условия теплоизоляции с окружающей средой на внешних границах и условие симметрии на границе с соседними ячейками. Режим течения жидкого теплоносителя в микроканалах ламинарный, поэтому для холодного теплоносителя устанавливается Пуазейлевский профиль скорости.

В качестве модельной жидкости использовалась вода. При расчете использовались следующие значения параметров теплообменника и теплоносителей: радиус каналов 50 мкм; высота стального и кварцевого блоков по 100 мкм; ширина сегмента ячейки 300 мкм, длина 400 мкм, скорость холодного теплоносителя на оси канала 50 мм/с; начальная температура холодного теплоносителя 300 К; разность потенциалов на концах проводника 0,014 В.

Результаты расчета температурных полей представлены на рисунке 2. Из рисунка следует, что в результате выделения Джоулева тепла и высокой теплопроводности медный проводник равномерно нагрет до довольно высокой температуры (440 К). Вследствие этого нагревается кварцевая пластина, которая передает теплоту стальному блоку. В результате температура теплоносителя на выходе из ячейки оказывается также весьма высокой, близкой к температуре кипения (около 370 К).

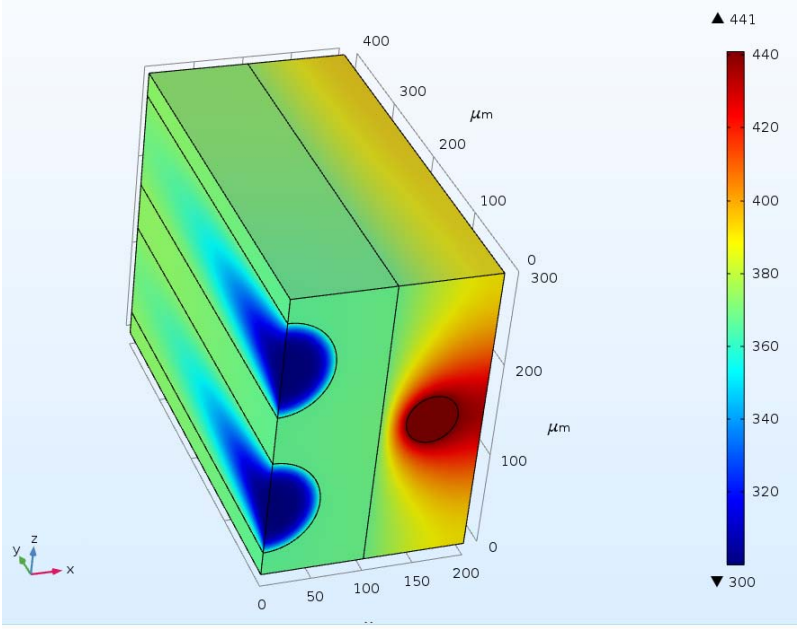


Рис. 2. Температурные поля в блочном теплообменнике

Выводы

В результате моделирования было установлено, что нагрев жидкости электрическим током в микротеплообменнике предложенной нами конструкции возможен и весьма эффективен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reschetilowski, W. Microreactors in Preparative Chemistry: Practical Aspects in Bioprocessing, Nanotechnology, Catalysis and more / W. Reschetilowski. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2013. – 351 p.

2. Anurjew, A. Metallic micro heat exchangers: properties, applications and long term stability [Электронный ресурс] / A. Anurjew, E. Hansjosten, U. Schygulla, J.J. Brandner // Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/metallic-micro-heat-exchangers-properties-applications-and-long-term-stability (дата обращения: 20.01.2020).

3. Created in COMSOL Multiphysics 5.4. Isothermal MEMS Heat Exchanger. [Электронный ресурс] URL: https://www.comsol.ru/model/nonisothermal-mems-heat-exchanger-516 (дата обращения 14.02.2018).

SUMMARY

ELECTRIC HEATING OF LIQUID IN MICROCHANNELS

Maximova E. A., undergraduate 2 years of study
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The features of heating a cold coolant with an electric current in a microchannel heat exchanger are analyzed, the process is analyzed, and the conclusion is made about the relevance of these devices.

Keywords: *micro-heat exchanger, micro-channel heat exchanger, laminar flow mode, micro-reactor technology.*

REFERENCES

1. Reschetilowski, W. Microreactors in Preparative Chemistry: Practical Aspects in Bioprocessing, Nanotechnology, Catalysis and more / W. Reschetilowski. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2013. – 351 p.

2. Anurjew, A. Metallic micro heat exchangers: properties, applications and long term stability [Electronic resource] / A. Anurjew, E. Hansjosten, U. Schygulla, J. J. Brandner / / access Mode: https://cyberleninka.ru/article/n/metallic-micro-heat-exchangers-properties-applications-and-long-term-stability (accessed 20.01.2020).

3. Created in COMSOL Multiphysics 5.4. Isothermal MEMS Heat Exchanger. [Electronic resource] URL: https://www.comsol.ru/model/nonisothermal-mems-heat-exchanger-516 (accessed 14.02.2018).

АВТОМАТИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ С ПРИВЛЕЧЕНИЕМ ПРОГРАММИРОВАНИЯ В СРЕДЕ MATHCAD

Маркова А.А., ассистент кафедры высшей математики
Руководитель: **Маркова А.В.**, канд. техн. наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: anastasia.markova@pharminnotech.com

Аннотация: разработаны программы расчета числа теоретических тарелок и графического их представления с использованием среды Mathcad.

Ключевые слова: *ректификация, число теоретических тарелок, программирование, Mathcad.*

Выбор рационального способа проведения процесса требует большого количества рутинных расчетов. Одним из средств минимизации времени вычислений является программирование. Программы, разработанные пользователями для решения конкретной задачи расчета оборудования, зачастую не уступают по качеству таким мощным программным средствам, как Aspen, Chemcad и другие.

Для выбора оптимального флегмового числа при проектировании ректификационных колонн с целью разделения реакционной смеси, образовавшейся в результате химического синтеза фармацевтической субстанции, нами были написаны программа для расчета числа теоретических тарелок в зависимости от величины флегмы и программа для графического построения рабочих линий и теоретических ступеней изменения концентраций. Последняя программа позволяет визуализировать результаты вычислений.

Исходными данными для расчета являются: концентрации питания xF, дистиллята xD, кубового остатка xW; флегмовое число R; относительный молярный расход питания F; таблица данных по равновесию разделяемой смеси.

Непрерывную равновесную зависимость в виде функции xrav(y) можно получить, воспользовавшись стандартными аппроксимационными функциями Mathcad: **cspline** или **interp**.

Для записи уравнений рабочих линий используется программа:

$$yP(x) := \begin{cases} \left(\frac{F+R}{R+1}\cdot x - \frac{F-1}{R+1}\cdot xW\right) & \text{if } x \le xF \\ \frac{R}{R+1}\cdot x + \frac{xD}{R+1} & \text{otherwise} \end{cases}$$

Рис. 1. Листинг программы для записи уравнений рабочих линий

Следующая программа записывает в матрицу St координаты вершин «ступенек» (теоретических тарелок):

$$\begin{aligned} St := \;& x_0 \leftarrow xD \\ & y_0 \leftarrow xD \\ & y_1 \leftarrow xD \\ & i \leftarrow 1 \\ & \text{while } y_i > yW \\ & \quad x_i \leftarrow xrav(y_i) \\ & \quad y_{i+1} \leftarrow yP(x_i) \\ & \quad i \leftarrow i + 1 \\ & x_i \leftarrow xrav(y_i) \\ & S \leftarrow augment(x, y) \\ & S \end{aligned}$$

Рис. 2. Листинг программы для вычисления координат вершин «ступенек»

По данным матрицы St определяется число теоретических тарелок N и определяется функция stages(t), необходимая для графического построения теоретических тарелок:

$$N := rows(St) - 1$$

$$stages(t) := \text{for } i \in 0..N-1 \quad St_{i+1,1} \text{ if } St_{i+1,0} < t < St_{i,0}$$

Рис. 3. Листинг программы для подсчёта числа теоретических тарелок и их графического построения

В качестве примера рассмотрим разделение смеси бензол – толуол при атмосферном давлении.

Исходные данные: концентрации легколетучего компонента – бензола (молярные доли) в питании xF = 54%, дистилляте xD = 95% и кубовом остатке xW = 5%; флегмовое число R = 1.58; относительный молярный расход питания F = 1.84.

Результат расчета: число теоретических тарелок N=12. Графическая иллюстрация представлена на рис. 1.

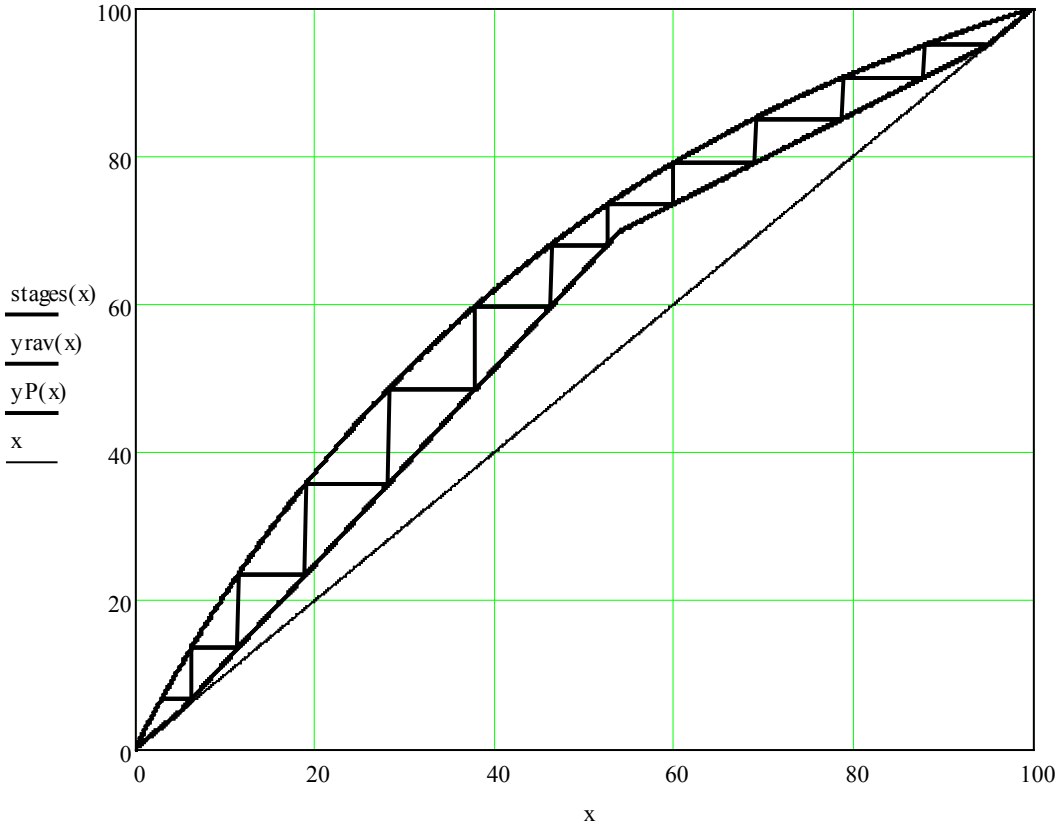


Рис. 4. Графическое построение в среде Mathcad линии равновесия, рабочих линий и теоретических тарелок

Выводы

Предложенный метод определения теоретических тарелок с помощью представленных программ в среде Mathcad является более точным и менее трудоемким, чем традиционное определение теоретических тарелок графическим построением на бумаге с помощью карандаша.

ЛИТЕРАТУРА

1. Процессы и аппараты химической технологии. Общий курс. В двух книгах. Книга 2 / Под ред. В.Г. Айнштейна: Учебник. – 8-е изд., стер. – СПб.: Лань, 2019. – 876 с.

2. Очков В. Ф. Mathcad 14 для студентов и инженеров. Русская версия. СПб: БХВ-Петербург; 2009: 494 с.

SUMMARY

AUTOMATION OF TECHNOLOGICAL CALCULATIONS USING PROGRAMMING IN MATHCAD

Markova A.A., assistant of the department of higher mathematics
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The programs have been developed for calculation of the number of theoretical plates and graphical representation of them using Mathcad.

Keywords: *rectification, number of theoretical plates, programming, Mathcad.*

REFERENCES

1. Processes and apparatuses of chemical technology. General course. In two books. Book 2 / Edited by V. G. Ainshtein: Textbook. – 8th edition, SPb: Lan', 2019. – 876 p. (in Russian).

2. Ochkov V.F. Mathcad 14 for students and engineers. Russian edition. SPb: BHV-Petersburg; 2009: 494 p. (in Russian).

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОЛОГИИ QUALITY BY DESIGN И СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА НА ЭТАПАХ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Скибенко Д.И., маг. 2 года обучения

Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

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

E-mail: darya.skibenko@spcpu.ru

Проведен литературный обзор по применению современной методологии Quality by Design и статистических методов контроля качества в рамках фармацевтической разработки.

Ключевые слова: *фармацевтическая разработка, Quality by Design, пространство разработки, стратегия контроля.*

Разработка эффективных высококачественных лекарственных препаратов является актуальной проблемой, решение которой зависит от стандартизованного методологического подхода к фармацевтической разработке. Целью фармацевтической разработки является создание качественного продукта и его производственного процесса для последовательного предоставления запланированных характеристик продукта. В настоящее время рекомендуется применять современную методологию – качество через разработку (Quality by Design), заявленную в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [1].

Экспериментальная часть

Quality by Design (QbD) – это системный подход к разработке лекарственных препаратов, который основан на постановке четко определенных целей до получения лекарственного препарата, понимании процесса его изготовления и стратегии контроля, надежных научных данных и оценке рисков, связанных с качеством. Согласно данной методологии, фармацевтическая разработка должна включать, как минимум, следующие элементы:

• определение профиля качественных характеристик лекарственного средства в том, что касается качества, безопасности и эффективности, учитывая, пути введения, лекарственной формы, биодоступности, прочности и стабильности лекарственного средства;

• выявление потенциально критических качественных признаков лекарственного препарата (физические, химические, биологические и микробиологические свойства), чтобы можно было изучать и контролировать те характеристики продукта, которые влияют на качество продукта;

• определение критических качественных характеристик фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ. Выбор типа и количества вспомогательных веществ для получения лекарственного средства желаемого качества;

• выбор параметров производственного процесса;

• определение стратегии управления [2].

Системный подход к разработке QbD также включает в себя результаты исследований с использованием плана многофакторных экспериментов, создание пространства разработки и использование методов статистического контроля процесса.

Пространство разработки – это взаимосвязь между входными данными процесса (атрибутами материала и параметрами процесса) и критическими атрибутами качества, которая описывается в области проектирования.

Эксперименты по оценке риска и разработке процессов могут помочь привести к пониманию взаимосвязи и влияния параметров процесса и атрибутов материала на критических качественных характеристики

лекарственного препарата, а также определить переменные и их диапазоны, в которых может быть достигнуто и гарантировано с высокой вероятностью качество на постоянной основе. В результате проведения и исследования многофакторных экспериментов могут быть выбраны параметры процесса и атрибуты материала для включения в область проектирования. Должно быть представлено обоснование для включения в дизайн пространство тех или иных параметров процесса и атрибутов материала, а также обоснование того, почему некоторые параметры исключены [1].

Стратегия контроля разработана для гарантии, что в ходе производственного процесса будет получен высококачествый лекарственный препарат. Стратегия контроля может включать, но не ограничиваться следующим:

• контроль атрибутов исходного материала (например, лекарственного вещества, наполнителей, первичных упаковочных материалов) на основе понимания их влияния на технологичность или качество продукта;

• спецификации продукта;

• контроль за работой установки, которая влияет на последующую обработку или качество продукта (например, влияние гранулометрического состава гранулята на растворение);

• тестирование выпуска в процессе или в режиме реального времени вместо тестирования конечного продукта;

• программа мониторинга (например, полное тестирование продукта через регулярные промежутки времени) для проверки моделей многомерного прогнозирования [1].

Для реализации стратегии контроля применяются различные статистические методы контроля качества. Среди них самыми распространенными являются:

• диаграмма Парето (Pareto Diagram);

• диаграмма Исикавы (Cause and Effect Diagram);

• контрольные карты (Control Charts);

• гистограмма (Histogram);

• диаграмма разброса (Scatter Diagram) и другие.

Данные статистические инструменты применяются в современных программных обеспечениях для статистического анализа, в таких как: JMP, Minitab, Statistica и других.

Вывод

В данной статье проведен литературный обзор по применению системного подхода к фармацевтической разработке Quality by Design и статистических методов контроля качества лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Topic Q8 (R2). Part I. Pharmaceutical Development (EMEA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development).

2. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. Pharm Res, 2008, 25: 781–91.

SUMMARY

APPLICATION OF QUALITY BY DESIGN METHODOLOGY AND STATISTICAL QUALITY CONTROL METHODS AT PHARMACEUTICAL PRODUCTS DEVELOPMENT PHASES

Skibenko D.I., 2nd year magister student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A literature review was conducted on the application of the modern Quality by Design methodology and statistical methods in the framework of pharmaceutical development.

Keywords: *pharmaceutical development, Quality by Design, design space, control strategy.*

REFERENCES

1. ICH Topic Q8 (R2). Part I. Pharmaceutical Development (EMEA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development).

2. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. Pharm Res, 2008, 25: 781–91.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕСКРИПТОРОВ В ОЦЕНКЕ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ

Тадеева З.П., магистрант 1 года обучения, Галкина Д.А., магистрант 1 года обучения, Ньямбосе Д., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Левицкая О.В.**, к.х.н., ассистент
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

***E-mail*:** tadeeva.z@yandex.ru

Осуществлен анализ информативности топологических дескрипторов для оценки подлинности готовых лекарственных форм и фармацевтических субстанций методом двумерного динамического рассеяния света (2D-DLS) на примере аскорбиновой кислоты.

***Ключевые слова**: динамическое рассеяние света, топологические дескрипторы, аскорбиновая кислота.*

В условиях бурного развития фармацевтического рынка остаётся неуклонно высоким количество фальсифицированных лекарственных средств (ЛС). Снижение эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) представляет угрозу для жизни и здоровья [1].

Первоочередная задача контроля качества – определение подлинности готовых лекарственных форм (ГЛФ) и фармацевтических субстанций (ФС). Значительная часть современных инструментальных методов анализа требует больших временных и финансовых затрат, а также включают пробоподготовку с разрушением анализируемого образца [2].

В данной работе для идентификации ГЛФ и ФС использован метод на основе математической модели свёртывания двумерной картины светорассеяния в дескриптор (2D-DLS). Данный экспресс-метод отличается доступностью экспериментального оборудования, отсутствием стадии пробоподготовки и быстрой интерпретацией полученных результатов. Метод успешно применяется для определения подлинности жидких лекарственных форм и в контроле качества природных лечебных и столовых вод без вскрытия упаковки [4].

Экспериментальная часть

Измерительный модуль включал микроскоп со встроенными светодиодами высокой спектральной плотности и камеру, подключенную к персональному компьютеру. Данные регистрировали ежесекундно в течение двух минут с шестикратным повторением (n=720). Измерения проводили в температурном интервале от 20 до 25 °С. Для математической обработки результатов использовали оригинальную компьютерную программу «Vidan» [Свид. №2005612135]. Полученные результаты анализировали при помощи трех математических дескрипторов (d_1, d_2 и d_3), которые позволяли оценить различия в природе исследуемых образцов [4].

Объекты исследования – готовые лекарственные формы (Хемофарм А.Д.) и фармацевтические субстанции (ООО «Озон», Sigma Aldrich, CSPC Pharmaceutical Group Ltd.) аскорбиновой кислоты.

Результаты и обсуждение

Полученные при анализе образцов интегральные характеристики динамического светорассеяния обрабатывали с применением топологических дескрипторов, что позволило оценить частоту и амплитуду микроколебаний поверхности образцов в рамках выбранной математической модели. В качестве основного критерия различия была исследована относительная частота встречаемости (Relative Frequency) того или иного дескриптора (d_i).

Как видно на рисунке, из полученных результатов, все три дескриптора дают возможность отличить субстанции разных производителей и таблетированную форму витамина С. На двумерной диаграмме совокупность таких характеристик, как положение максимумов, их ширина и форма могут рассматриваться как критерий подлинности при проведении анализа.

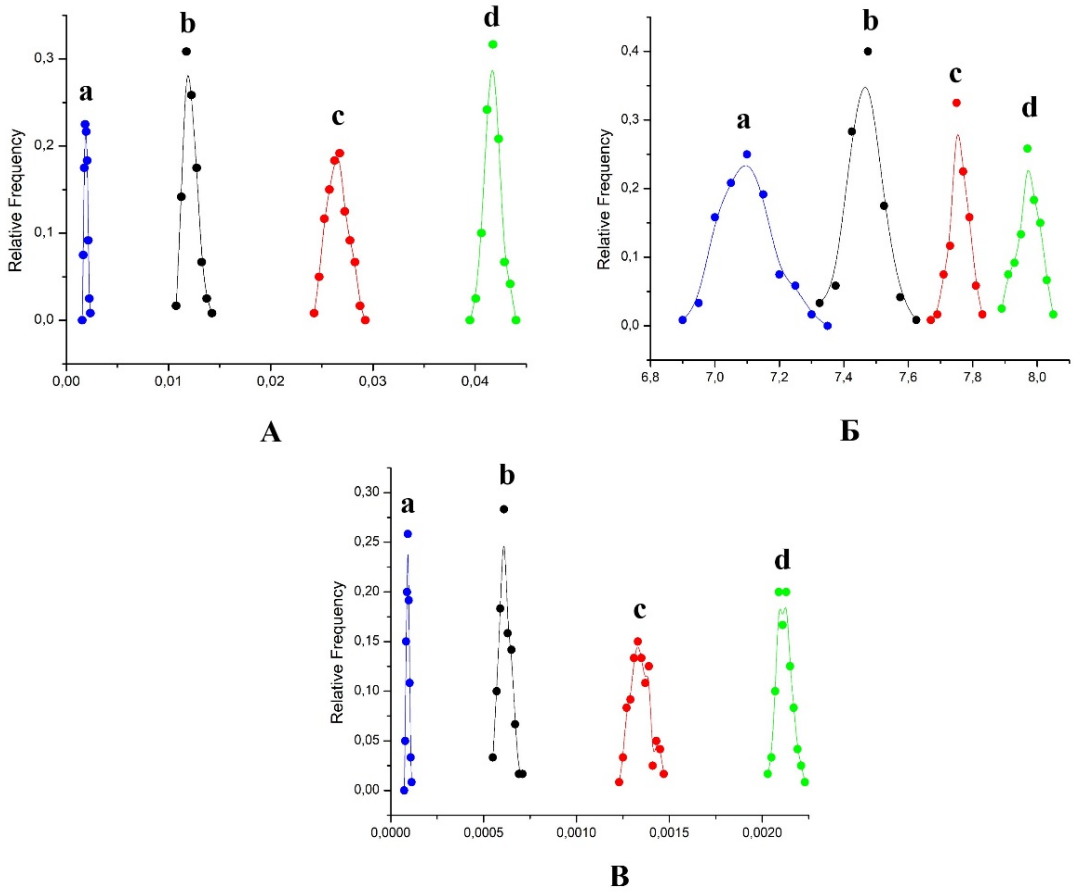


Рис. Двумерные диаграммы светорассеяния (2D-DLS) в виде зависимости относительной частоты встречаемости значений дескриптора $d_{1_}$А), $d_{2_}$Б), d_3 – В): a – таблетка витамина С (Хемофарм А.Д.); b – субстанция ООО «Озон»; c – субстанция CSPC Pharmaceutical Group Ltd; d – субстанция Sigma Aldrich

Вывод

Метод на основе математической модели свёртывания двумерной картины светорассеяния в дескриптор (2D-DLS) позволяет определять подлинность ФС разных производителей и готовой лекарственной формы по частоте встречаемости топологических дескрипторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. WHO. Доступно на: https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/se-study-sf/en/ [Дата обращения – 15.02.2020]

2. Masoom Raza Siddiqui, Zeid A.AlOthman, NafisurRahman. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. Arabian Journal of Chemistry; 2017; 10: 1411-1416. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.04.016

3. Ulyantsev A.S., Uspenskaya E.V., Pleteneva T.V., Popov P.I., Syroeshkin A.V., Samsoni-Todorov A.O., Goncharuk V.V. Rapid determination of the identity of aqueous drug solutions. Pharmaceutical chemistry journal; 2009; 43(12): 687-691.

4. Koldina A.M., Uspenskaya E.V., Borodin A.A., Pleteneva T.V., Syroeshkin A.V. Light scattering in research and quality control of deuterium depleted water for pharmaceutical application. International Journal of Applied Pharmaceutics; 2019; 11 (5).

SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF DESCRIPTORS IN ASSESSING THE AUTHENTICITY OF MEDICINES BY DYNAMIC LIGHT SCATTERING

Tadeeva Z.P., 1st year master student, Galkina D.A., 1st year master student,
Nyambose J., 1st year master student
Peoples' Friendship University of Russia
117198, Moscow, Mikluho-Maklaya St., 6, Russian Federation

The method of two-dimensional dynamic light scattering (2D-DLS) allows to determine the authenticity of the pharmaceutical substances and the finished dosage forms of different manufacturers by the frequency of occurrence of the topological descriptors.

Keywords: *dynamic light scattering, topological descriptors, ascorbic acid.*

REFERENCES

1. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. WHO. Available at: https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/se-study-sf/en/ [Accessed 15 February, 2020]

2. Masoom Raza Siddiqui, Zeid A.AlOthman, NafisurRahman. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. Arabian Journal of Chemistry; 2017; 10: 1411-1416. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.04.016

3. Ulyantsev A.S., Uspenskaya E.V., Pleteneva T.V.,Popov P.I.,Syroeshkin A.V., Samsoni-Todorov A.O., Goncharuk V.V. Rapid determination of the identity of aqueous drug solutions. Pharmaceutical chemistry journal; 2009; 43(12): 687-691.

4. Koldina A.M., Uspenskaya E.V., Borodin A.A., Pleteneva T.V., syroeshkin A.V. Light scattering in research and quality control of deuterium depleted water for pharmaceutical application. International Journal of Applied Pharmaceutics; 2019; 11 (5).

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ФЛАВОНОИДОВ КАК ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ КОРОНАВИРУСА COVID-19

Тальдаев А.Х., студ. 2 курса
Руководители: **Терехов Р.П.**, преподаватель, **Селиванова И.А.**, д-р фарм. наук, проф.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия

***E-mail*:** t-amir@bk.ru

Осуществлен молекулярный докинг 163 – представителей различных семейств флавоноидов – с протеазой коронавируса штамма Covid-19, а также противовирусных препаратов лопинавир, ритонавир. Установлена потенциальная противовирусная активность флавоноидов.

Ключевые слова: *коронавирус, Covid-19, флавоноиды, виртуальный скрининг, молекулярный докинг, протеаза КФ 3.4.22.*

В конце 2019 года в китайском городе Ухань возникла вспышка пневмонии, вызываемой коронавирусом Covid-19. Это (+)оцРНК-содержащий вирус, для жизненного цикла которого необходима протеаза, являющаяся также фактором патогенности. Перспективной группой для поиска соединений-лидеров противовирусного действия являются флавоноиды [1, 2].

Цель работы: исследовать возможность различных представителей семейства флавоноидов связываться с протеазой коронавируса штамма Covid-19 методом *in silico*.

Экспериментальная часть

В качестве мишени для поиска противовирусных препаратов была выбрана протеаза коронавируса Covid-19 из Protein Data Bank (www.rcsb.org), полученная методом РСА с разрешением 2,16 Å (PDB ID: 6LU7; дата обращения: 16.02.2020 г.) [3]. Структура также содержала закристаллизованный конку-

рентный пептидоподобный ингибитор *N*-[(5-Метилизоксазол-3-ил)-карбонил]-аланил-L-валил-*N*-1--((1*R*,2*Z*)-4-(бензилокси)-4-оксо-1-{[(3*R*)-2-оксопирролидин-3-ил]метил}бут-2-енил)-L-лейцинамид (далее по тексту: ИЛАЛИЛ). В программе AutoDockTools Version 1.5.6 (TSRI; США) проведена подготовка белка к молекулярному докингу путем удаления молекул воды и ИЛАЛИЛ, а также добавление атомов водорода и парциальных зарядов. Размер GRID-box определен 25x25x25 Å с центром в протеазном сайте исследуемого белка.

В качестве внутреннего стандарта были выбраны лопинавир и ритонавир, использующиеся в клинической практике как ингибиторы протеазы ВИЧ-1. Структуры 163 различных флавоноидов, лопинавира, ритонавира были взяты из базы ZINC (www.zinc.docking.org; дата обращения: 18.02.2020 г.). Подготовка к исследованию лигандов осуществлена добавлением атомов водорода и парциальных зарядов в ПО Raccoon | AutoDock VS version 1.0 (TSRI; США) [4]. Валидационный редокинг ИЛАЛИЛ и виртуальный скрининг всех соединений проведен в программе AutoDock Vina 1.1.2 (TSRI; США) [5]. Результаты молекулярного докинга были представлены в Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 (BIOVIA; США).

Препараты лопинавир и ритонавир имеют энергию связывания – 8,0 ккал/моль и -7,1 ккал/моль, соответственно. Это ниже порога обратимости связывания в -7,1 ккал/моль, что указывает их на потенциальное противовирусное действие. Из исследованных флавоноидов 55 предположительно не обладают антипротеазной активностью, 105 – обладают сопоставимым со стандартами аффинитетом (от -7,1 до -8,0 ккал/моль) (рис. 1). Три флавоноида обладают превосходящую стандарты ингибирующую активность: 6*S*-кокцинеон Б (-8,5 ккал/моль; рис. 2); скутеллареин (-8,1 ккал/моль); 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-6-гидрокси-4*H*-хромен-4-он (-8,1 ккал/моль). На рост энергии связывания положительно влияют: число фенольных гидроксильных групп; наличие карбонильной группы; число кольцевых фрагментов. Интересно отметить, что наблюдается разность в энергиях связывания стереоизомеров. Так, все 4 стереоизомера дигидрокверцетина (2-(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-2,3-дигидрохромен-4-он) имеют умеренную антипротеазную активность, но наилучшую аффинность показал 2*R*,3*R*-дигидрокверцетин (-7,5 ккал/моль), лежащий в основе промышленно получаемой фармацевтической субстанции.

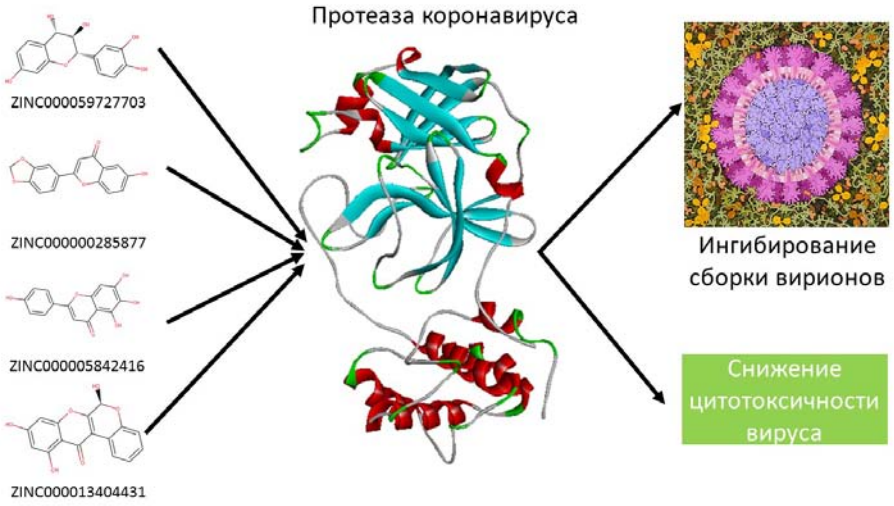


Рис. 1. Результат виртуального скрининга с протеазой короновируса Covid-19

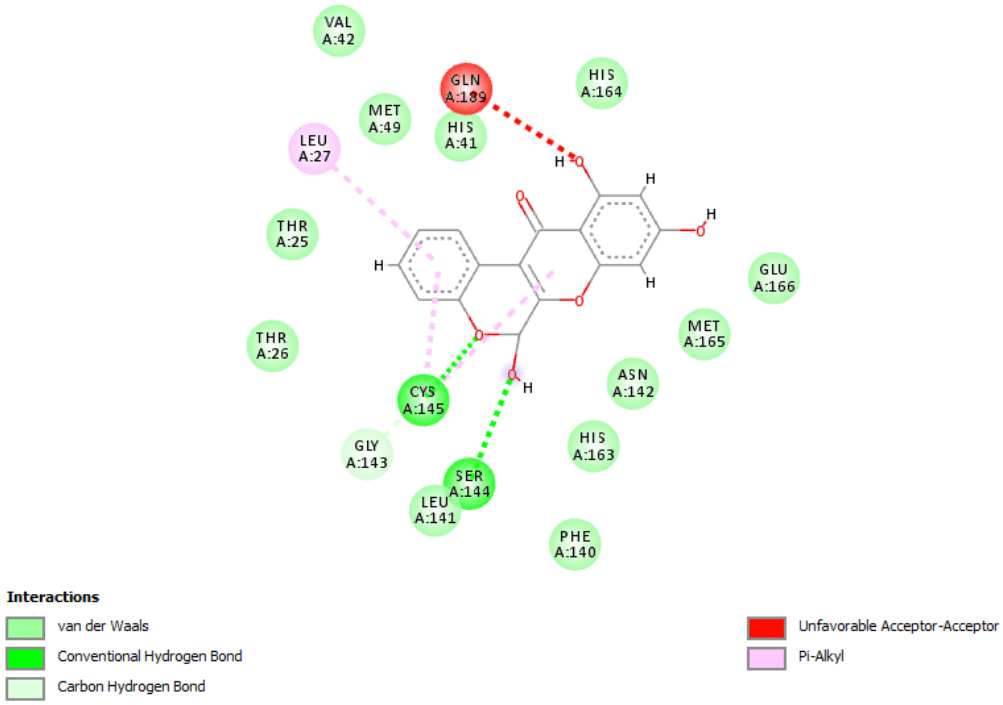


Рис. 2. Взаимодействие соединения-лидера 6*S*-кокцинеона с аминокислотными остатками в активном сайте

Выводы

В ходе виртуального скрининга установлены три соединения-лидера для дизайна новых препаратов с Covid-19 противовирусной активностью на основе флавоноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raj U., Varadwaj P.K. Flavonoids as Multi-target Inhibitors for Proteins Associated with Ebola Virus: In Silico Discovery Using Virtual Screening and Molecular Docking Studies. Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences, 2016; 8: 132–141. DOI: 10.1007/s12539-015-0125-8.

2. Терехов Р.П., Селиванова И.А. Молекулярное моделирование взаимодействия дигидрокверцетина и его метаболитов с циклооксигеназой-2. Бюллетень сибирской медицины, 2019; 18(3): 101–106. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-101-106.

3. www.rcsb.org/structure/6LU7 (Date of reference: 16.02.2020)

4. Forli S., Huey R., Pique M.E., Sanner M.F., Goodsell D.S., Olson A.J. Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. Nature Protocols, 2016; 11: 905–919. DOI: 10.1038/nprot.2016.051.

5. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. Journal of computational chemistry, 2010; 31: 455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334.

SUMMARY

VIRTUAL SCREENING OF FLAVONOIDS AS INHIBITORS OF THE COVID-19 CORONAVIRUS PROTEASE

Taldaev A.Kh., 2nd year student
Sechenov First Moscow State Medical University;
8-2, Moscow, Trubetskaya st., 119991, Russian Federation

Molecular docking of the Covid-19 coronavirus protease was performed with 163 flavonoids of various groups, antiviral drugs lopinavir, and ritonavir. Potential antiviral activity of flavonoids was established.

Keywords: *coronavirus, Covid-19, flavonoids, virtual screening, molecular docking, protease EC 3.4.22.*

REFERENCES

1. Raj U., Varadwaj P.K. Flavonoids as Multi-target Inhibitors for Proteins Associated with Ebola Virus: In Silico Discovery Using Virtual Screening and Molecular Docking Studies. Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences, 2016; 8: 132–141. DOI: 10.1007/s12539-015-0125-8.

2. Terekhov R.P., Selivanova I.A. Molecular modeling of the interaction of the dihydroquercetin and its metabolites with cyclooxygenase-2. Bulletin of Siberian Medicine, 2019; 18(3): 101–106. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-101-106 (in Russian).

3. www.rcsb.org/structure/6LU7 (Date of reference: 16.02.2020)

4. Forli S., Huey R., Pique M.E., Sanner M.F., Goodsell D.S., Olson A.J. Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. Nature Protocols, 2016; 11: 905–919. DOI: 10.1038/nprot.2016.051.

5. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. Journal of computational chemistry, 2010; 31: 455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЖИДКОСТИ В АППАРАТЕ С МЕШАЛКОЙ

Ткач А.В., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доц.

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

***E-mail*:** anna.tkach@spcpu.ru

Проведено моделирование динамики жидкости в аппарате с мешалкой для стационарного процесса с помощью программного комплекса ANSYS. Изучена характеристика потока, создаваемого мешалкой.

Ключевые слова: *мешалки, аппарат с мешалкой, перемешивание, вычислительная гидродинамика.*

Проектирование и эксплуатация систем смешения с использованием аппаратов с мешалкой является сложной задачей из-за необходимости получения точной информации о турбулентности, вызванной мешалкой [1]. В последние годы для решения данной проблемы все чаще начали использовать возможности моделей вычислительной гидродинамики (CFD). CFD – это совокупность знаний и методов для решения математических моделей гидродинамики на цифровых компьютерах [2].

Принимая во внимание центральную роль аппаратов с перемешиванием в фармацевтической промышленности, существует огромный потенциал применения данных программ для улучшения конструкции сосудов с мешалкой. Модели CFD могут внести ценный вклад в разработку новых реакторных технологий, позволяя заранее прогнозировать динамику жидкости для любой конфигурации мешалки, просто зная геометрию реактора и рабочие параметры. Моделирование позволяет провести подробный анализ на более ранней стадии цикла проектирования, с меньшими затратами, с меньшим риском и за меньшее время, чем экспериментальные испытания [1].

Экспериментальная часть

Построена геометрия цилиндрического аппарата с плоским днищем с диаметром 0,6 м и высотой 0,8 м, диаметр мешалки 0,3 м, ширина лопасти 0,04 м, толщина лопасти 0,002 м, угол наклона лопасти 20^{o}, диаметр вала 0,015 м. В качестве рабочей жидкости была выбрана вода, с вязкостью $1004 \cdot 10^{-6}$ Па·с и плотностью 998 кг/м^3.

Для расчета модели-CFD была наложена сетка, построенная универсальным методом послойной укладки тетраэдрических элементов в объем, заданы граничные условия, выбрана модель турбулентности k-ε, для моделирования вращения мешалки использован метод множественной системы отсчета (MRF), задана скорость вращения мешалки 300 об/мин.

В результате численного моделирования получены векторы скорости (рис. 1) и линии тока (рис. 2), которые представлены в постобработке CFD. Данные рисунки подтверждают создание осевого потока в реакторе.

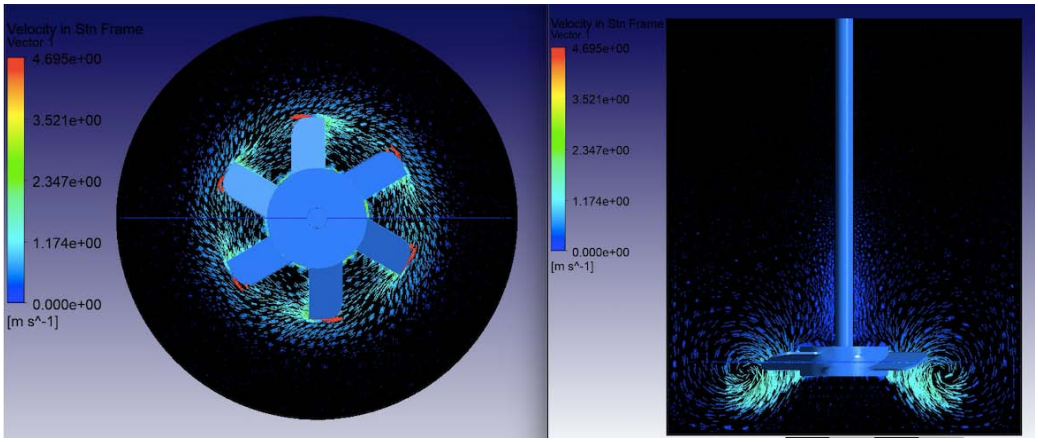


Рис. 1. Векторы скорости в аппарате с мешалкой

Течение жидкости в аппарате, обусловленное действием мешалки, изображается линиями тока. Линия тока является воображаемой линией, которая показывает путь элементарной частицы при ее движении [3].

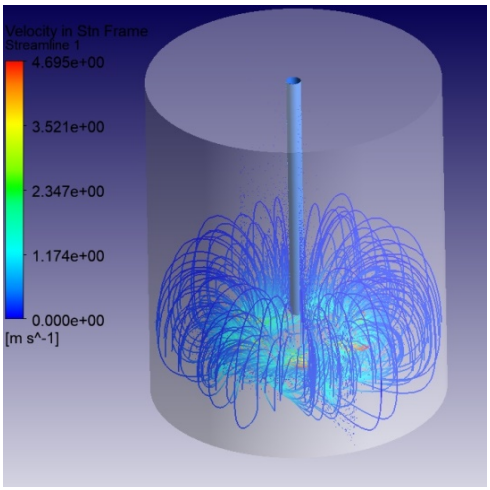


Рис. 2. Линии тока в аппарате с мешалкой

Вывод

Таким образом, в ходе проделанной работы была создана численная модель динамики жидкости в аппарате с мешалкой и получены графические результаты по скорости потока в пространстве модели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ian Torotwa, Changying Ji . A Study of the Mixing Performance of Different Impeller Designs in Stirred Vessels Using Computational Fluid Dynamics. MDPI journal. 2018; 2 (10): 1 – 16.

2. Федорова Н.Н., Вальгер С.А., Данилов М.Н., Захарова Ю.В. Основы работы в ANSYS 17. Москва: ДМК Издательство, 2017: 209.

3. Дмитричева Р.Р., Бронская В.В., Мануйко Г.В. и др. Расчет полей скоростей и давления в аппарате с лопастной мешалкой. Вестник технологического университета. 2016; 19 (21): 124 – 126.

SUMMARY

MODELING THE DINAMICS OF LIQUID IN A STIRRED VESSEL WITH AN IMPELLER

Tkach A.V., 2nd year master
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The fluid dynamics was simulated in a vessel with an impeller for a stationary process using the ANSYS software package. The flow characteristics generated by the impeller were studied.

Keywords: *impellers, vessel with mixer, mixing, computational fluid dynamics.*

REFERENCES

1. Ian Torotwa, Changying Ji . A Study of the Mixing Performance of Different Impeller Designs in Stirred Vessels Using Computational Fluid Dynamics. MDPI journal. 2018; 2 (10): 1 – 16.

2. Fedorova NN, Valger S.A., Danilov M.N., Zakharova Yu.V. The basics of working in ANSYS 17. Moscow: DMK Publishing House, 2017: 209. (in Russian)

3. Dmitricheva R.R., Bronskaya V.V., Manuyko G.V. et al. Calculation of velocity and pressure fields in an apparatus with a paddle mixer. Bulletin of the University of Technology. 2016; 19 (21): 124 – 126. (in Russian).

СЕКЦИЯ 12. ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ РАБОТЫ УЧАЩИХСЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ТЕХНИКУМА

ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ОБРАЗЦОВ ЧАЯ С ЧАБРЕЦОМ, РЕАЛИЗУЕМЫХ ЧЕРЕЗ ТОРГОВЫЕ СЕТИ

Дюкарева А.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Кондратова Ю.А.**, канд. фарм. наук, зав. фарм. отделением,
Роднищева Е.В., преподаватель лекарствоведения
Курский государственный медицинский университет,
Медико-фармацевтический колледж,
305029, Курск, ул. Карла Маркса, д.69, Российская Федерация

E-mail: dukarevaana@gmail.com

В статье представлены результаты по определению качества разных образцов чая с чабрецом по содержанию суммы дубильных веществ и по показателям подлинности лекарственного растительного сырья, входящего в состав чая. Определено, что в водных извлечениях, полученных по способу приготовления в домашних условиях, содержание суммы дубильных веществ меньше приблизительно в два раза.

Ключевые слова: *чай с чабрецом, дубильные вещества, подлинность лекарственного растительного сырья.*

На протяжении нескольких тысячелетий человечество наслаждается чаем, который является одним из самых распространенных продуктов в рационе питания каждого человека. На сегодняшний день через продовольственные торговые сети реализуется большое количество торговых марок чая от разных поставщиков. Ассортимент чая разнообразен от черного, зеленого без добавок и ароматизаторов до различных чайных «букетов», где к черному или зеленому чаю добавляют лекарственные, пищевые растения. И тогда такие виды продукции стоит уже рассматривать, как чаи, обладающие определенной фармакологической активностью. Так к тонизирующему эффекту чистого черного чая, может добавиться отхаркивающий, противовоспалительный, антибактериальный эффект, если в состав черного чая внести чабрец ползучий. Полученный такой чайный напиток эффективно применять в период обострения простудных заболеваний. Если мы хотим чай богатый витамины, то наш выбор останавливается на чае, куда входит шиповник, малина, земляника, смородина, от бессонницы – чай с мелиссой и т.д. Приобретая такие чаи в торговых сетях, мы не всегда задумываемся о их качестве, подлинности и доброкачественности лекарственных растений, входящих в состав чая, не смотря на то, что это уже не просто чайный напиток, а своего рода лекарственная форма. В связи свыше изложенным, целью нашей работы является изучение качества чая с чабрецом, реализуемого через торговые сети г. Курска.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили разные весовые образцы чая: образец №1 Чай черный (компания производитель Gutenberg), образец №2 Чай черный с чабрецом (компания производитель Gutenberg), образец № 3 Чай черный (производитель Абхазия), образец №4 Чай черный с чабрецом (производитель Абхазия). Образец №1 и образец №3 выступали в качестве образцов сравнения для соответствующих чаев с чабрецом.

Оценку качества чая проводили по таким показателям, как содержание суммы дубильных веществ и определение подлинность лекарственного растительного сырья, входящего в состав чая. Содержание суммы дубильных веществ определяли титриметрическим методом, в пересчете на танин, согласно ОФС.1.5.3.0008.18 ГФ XIV издания по методу 1., при этом использовали разные технологические приемы приготовления извлечения [1]. Одну серию водных извлечений готовили согласно методики ОФС.1.5.3.0008.18 (водное извлечение А), другую – согласно способу приготовления чая в домашних условиях. Для этого около 2 г сырья помещали в заварочный чайник, заливали 100 мл кипятка, настаивали

5 минут, охлаждали до комнатной температуры (водное извлечение Б), а далее проводили определение согласно ОФС.1.5.3.0008.18 ГФ XIV издания по методу 1.

Результаты исследования представлены в таблице, из которой видно, что содержание суммы дубильных веществ в водных извлечения А приблизительно в 2 раза больше, чем в извлечениях, приготовленных по способу заваривания чая в домашних условиях (водное извлечение Б).

Таблица

СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБРАЗЦАХ ЧАЯ

Номер образца	Содержание суммы дубильных веществ в пересчете на танин, %	
	Водное извлечение А	Водное извлечение Б
Образец №1	13,78±0,41	6,23±0,24
Образец №2	22,69±0,82	12,30±0,53
Образец №3	6,39±0,19	3,19±0,09
Образец №4	6,40±0,24	3,41±0,15

На основании полученных данных рекомендуется для приготовления терпкого чая, богатого дубильными веществами, в «Способ приготовления чая» включить стадию кипячения. Анализируя содержание суммы дубильных веществ в различных образцах чая, нами было выявлено, что в образце №1 содержание дубильных веществ меньше чем в образце № 2, куда помимо черного чая входит чабрец. Это говорит о том, что содержание дубильных веществ повысилось благодаря добавлению чабреца, в котором они содержаться. Если сравнивать образец №3 и образец №4, то тенденции роста в содержании дубильных веществ от добавления к образцу №4 чабреца мы не наблюдали. В этом случае встает вопрос о качестве лекарственного растительного сырья, в частности чабреца, входящего в состав чая.

Основываясь на полученных данных вторым этапом в наших исследованиях, было определение подлинности чабреца входящего в состав чая. Подлинность чабреца определяли согласно ОФС.1.5.3.0004.15, ОФС.1.5.1.0002.15, а полученные результаты сравнивали с ФС.2.5.0047.15 Чабреца трава ГФ ГФ XIV издания [1, 2]. При определении внешних признаков измельченной травы чабреца в образце №2 было установлено наличие кусочков тонких, четырехгранных стеблей, цельных или в виде отдельных кусочков листьев. Цветки мелкие, с двугубым сине-фиолетовым венчиком встречались редко. Цвет сырья зеленый, серовато-зеленый, с синевато-фиолетовыми и коричневато-фиолетовыми вкраплениями, что говорит о наличие в сырье измельченных цветков. Запах сырья при растирании характерный, ароматный. При анализе образца чая №4 были обнаружены кусочки тонких, четырехгранных, стеблей, отдельные кусочки листьев. Наличие измельченных цветков не обнаружено. Цвет сырья серовато-зеленый. Характерного запаха при растирании сырья не обнаружено. Полученные результаты макроскопического анализа говорят о том, что в образце №4 сырье чабреца не соответствует требованиям ФС.2.5.0047.15 Чабреца трав, что дает возможность предположить о не соблюдении правил хранения чая или использовалось не качественное сырье чабреца. При проведении микроскопических исследований травы чабреца, входящей в состав образца чая №2, №4 было установлено, что клетки нижнего и верхнего эпидермиса листа извилистостенные, с сосочковидными выростами, устьичный аппарат диацитного типа, наличие округлых эфиромасличных железок состоящих из 8 выделительных клеток, расположенных радиально, по краю листа ближе к его основанию простых многоклеточных бородавчатых волосков, по всей поверхности листа головчатых волосков на одноклеточной ножке с овальной одноклеточной головкой. Клетки эпидермиса стебля прямоугольные, опушены простыми коленчатоизогнутыми двух-, пятиклеточными волосками. Таким образом, на основании полученных результатов сопоставимых с описанием микроскопических признаков в ФС.2.5.0047.15 Чабреца трава можно утверждать, что в состав исследуемых образцов чая входит чабрец ползучий.

Выводы

1. Установлено в образце №2 высокое содержание суммы дубильных веществ (22,69±0,82%).
2. Входящая в состав образца чая №4 трава чабреца не соответствует требованиям ФС.2.5.0047.15 Чабреца трава.
3. Доказано, что в состав исследуемых образцов чая №2, №4 входит чабрец ползучий.

4. Определено, что в водных извлечениях, полученных по способу приготовления в домашних условиях, содержание суммы дубильных веществ меньше приблизительно в два раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.5.3.0008.18 «Определения содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы», ОФС.1.5.3.0004.15 «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 3. ФС.2.5.0047.15 «Чабреца трава». [Электронное издание]. Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

DEFINITIONS OF QUALITY OF TEA SAMPLES WITH THYME A REALIZED THROUTH TRADING NETWORKS

Dyukareva A.A., 3th year student
Kursk State Medical University;
69, Karl Marx St., Kursk, 305029, Russian Federation

The article presents the results of determining the quality of different samples of tea with thyme according to the content of the amount of tannins and the authenticity of medicinal plant materials that are part of tea. It was determined that in aqueous extracts obtained by the method of preparation at home, the content of the amount of tannins is less than about half.

Keywords: *tea with thyme, tannins, authenticity of medicinal plant materials.*

REFERENCES

1. Gosudarstvennaja farmakopeja RF HIV izd. Tom 2. OFS.1.5.3.0008.18 «Opredelenija soderzhanija dubil'nyh veshhestv v lekarstvennom rastitel'nom syr'e i lekarstvennyh rastitel'nyh preparatah», OFS.1.5.1.0002.15 «Travy», OFS.1.5.3.0004.15 «Opredelenie podlinnosti, izmel'chennosti i soderzhanija primesej v lekarstvennom rastitel'nom syr'e i lekarstvennyh rastitel'nyh preparatah». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)

2. Gosudarstvennaja farmakopeja RF HIV izd. Tom 3. FS.2.5.0047.15 «Chabreca trava». [Jelektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ И СРОКОВ ГОДНОСТИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Черникова А.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Зубкова Л.Н.,** преподаватель
Курский государственный медицинский университет
Медико-фармацевтический колледж,
305029, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 69, Российская Федерация

E-mail: ale.chernickova2012@yandex.ru

Исследовали действие внешних факторов (свет, температура, влажность) и влияние условий хранения на стабильность таблеток анальгина.

Ключевые слова: *стабильность лекарственных средств, цементация таблеток, прочность, распадаемость.*

Одним из долгожителей в мире лекарственных препаратов является метамизол натрия, который в России больше известен под названием анальгин. В этом году он отмечает свой 100-летний юбилей, и хотя

возраст почтенный, ни один из прочих обезболивающих препаратов не может дотянуться до такой народной любви. Это доказывает широкая известность и доступность препарата в наши дни.

Однако, необходимо помнить, что анальгин чувствителен к действию света, влаги и при хранении в чрезмерно сухом воздухе теряет влагу, что является одной из причин цементации таблеток, а следовательно, почти полной потери способности их распадаться. При повышенной влажности уменьшается прочность, а время распадаемости может как увеличиваться, так и уменьшаться. Отрицательное влияние на качество таблеток анальгина оказывают действия прямых солнечных лучей и повышение температуры окружающей среды. Являясь восстановителем, он легко окисляется, вследствие чего таблетки анальгина желтеют. В связи с этим вопросы стабильности таблеток анальгина имеют большое значение [1].

Объектами исследования служили:

1. Таблетки анальгина 0,5 №10, серия 420307, производитель ОАО «Органика», Россия, Кемеровская область, город Новокузнецк.

2. Таблетки анальгина 0,5 №10, серия 1971019, производитель ОАО «Фармстандарт – Лексредства», Россия, г. Курск.

Анализ был проведен согласно требованиям ГФ XIV издания. Образцы приобретены в аптечных учреждениях г. Курска, имеющих соответствующие лицензии, что является гарантией их качества.

Первым этапом анализа таблетированного лекарственного препарата таблеток анальгина было определение подлинности согласно ФС.3.1.0071.18 «Метамизол натрия, таблетки».

Следующим этапом определили количественное содержание анальгина в таблетках, хранившихся в течении трёх месяцев: при комнатной температуре, в сухом, защищенном от света месте; во влажных условиях; при повышенной температуре, а также в таблетках с истекшим сроком годности, согласно ФС-методом йодометрии. Результаты обоих этапов представлены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТОК АНАЛЬГИНА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ: «ПОДЛИННОСТЬ», «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ»

№ п/п	Объект исследования	Условия хранения и сроки годности	Подлинность	Содержание вещества в граммах	Выводы
1.	Таблетки анальгина 0,5 №10, серия 1971019	При комнатной температуре, в сухом, защищенном от света месте. Срок годности 11.2024	+	0,478	Соотв. ФС
2.	Таблетки анальгина 0,5 №10, серия 1971019	Во влажных условиях. Срок годности 11.2024	+	0,413	Не соотв. ФС
3.	Таблетки анальгина 0,5 №10, серия 1971019	При повышенной температуре. Срок годности 11.2024	+	0,599	Не соотв. ФС
4.	Таблетки анальгина 0,5 №10, серия 420307	Срок годности 04.2012	+	0,348	Не соотв. ФС
согласно ФС [0,475 – 0,525]					

Из таблицы видно, что количественное содержание анальгина зависит от условий хранения и влияет на стабильность, а следовательно, и на качество лекарственного препарата.

В процессе более или менее длительного хранения таблеток анальгина в чрезмерно сухом воздухе, а также при повышенной влажности развивается цементация. Она характеризуется изменением микроструктуры таблеток и их физико-химических показателей – распадаемости, механической прочности, что способствует изменению скорости растворения и процессов всасывания препарата. Поэтому, на заключительном этапе провели испытания таблеток с истекшим сроком годности, хранившихся во влажных условиях и при повышенной температуре по ОФС.1.4.2.0013.15 на распадаемость и прочность таблеток на раздавливание согласно ОФС.1.4.2.0011.15.

Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТОК АНАЛЬГИНА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ «ПРОЧНОСТЬ ТАБЛЕТОК НА РАЗДАВЛИВАНИЕ», «РАСПАДАЕМОСТЬ»

№ п/п	Объект исследования	Условия хранения и сроки годности	Прочность таблеток на раздавливание	Вывод	Распадаемость таблеток	Выводы
1.	Таблетки анальгина 0,5 №10, серия 1971019	Во влажных условиях. Срок годности 11.2024	34,1 Согласно ФС-50	Не соотв. ФС	3,45	Соотв. ФС
2.	Таблетки анальгина 0,5 №10, серия 1971019	При повышенной температуре. Срок годности 11.2024	72,4 Согласно ФС-50	Соотв. ФС	7,10	Соотв. ФС
3.	Таблетки анальгина 0,5 №10, серия 420307	Срок годности 04.2012	105,4 Согласно ФС-50	Не соотв. ФС	11,09	Соотв. ФС

Из таблицы 2 видно, что механическая прочность и распадаемость всех образцов зависит от условий хранения таблеток анальгина.

Проведенные нами исследования показали, что в процессе хранения возможны изменения физико-химических свойств таблеток анальгина. На их устойчивость оказывают влияние температура хранения, влажность воздуха и сроки годности.

По истечении срока годности и хранении в чрезмерно сухом воздухе таблетки анальгина теряют влагу, что является одной из основных причин их цементации. Доказательством этого является возрастание прочности и распадаемости препарата, хранившегося при повышенной температуре, и уменьшение прочности и времени распадаемости таблеток, хранившихся во влажных условиях. Количественное содержание анальгина в таблетках также зависит от сроков годности и условий хранения, о чем свидетельствуют результаты, приведённые в таблице 1 и 2.

На основании сделанных выводов необходимо учитывать факторы внешней среды при хранении лекарственных средств. При отпуске лекарств больному, фармацевт обязан указать, как следует хранить данный препарат в домашних условиях, в целях сохранения его фармакологической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плетнева Т.В., Е.В. Успенская, Л.И. Мурадова Контроль качества лекарственных средств: учеб. пособие. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – 555 с.

2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том II. ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул». ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание». Том III. ФС.3.1.0071.18 «Метамизол натрия, таблетки». [Электронное издание]. – Режим доступа: свободный http://femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

INFLUENCE OF STORAGE CONDITIONS AND SHELF-LIFE ON THE STABILITY OF MEDICINES

Chernikova A.A., 3rd year student
Kursk State Medical University
69V, kv.20, Karl Marks St., Kursk, 305029, the Russian Federation

The effect of external factors (light, temperature, humidity) and the effect of storage conditions on the stability of analgin tablets were investigated.

Keywords: *drug stability, tablet cementation, strength, disintegration.*

REFERENCES

1. Pletneva TV, E.V. Uspenskaya, L.I. Muradova Quality Control of medicines: Textbook, manual – M .: "geotar-Media", 2017. – 555 s.

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. Volume II. OFS.1.4.2.0013.15 “Disintegration of tablets and capsules”. OFS.1.4.2.0011.15 “Strength of tablets for crushing”. Volume III. FS.3.1.0071.18 "Metamizole sodium tablets." [Electronic Edition]. – URL access Regimen: free http: //femb.ru /femb/ pharmacopeia.php.

СЕКЦИЯ 13. СТАТЬИ УЧАЩИХСЯ ПРОФИЛЬНЫХ КЛАССОВ

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ПЛЁНОК С МИРАМИСТИНОМ

Верхорубова В.Е., уч. 11 класса
Руководитель: **Трубников А.А.,** канд. фарм. наук, доц.
МОУ «Лицей №86»,
150023, Ярославль, ул. Зелинского, д. 6, Российская Федерация

E-mail: vika.verhorubova@yandex.ru

Разработана технология получения гидрогелевой пленки с мирамистином. Установлена оптимальная концентрация гелеобразователя – 2,5%, при этом мирамистин не влияет на способность агара к гелеобразованию. Введение пластификаторов в гидрогелевые пленки снижает их высыхаемость. Предложенный подход можно использовать для создания гидрогелевых перевязочных материалов с другими активными фармацевтическими ингредиентами.

Ключевые слова: *гелеобразователь, агар, пластификатор, мирамистин, гидрогелевая пленка.*

Введение

Гидрогелевая пленка – это отличное решение для лечения ожоговых поверхностей, так какк основным преимуществам гидрогелей можно отнестиих способность задерживать значительное количество воды, именно поэтому гидрогелевые пленки не сушат ожоговую поверхность, а также возможность вводить в состав гидрогелей растворы различных лекарственных веществ.

Термическая травма – до сих пор остается весьма распространенным поражением кожных покровов. Одним из вариантов лечения ожоговой раны является «влажный метод», с применением гидрогелевых повязок, при котором раневая поверхность за счет миграции клеток с краев раны стремится заполниться новообразованным эпителием в виде монослоя, из которого в дальнейшем идет формирование полноценного многослойного эпидермиса [1]. Однако для успешной эпителизации необходимо, чтобы раневая поверхность оставалась стерильной. С этой целью, в гидрогелевые повязки вводят лекарственные вещества, обладающие антибактериальным эффектом. Среди лекарственных веществ, обладающих антисептическими свойствами, несомненным лидером является мирамистин, вещество с широким спектром противомикробного действия и минимальными побочными эффектами [2].

Проведенный нами анализ отечественного фармацевтического рынка гидрогелевых перевязочных материалов показал, что с мирамистином представлена только одна гидрогелевая плёнка – «ГелеПран» [3]. При этом ни одна фармацевтическая компания не выпускает гидрогелевые пленки на основе агара. В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение возможности создания гидрогелевых плёнок с мирамистином на основе агара.

Экспериментальная часть

Для разработкисостава и технологии изготовления гидрогелевой пленки нами использованы следующие реактивы: вода очищенная, агар, 0,01% раствор мирамистина, глицерин, полиэтиленгликоль 400.

На первом этапе эксперимента предстояло выяснить, какая концентрацияагара будет давать гидрогелевую пленку с оптимальными физическими свойствами.Для этого различные навески агарарастворяли в очищенной воде и нагревали на водяной бане. Полученный агаровый гель разливали по чашкам Петри. После полного затвердевания геля, с помощью добровольцев нами оценены физические свойства полученных гидрогелевых пленок. Для этого из агарового геля вырезали небольшие кусочки, которые помещали на тыльную сторону ладони добровольцев. Добровольцы оценивали полученные гидрогелевые пленки по следующим показателям – прочность пленки, ее адгезивные свойства, комфортность (Таблица 1). По полученным оценкам был выбран образец под номером 5 с концентрацией агара 2,5%,обладающий оптимальными потребительскими свойствами.

Следующим этапом нашей работы являлось изучение влияниямирамистина, как вещества проявляющего поверхностную активность, на формирование агарового геля. В результате проведенной работы выяснили, что гели, полученные на растворе мирамистина, не отличались от гелей, полученных на воде очищенной. Таким образом, мирамистин не оказывает отрицательного влияния на формирование гидрогелевых пленок на основе агара.

Далее нами оценивались адгезивные свойства полученных агаровых пленок. Для данного эксперимента получали агаровые гидрогели по описанной выше методике. Из полученных гелей шпателем с помощью трафарета вырезали кусочки геля размером 2,5 см на 7,5 см. Эти образцы приклеивали на заранее вымытое и обезжиренное стекло, которое устанавливали под углом 45 градусов от поверхности стола и засекали,за какое количество времени прямоугольники переместятся вниз по стеклу.Наименьшими адгезивными свойствами обладала пленка под номером 1 (она переместилась вниз за 13 секунд). Все остальные пленки остались на месте.Спустя шесть дней большинство пленок высохли, отстали от поверхности стекла,стали ломкими, волнистыми, а пленки под номерами 5 и 6 присохли к стеклу.

На предыдущих этапах эксперимента нами обнаружено, что полученные гидрогелевые пленки обладали одним существенным недостатком – они очень быстро теряют воду и становятся хрупкими. Поэтому, следующей задачей нашего исследования явился подбор пластификатора и влагоудерживающего агента. Для этого получали агаровые гели с различным содержанием глицерина и полиэтиленгликоля 400 (составы гелей приведены в таблице 2). Полученные гели также оценивали по внешнему виду методом экспертных оценок. Исходя из полученных данных, установлено, что оптимальным пластификатором является полиэтиленгликоль 400 вконцентрации0,4%-0,5%.

Таким образом, окончательный состав гидрогелевой пленки может выглядеть следующим образом:

Агара	0,00245 кг
Полиэтиленгликоля 400	0,00488 кг
Раствора мирамистина 0,01%	до 0,1 кг

Вывод

Разработаны состав и технология получения гидрогелевой пленки с мирамистином на основе агара. Предложенный подход можно использовать для создания гидрогелевых перевязочных материалов с другими активными фармацевтическими ингредиентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А., Бобровников А.Э. Современные технологии местного консервативного лечения пострадавших от ожогов // Анналы хирургии. – 2012: 32-38 с.

2. Мирамистин: сборник трудов / Под ред. Ю.С. Кривошеина. М.: ООО "Мед. Информ. Агенство", 2004: 156 с.

3. Сайт компании производителя гидрогелевых пленок «ГелеПран». Доступно на: https://www.voscopran.ru/7-gidrogelevye-pokrytiya-gelepran.html [Дата обращения – 05.12.2019]

SUMMARY

EXPLORING THE POSSIBILITY OF CREATING HYDROGEL FILMS WITH MIRAMISTINE

Verkhorubova V.E., 11 grade student
municipal educational institution Lyceum No. 86,
6, Zelinsky St., Yaroslavl, 150023, Russian Federation

The technology of production of hydrogel film with miramistinhas been developed. Optimal concentration of gelling agent – 2.5% is established, at the same time miramistine does not affect agar ability to gel formation. The introduction of plasticizers into hydrogel films reduces their drying. The proposed approach can be used to create hydrogel dressings with other active pharmaceutical ingredients.

Keywords**:** *gelling agent, agar, plasticizer, miramistine, hydrogel film.*

REFERENCES

1. Alexey A.A., Bobrovnikov A.E. Modern technologies of local conservative treatment of victims of burns// Annals of surgery. – 2012:32-38 p. In Russian

2. Miramistin: a collection of works/Under ed. Y.S. Krivoshein. M.: Ltd company "Medical. Inform. Agency, "2004:156 p. In Russian

3. Website of the company of the manufacturer of hydrogel films "GelePran." Available at: https://www.voscopran.ru/7-gidrogelevye-pokrytiya-gelepran.html [Accessed 05 December, 2019].

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Кованскоов В.Е., уч. 11 класса

Руководитель: **Трубников А.А.**, канд. фарм. наук, доцент

Муниципальное общеобразовательное учреждение Лицей № 86,

150023, г. Ярославль, ул. Зелинского, д.6, Российская Федерация

E-mail: kovanskov2002@yandex.ru

Разработана лекарственная форма пролонгированного действия с использованием микрокапсул на основе альгината натрия с разной концентрацией плёнкообразующего вещества в стенке микрокапсул и лекарственным веществом в ядре и оболочке.

Ключевые слова*: микрокапсулы, альгинат натрия, пролонгирование, лекарственная форма.*

В настоящий момент наиболее выпускаемыми лекарственными формами являются таблетки и капсулы. Они просты в изготовлении, дёшевы и позволяют точно дозировать лекарство. Но они слишком быстро высвобождают лекарственные вещества, увеличивая количество побочных эффектов. При прилипании к стенке желудка, вызывают эрозию. Поэтому сейчас ведутся разработки новых форм, способных устранить недостатки таблеток и капсул.

В качестве плёнкообразующего вещества для создания микрокапсул мы использовали натрия альгинат (Е401), получаемый из возобновляемого природного ресурса. В качестве модели лекарственного вещества мы выбрали аскорбиновую кислоту в связи с её хорошей растворимостью в воде, доступностью и лёгкостью в определении. Для сшивания альгинатной оболочки использовали хлорид кальция.

Экспериментальная часть

В ходе работы были получены микрокапсулы с различным содержанием альгината натрия в оболочке. Микрокапсулы получали по методике капельного вливания раствора альгината натрия в 2% раствор хлорида кальция при постоянном перемешивании (Местоположение лекарства зависело от нужд эксперимента) с последующей гидрофобизацией этиловым спиртом и высушиванием.

Изначально вычислили примерную скорость высвобождения красителя из ядра микрокапсулы. Разброс времени составил от 40 минут для 1% раствора альгината натрия до 360 минут для 10% раствора.

Для нахождения концентрации аскорбиновой кислоты использовали титриметрический метод с использованием 0,1н. раствора гидроксида натрия.

Для определения скорости высвобождения лекарства из ядра, навеску 0,6 г. микрокапсул в твёрдых желатиновых капсулах помещали в стаканы на 150 мл с тёплой водой и отбирали аликвоту 5 мл через определённые интервалы времени, добавляя 5 мл. дистиллированной воды. Аликвоту помещали в коническую колбу на 200 мл, добавляли 30 мл воды очищенной и 1% спиртовой раствор фенолфталеина. Титровали 0,1н. раствором натрия гидроксида при перемешивании до появления малинового окрашивания. Концентрацию аскорбиновой кислоты в аликвоте вычисляли по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot v}{a \cdot \left(m \cdot n - T \cdot K \cdot a \cdot (n-1)\right)}, \text{ где}$$

T – титр аскорбиновой кислоты (0,0176 кг/л);

K – поправочный коэффициент титрованного раствора натрия гидроксида

V – объём исходного раствора, л;
v – объём натрия гидроксида, пошедшего на титрование, л;
a – объём аликвоты, л;
m – масса аскорбиновой кислоты в навеске микрокапсул, кг;
n – номер титрования.

Предварительно выясняли количество аскорбиновой кислоты в навеске микрокапсул, полностью растворяя навеску и титруя аликвоту. Содержание вычисляли по формуле: $X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot v}{a \cdot m}$, где переменные соответсвуют тем, что представлены в формуле выше.

Нами были изучены скорости высвобождения лекарственного вещества из микрокапсул с тремя возможными местоположениями лекарства. Изучена зависимость скорости высвобождения лекарственного вещества, находящегося в ядре микрокапсул (рис. 1), находящегося в оболочке микрокапсул (рис. 2), находящегося в ядре и оболочке микрокапсул (рис. 3), которая зависит от концентрации альгината натрия в оболочке.

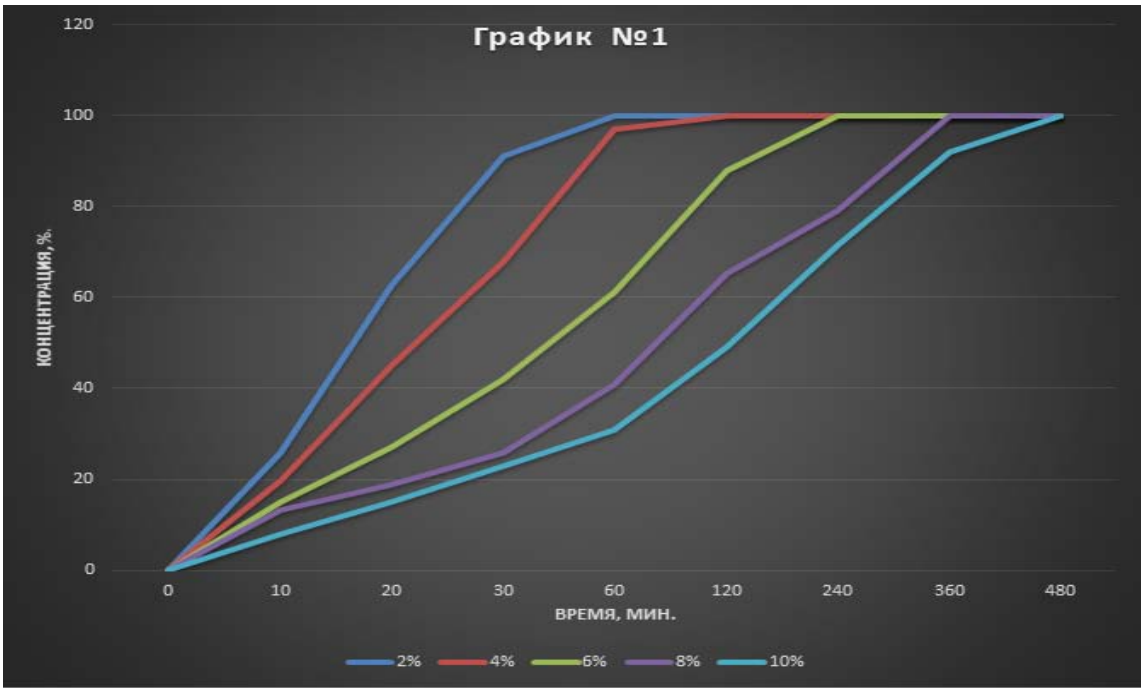


Рис. 1. Зависимость скорости высвобождения лекарства, содержащегося в ядре

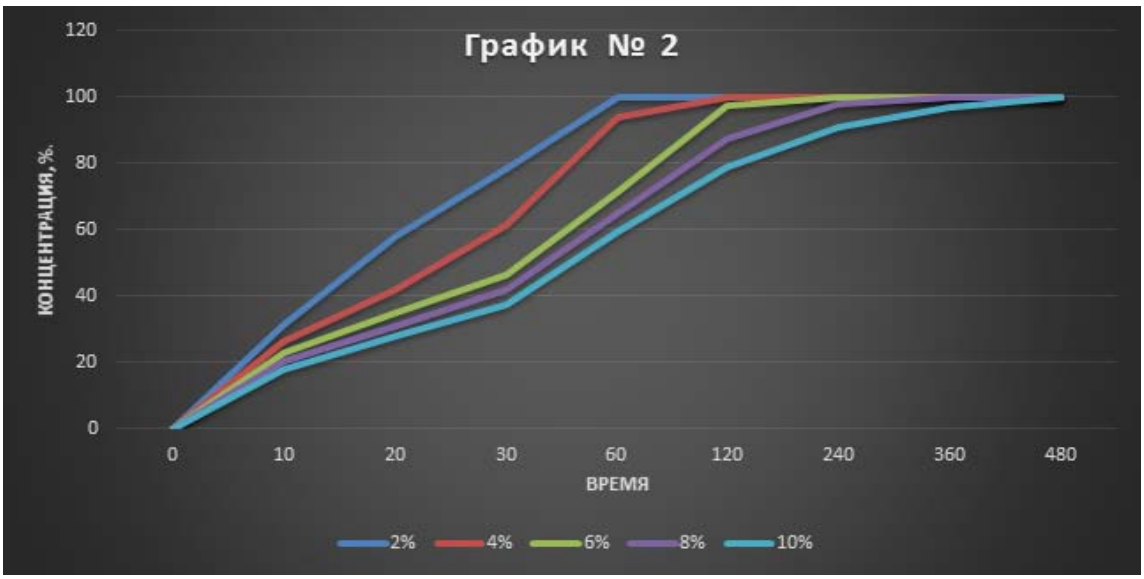


Рис. 2. Зависимость скорости высвобождения лекарства, содержащегося в оболочке

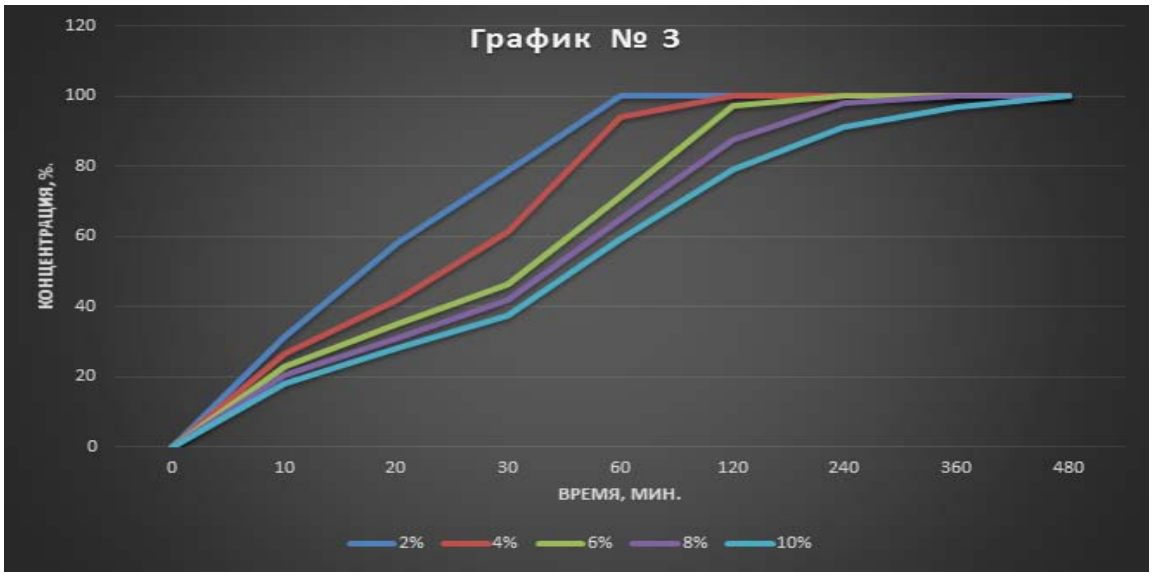


Рис. 3. Зависимость скорости высвобождения лекарства, содержащегося в ядре и оболочке

Обобщенные данные по трех проведенным экспериментам представлены в таблице.

Таблица 1

ЧИСЛЕННЫЕ ДАННЫЕ ТРЁХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Местоположение	2%	4%	6%	8%	10%	Время, мин
Ядро ОболочкаЯ + О	25,5 26 31	19,8 21,4 26,4	15 19 23	13,2 16,5 20,4	8 15 18	10
Ядро ОболочкаЯ + О	62,5 46 58	45 39 42	27 32,5 35	18,8 27 31	15 23 28	20
Ядро ОболочкаЯ + О	91 65 78,5	68 57,3 61,2	42 41 46,2	25,9 38 41,8	23 33 37,2	30
Ядро ОболочкаЯ + О	100 100 100	100 90 94	61 67,5 71,5	41 60 65	31 56 59,4	60
Ядро ОболочкаЯ + О	100 100 100	100 100 100	88 92 97,4	65,2 83,2 87,6	49 75 79	120
Ядро ОболочкаЯ + О	100 100 100	100 100 100	100 100 100	79 95 98	71,5 88 91	240
Ядро ОболочкаЯ + О	100 100 100	100 100 100	100 100 100	100 100 100	92 98,4 97	360

Выводы

В ходе работы впервые было доказано влияние толщины оболочки микрокапсул, полученных на основе натрия альгината на скорость высвобождения лекарственного вещества из микрокапсул. Наилучшие результаты по пролонгированию высвобождения аскорбиновой кислоты показали микрокапсулы, полученные из 6-10% раствора альгината натрия (Сравнение результатов трёх экспериментов представлено в таблице 1). Был предложен вариант лекарственной формы пролонгированного действия, содержащего микрокапсулы с различной толщиной оболочки и лекарственным веществом в ядре и оболочке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н.П. Максютина, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Ф.А. Митченко. Методы анализа лекарств. Киев: Здоровье. 1984. С. 224.
2. Солодовник В.Д. Микрокапсулирование. Москва: Химия. 1980.
3. С.А. Кедик. Фармацевтическая технология. Таблетки: учебное пособие. Москва: ЗАО ИФТ. 2015. С. 672.
4. Хотимченко Ю. С. Фармакология некрахмальных полисахаридов. Москва: Вестник ДВО РАН. 2005. №1. С. 72-82.

SUMMARY

EXPLORING THE POSSIBILITY OF USING SODIUM ALGINATE TO CREATE LONG-ACTION DOSAGE FORMS

Kovanskov V. E., 11 grade student
municipal educational institution Lyceum No. 86,
6, Zelinsky St., Yaroslavl, 150023, Russian Federation

A dosage form of prolonged action was developed using microcapsules based on sodium alginate with different concentrations of the film-forming substance in the microcapsule wall and the drug substance in the core and shell.

***Keywords*:** *microcapsules, sodium alginate, the prolongation, dosage form.*

REFERENCES

1. N. P. Maksyutina, F. E. Kagan, L. A. Kirichenko, F. A. Mitchenko. Methods of drug analysis. Kiev: Health. 1984. P. 224. In Russian.
2. Solodovnik V. D. Microcapsulation. Moscow: Chemistry. 1980. In Russian.
3. S. A. Kedik. Pharmaceutical technology. Pills: a training manual. Moscow: IFT CJSC. 2015. P. 672. In Russian.
4. Khotimchenko Yu. S. Pharmacology of non-starch polysaccharides. Moscow: Vestnik DVO RAS. 2005. No. 1. P. 72-82. In Russian

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ЭХИНАЦИИ ПУРПУРНОЙ

Лебедева В.М., Заботина А.А., уч. 11А
ГБОУ школа №197 с углубленным изучением предметов естественного цикла (физика, химия, биология)
191123, г. Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, д. 29а
Руководитель: **Абросимова О.Н.**, к.фарм.наук, доцент
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** lebedevavaleria2310@gmail.com

Разработан состав пленок на основе экстракта эхинацеи пурпурной и определены их показатели качества.

Ключевые слова: *пленки, экстракт, эхинацея пурпурная, функциональные свойства.*

По данным ВОЗ ежегодно в мире гриппом болеет каждый 3-й – 5-й ребенок и 5-й – 10-й взрослый. Сезонные эпидемии возникают ежегодно в осенне-зимний период, поэтому проблема создания новых лекарственных средств для лечения и профилактики вирусных инфекций и поддержания иммунитета является актуальной. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств синтетического происхождения. На российском рынке доля иммуномодуляторов растительного происхождения составляет 18,5 %. В ассортименте иммуномодуляторов природного происхождения около 85% составляют препараты на её основе. [1].

Экспериментальная часть

Целью данной работы является разработка состава пленок на основе экстракта эхинацеи пурпурной.

Трава эхинацеи пурпурной содержит полисахариды (гетероксиланы, арабинорамногалактаны), эфирные масла, флавоноиды, оксикоричные кислоты, дубильные вещества, сапонины, полиамины, эхинацин, эхинолон, эхиназид, органические кислоты, смолы, фитостерины.

Препараты эхинацеи повышают иммунитет благодаря активации защитных клеток иммунной системы (фагоцитов) [2].

В качестве лекарственной формы выбраны пленки защечные, которые имеют ряд преимуществ: удобство применения, пролонгированное действие, технологичность, безопасность, минимум побочных эффектов, возможность использования в любых ситуациях [3].

Товароведческий анализ ЛРС проводили с целью установления доброкачественности сырья. Числовые показатели сравнивали с требованиями ФС.2.5.0055.15 «Эхинацеи пурпурной трава» [4]. Результаты товароведческого анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ТОВАРОВЕДЧЕСКОГО АНАЛИЗА ТРАВЫ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ

Показатель качества	Норма по требованию ФС	Результаты исследования
Описание	Смесь цельных или частично измельчённых кусков стеблей, листьев, цветочных корзинок, цветков, бутонов, реже незрелых плодов. Цвет стеблей зелёный, иногда с малиновыми или пурпурными пятнами; листьев – зелёный; цветков – малиновый или пурпурный; плодов – зеленовато-коричневый.	Смесь цельных или частично измельчённых кусков стеблей, листьев, цветочных корзинок, цветков, бутонов. Цвет стеблей зелёный, зеленовато-жёлтый; листьев – зелёный; цветков – малиновый.
Экстрактивные вещества, %	—	11,50
Влажность, %	не более 13	6,98
Зола общая, %	не более 8	4,26
Минеральные примеси, %	не более 1	0,00
Измельчённость сырья (частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями 0,5 мм), %	не более 5	1,84

Числовые показатели товароведческого анализа, полученные по результатам исследования растительного сырья, соответствуют требованиям фармакопейной статьи на траву эхинацеи пурпурной. Таким образом, данное сырьё можно использовать для получения извлечений.

Экстракт получали с помощью ультразвуковой ванны ПСБ-1335-05 (35 кГц) при нагревании до 60–65°С, соотношение сырьё: экстрагент 1:2), экстрагент – спирт этиловый 96 %.

Пленки, предназначенные для помещения в щечный карман с целью оказания системного действия (пленки защечные) получали методом выливания. Гомогенизацию проводили механически, деаэрацию осуществляли с использованием вакуума, сушили при комнатной температуре до остаточной влажности 10% в течение 24 часов.

С целью выбора рационального состава пленочной матрицы были изучены композиции, включающие различные сочетания полимеров (натрия альгинат, желатин, производные целлюлозы, поливиниловый спирт и другие).

Критериями оценки пленочных матриц являлись результаты оценки их органолептических свойств: однородность, отсутствие микротрещин, разрывов, прозрачность, отсутствие пузырьков, запах, вкус, а также хорошее отставание от подложки. У матриц пленок выбранных составов определяли функциональные свойства: толщина, время растворения, pH водного раствора, время удерживания и эластичность [5].

В выбранную матрицу в качестве терапевтически активного компонента вводили экстракт эхинацеи жидкий в количестве 30% от объема поливочного раствора. Состав пленки на основе экстракта эхинацеи пурпурной: натрия альгинат – 1%, глицерин – 2%, кальция хлорид 1% - 3 кап, экстракт эхинацеи жидкий – 30,0, воды очищенной – до 100,0, показатели качества пленки представлены в таблице 2.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЭХИНАЦЕИ

Показатель	Результаты испытаний
Органолептические свойства	Однородные прозрачные пластины зеленого цвета размером 2*1*0,5 см. Запах и вкус специфические.
Эластичность	Высокоэластичные
Время удерживания, мин	Не менее 90
Средняя масса, г	0,035±0,002
Растворимость, мин	120 ±5
pH водного раствора	6,0-6,5

Пленки хранят при температуре 8-15°С, в защищенном от света месте.

Вывод

Разработан состав пленок на основе экстракта эхинацеи пурпурной и определены показатели качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орёл А.А. Обзор российского рынка иммуномодуляторов. Смоленский медицинский альманах, 2016; 1: 174-177.

2. Доценко Э.А., Рождественский Д.А., Юпатов Г.И. Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие средства. Вестник ВГМУ, 2014; 3: 103-120.

3. Аверьянов С.В., Хайрзаманова К.А., Исхаков И.Р., Исаева А.И.

Применение стоматологических пленок при заболеваниях слизистой полости рта. Успехи современной науки. 2017; 5(1): 99-104.

4. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. Т.4 ФС.2.5.0055.15 «Эхинацеи пурпурной трава». [Электронное издание]. Режим доступа: http:// femb.ru/femb/pharmacopea.php.

5. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. Т.2 ОФС.1.4.1.0035.18 «Пленки». [Электронное издание]. Режим доступа: http:// femb.ru/femb/pharmacopea.php.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF FILMS BASED ON PURPLE ECHINACEA

Lebedeva V.M., Zabotina A.A., 11«A»
GBOU School №197 with profound study of natural science cycle (physics, chemistry, biology);
29a, Furshtatskaya St., St.Petersburg, 191123, Russian Federation
St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;
14, Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

Composition of films based on purple echinacea extract is developed and their quality indices are determined.

Keywords: *films, extract, echinacea, functional properties.*

REFERENCES

1. Orel A.A. Overview of the Russian market of immunomodulators. Smolensk Medical Almanac, 2016; 1: 174-177. (in Russian).

2. Dotsenko E.A., Rozhdestvensky D.A., Yupatov G.I. Immunodeficiencies and some immunomodulating agents. Bulletin of Voronezh State Medical University, 2014; 3: 103-120. (in Russian).

3. Averyanov C.V., Khairzamanova K.A., Iskhakov I.R., Isaeva A.I.

The use of dental films for diseases of the oral mucosa. Advances in modern science. 2017; 5 (1): 99-104. (in Russian).

4. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. T.4 FS.2.5.0055.15 «Echinacea purpurea grass». [Electronic Edition]. Access Mode: http: // femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

5. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. T.2 OFS.1.4.1.0035.18 «Films». [Electronic Edition]. Access mode: http: // femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian).

ЗУБНЫЕ ПАСТЫ: БРЕНД ИЛИ ПОЛЬЗА

Морозов А.Ю., уч. 7 класса
Руководитель: **Есиева Л.К.**, канд. хим. наук, доц.
Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова,
Школа юного химика
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46, Российская Федерация

E-mail: maychelo@mail.ru

Достижение нормального состояния зубов и полости рта возможно при систематической гигиене и лечебно-профилактических мероприятиях. В результате проведенной работы установлено, что зубная паста марки «Colgate» является наиболее устойчивой к агрессивным кислотных агентам.

Ключевые слова: *зубные пасты, стоматологическая косметика, гигиена полости рта.*

В наши дни основной стоматологической косметикой является зубная паста. Зубная паста – специальное средство, предназначенное для поддержания гигиены полости рта. Она также служит в качестве профилактического средства и используется при лечении болезней. При помощи зубной пасты производится эффективное очищение зубов, а также оказывается лечебно-профилактическое воздействие на полость рта. С этой целью в химический состав зубной пасты могут вводить абразивные, антимикробные, поверхностно-активные вещества и ароматизаторы.

Состав зубных паст обуславливает их свойства и действие на зубы человека, поэтому очень важно подобрать качественную зубную пасту, которая поможет заниматься профилактикой заболеваний ротовой полости, или будет выполнять лечебный эффект [1-3].

Цель исследования**:** изучить защитные свойства рекламируемых зубных паст.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования нами выбраны зубные пасты и порошок торговых марок «Colgate», «Новый жемчуг», зубной порошок «Особый».

Бактерии, находящиеся во рту человека в процессе своей жизнедеятельности, выделяют молочную кислоту, которая разрушает эмаль и это приводит к кариесу. Зубные пасты призваны не только механически очищать поверхность зубов, но и защищать эмаль от губительного действия кислот, выделяемых бактериями. Для того чтобы определить защищает ли зубная паста эмаль зубов от разрушения кислотами был проведен соответствующий эксперимент. В качестве модели эмали зубов использовали куриное яйцо, так как яичная скорлупа, как и зубная эмаль, состоит из кальция.

Для изучения защитных свойств зубных паст в качестве агрессивных агентов использовали раствор уксусной эссенции и раствор соляной кислоты (водное разведение 1:4).

Куриные яйца смазывали исследуемой зубной пастой или порошком, затем помещали в стаканы с растворами уксусной эссенции или соляной кислоты. По одному, ничем не обработанному яйцу, также помещали в агрессивные жидкости. Экспозиции продолжались до момента наступления визуального изменения яичной скорлупы.

В эксперименте, где в качестве агрессивного агента выступала соляная кислота, яичная скорлупа начала разрушаться через 30 минут эксперимента. Более устойчивой, с большим отрывом от остальных исследуемых объектов, оказалась яичная скорлупа, обработанная зубной пастой марки «Colgate», далее следует зубной порошок «Особый», на третьем месте яйцо – плацебо, а яйцо, обработанное зубной пастой марки «Новый жемчуг» оказалось самым не устойчивым – яичная скорлупа начала быстро трескаться.

В эксперименте, где в качестве агрессивного агента выступала уксусная эссенция, яичная скорлупа начала разрушаться через 3 часа от начала эксперимента. Также, как и в первом опыте гораздо более устойчивой оказалась яичная скорлупа, обработанная зубной пастой марки «Colgate», далее идет зубная паста марки «Новый жемчуг», на третьем яйцо – плацебо, самым не устойчивым оказалось яйцо, обработанное зубным порошком «Особый», – яичная скорлупа начала быстро раскалываться.

Выводы

Проведенные эксперименты показали, что куриные яйца, обработанные разными видами зубных паст, вели себя по-разному по отношению к уксусной эссенции и раствору соляной кислоты. При нахождении

в растворе соляной кислоты яйцо, обработанное зубной пастой марки «Новый жемчуг», покрылось множеством пузырьков, в отличие от обработанных другими пастами яиц, на поверхности которых пузырьки наблюдались, но не в таком количестве. Яйцо, обработанное зубной пастой «Новый жемчуг», начало трескаться быстрее всех.

При нахождении в растворе уксусной эссенции яйцо, обработанное зубным порошком, начало трескаться быстрее всех, т.е. оказалось совсем не устойчивым.

Самым стойким в обоих опытах оказалось яйцо, обработанное зубной пастой марки «Colgate».

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобко С.С., Шульга О.А. Фторсодержащие зубные пасты и здоровье полости рта. Вопросы аттестации и повышение квалификации, 2015; 3: 29-30.

2. Мамренко Р.А. История зубной пасты. V Международный конкурс научно-исследовательских и творческих работ учащихся «Старт в науке». Доступно на: https://school-science.ru/5/1/34688 [Дата обращения – 10.01.2020].

3. Олейник О.И., Арутюнян К.Э., Беленова И.А. и др. Методология выбора безопасных и эффективных лечебно-профилактических средств при кариесе и воспалительных заболеваниях пародонта. Вестник новых медицинских технологий, 2011; 18 (2): 210-215.

SUMMARY

TOOTHPASTES: BRAND OR USE

Morozov A. Yu., 7th grade student
North Ossetian state University named after Kosta Levanovich Khetagurov,
School of the young chemist;
44-46, Vatutina str, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Achieving the normal state of the teeth and oral cavity is possible with systematic hygiene and medical and preventive measures. As a result of this work, it was found that Colgate toothpaste is the most resistant to aggressive acidic agents.

Keywords: *toothpastes, dental cosmetics, oral hygiene.*

REFERENCES

1. Lobko S.S., Shul'ga O.A. Ftorsoderzhashchie zubnye pasty i zdorov'e polosti rta. Voprosy attestatsii i povyshenie kvalifikatsii. 2015; 3: 29-30. (in Russian).

2. Mamrenko R.A. Istoriya zubnoi pasty. V Mezhdunarodnyi konkurs nauchno-issledovatel'skikh i tvorcheskikh rabot uchashchikhsya «Start v nauke». Dostupno na: https://school-science.ru/5/1/34688 [Data obrashcheniya – 10.01.2020]. (in Russian).

3. Oleinik O.I., Arutyunyan K.E., Belenova I.A. et al. Metodologiya vybora bezopasnykh i effektivnykh lechebno-profilakticheskikh sredstv pri kariese i vospalitel'nykh zabolevaniyakh parodonta. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2011; 18 (2): 210-215. (in Russian).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ЭТАНОЛАМИНА

Наумова Д.А., уч. 11 класса, Добрынина Т.В., уч. 11 класса
Руководитель: **Титович И.А.,** канд. биол. наук
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: naumovadi486@gmail.com

Изучена нейропротекторная активность бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата (ФДЭС) на модели перманентной перевязки общих сонных артерий.

Было установлено, что ФДЭС в дозе 10 мг/кг обеспечивал увеличение доли выживших животных на 25%, а в дозе 75 мг/кг – на 33%, в тоже время ФДЭС в обеих дозах повышал время удержания на выражающемся стержне крыс в среднем в 1,5 раза, достоверно отличаясь от значений контрольной группы.

Ключевые слова: *ФДЭС, цитиколин, перманентная перевязка общих сонных артерий, ротарод.*

Гипоксия и ишемия головного мозга возникают при таких патологических состояниях, как острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, дыхательная и сердечная недостаточность, кровопотеря, выраженная гипотензия, шок и кома различной природы, отравления угарным газом и другими поражающими гемоглобин или дыхательные ферменты токсикантами, дефицит кислорода во вдыхаемом воздухе, гравитационные перегрузки, перегревание, переохлаждение и других неблагоприятных воздействиях [1,2]. При этом цереброваскулярные нарушения, в том числе мозговые инсульты, занимают ведущие место в мире по заболеваемости, инвалидизации и смертности [3]. Это обусловливает высокую актуальность поиска новых способов фармакологической защиты мозга при гипоксии и ишемии.

Целью исследования явилось изучить влияние бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата в условиях экспериментальной ишемии головного мозга.

Экспериментальная часть

Эксперименты выполнены на 60 белых крысах-самцах линии Wistar массой 200-250 г. Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказ Минздрава России от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из питомника «Рапполово» (Ленинградская область), прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде.

Животные опытной и контрольной групп были распределены по массе и возрасту условиям кормления и содержания. Каждая экспериментальная и контрольная группа включала 12 животных.

Объектом исследования было выбрано соединение ФДЭС в дозах 10 и 75 мг/кг, Референсными препаратами был выбран цитиколин в дозе 500 мг/кг.

Церебральную ишемию моделировали двусторонней перевязкой левой и правой общих сонных артерий. Препараты вводили внутрижелудочно однократно за 40 минут до начала экспериментов. Животные контрольной и ложнооперированной групп получали 0,9% NaCl раствор в эквиобъемных количествах. В течение 21 дня оценивали выживаемость животных, а также по окончанию эксперимента изучали нарушение в координации движений в тесте «Ротарод».

Для определения степени неврологического дефицита, выражающегося в нарушении координации движений, крыс помещали в аппаратно-программный комплекс «Ротарод» (АПК – «Ротарод») (ООО «Нейроботикс», Россия) с постепенно увеличивающейся скоростью вращения стержня от 4 до 30 об/мин в течение 5 минут. Регистрировалось время удержания на вращающемся стержне.

Установлено, что перманентная перевязка общих сонных артерий вызывает гибель животных, наиболее выраженную в первые сутки после операции и продолжающуюся до 72 часов. К 21-м суткам в живых осталось 33,3% контрольных крыс (табл. 1).

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КРЫС ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕЙ НЕОБРАТИМОЙ ПЕРЕВЯЗКОЙ ОБЕИХ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Группа	Время регистрации летальных исходов от момента операции, сутки				
	1-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
ЛО	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12
Контроль	6/12	5/12	4/12	4/12	4/12
ФДЭС, 10 мг/кг	8/12	7/12	7/12	7/12	7/12

Группа	Время регистрации летальных исходов от момента операции, сутки				
	1-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
ФДЭС, 75 мг/кг	8/12	8/12	8/12	8/12	8/12
Цитиколин	7/12	7/12	6/12	6/12	6/12

Примечание: N – количество животных в группе; n – количество выживших животных в группе;
ЛО – ложнооперированные животные

В группе цитиколина выживаемость составила 50% (+17% к контрольной группе, p>0,05). В эксперименте, проведенном Önal Z .M. на модели фокальной ишемии смертность в группе цитиколина была 41,7% на 4-е сутки после операции, что сопоставимо с результатами нашего исследования [4].

Введение ФДЭС перед операцией позволило снизить летальность животных в послеоперационном периоде. ФДЭС в дозе 10 мг/кг обеспечивал увеличение доли выживших животных на 25%, а в дозе 75 мг/кг – на 33% (не достоверно).

Ишемическое повреждение головного мозга приводило к нарушению координации движений. Так, в контрольной группе крыс время удержания на выражающемся стержне достоверно снизилось в 4,2 раза по сравнению с исходными значениями, в то время как в группах ФДЭС в обеих дозах этот показатель повысился в среднем в 1,5 раза, достоверно отличаясь от значений контрольной группы (таблица 2). Также отмечено частичное восстановление этого показателя при применении референсного препарата.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КООРДИНАЦИЮ ДВИЖЕНИЙ

Группа животных	Время удержания на вращающемся стержне, сек	
	Исходный уровень	Итоговый уровень
Интактная	218,2 ± 17,2	197,28 ± 20,31
Контрольная	202,4 ± 5,8	48,24 ± 9,10[1]
ФДЭС, 10 мг/кг	207,2 ± 23,0	138,20 ± 33,83[1,2]
ФДЭС, 75 мг/кг	218,9 ± 15,5	143,58 ± 24,35[1,2]
Цитиколин	195,3 ± 9,4	106,21 ± 24,85[1,2]

Примечание: 1 – достоверные отличия от соответствующего исходного показателя (p<0,05);
2 – достоверные отличия от соответствующего показателя контрольной группы (p<0,05)

Вывод

Бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат на фоне перманентной перевязки общих сонных артерий способствует повышению выживаемости животных и снижению неврологического дефицита, выражающегося в повышении координации движений и улучшению ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «Открытое поле».

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарубина И. В., Молекулярная фармакология антигипоксантов / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов. // СПб. : Изд-во Н-Л, 2004: 368 с.

2. Катунина, Н.П, Рылеев А.Ю., Шабанов П.Д. Противогипоксическая активность новых производных пиридина и 3-оксипиридинаю. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2011; 1: 58-62.

3. Парфенов В. А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. Неврологический журнал. 2014; 2: 4-10.

4. Önal, M. Z. Li F., Tatlisumak T. et al Synergistic effects of citicoline and MK-801 in temporary experimental focal ischemia in rats. Stroke. 1997; 28 (5): 1060-1065.

SUMMARY

EXPERIMENTAL STUDY OF THE NEUROPROTECTIVE ACTIVITY OF THE DERIVATIVE OF ETHANOLAMINE

Naumova D.A., 11th grade student, Dobrynina T.V., 11th grade student
St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Univercity;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The neuroprotective activity of bis {2 – [(2E) -4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy] -N, N-diethylethanaminium} butanedioate (PDES) was studied on the model of permanent ligation of the common carotid arteries. It was found that FDES at a dose of 10 mg / kg increased the proportion of surviving animals by 25%, and at a dose of 75 mg / kg – by 33%, while FDES at both doses increased the retention time on the expressed rat stem by an average of 1,5 times, significantly different from the values of the control group.

Keywords: *FDES, citicoline, permanent ligation of the common carotid arteries, rotarode.*

REFERENCES

1. Zarubina I.V., Molecular pharmacology of antihypoxants / I.V. Zarubina, P. D. Shabanov. // St. Petersburg. : Publishing House NL, 2004: 368 p.

2. Katunina, N.P., Ryleev A.Yu., Shabanov P.D. Antihypoxic activity of new pyridine derivatives and 3-hydroxypyridine. Clinical Pharmacology and Drug Therapy Reviews, 2011; 1: 58-62.

3. Parfenov V. A., Verbitskaya S. V. Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. Neurological journal. 2014; 2: 4-10.

5. Önal, M. Z. Li F., Tatlisumak T. et al Synergistic effects of citicoline and MK-801 in temporary experimental focal ischemia in rats. Stroke. 1997; 28 (5): 1060-1065.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абдижалилова З.Х. 165
Абдыкеримова С.Б. 513
Авдеева А.Ю. 470
Агаев М.М. 40
Агафонова А.Р. 167
Аглоходжаева Ш.М. 169
Айдакова А.В. 634
Акпаева К.М. 420
Алейникова А.И. 473
Алексеева В.А. 434, 475
Алексеева Ю.С. 65
Алиуллина Л.А. 67
Аллахвердиева Р.Э.к. 790
Андреева Е.А. 636, 638
Андреева П.В. 69
Антонов Д.О. 171
Ароян М.В. 495, 535
Арутюнян А.Г. 324
Аршакян М.А. 252
Аханова Ж.М. 519
Ахмедова Д.А. 634

Б

Баганова М.С. 781
Бадажкова В.Д. 20
Баева Д.С. 638
Базанова Е.С. 140
Банайтис Р.П. 787
Барышев Д.П. 640
Батраков В.В. 254
Белокуров С.С. 475, 477
Белявская Ю.И. 718
Беляков С.В. 257
Бережной А.В. 260
Биткина Т.А. 480
Богданова О.К. 72
Богоутдинова А.М. 252
Бокатый А.Н. 23
Болатбекова М.С. 326
Болотина Ю.Д. 262
Боровикова Е.А. 329
Бронских Е.Д. 718
Бубнова А.А. 332
Буланова А.С. 647
Буланов М.Д. 645
Бунят А.В. 265, 267
Буслаева Я.В. 75
Бутомо Т.В. 778

В

Вакулина А.С. 723
Ванторина Д.Д. 483
Васильева Д.Е. 252
Васильева П.А. 485
Вахнина А.А. 790
Верхорубова В.Е. 818
Власова Е.В. 650
Вовк Д.А. 487
Воловей А.Г. 793
Ворошнина Н.Ю. 334

Г

Гаврилов Г.А. 40
Гаврилов Л.А. 178
Гайдукова Е.В. 174
Гаипова Н.Н. 490
Галина З.Р. 653
Галкина Д.А. 805
Галынкина Е.О. 77, 493
Гасанов Т.Н. 495
Гильфанова Н.И. 79
Головина А.Е. 177
Головина Л.А. 718
Голубев А.Н. 497
Гончарова В.М. 500
Гордеева Д.С. 503
Готлиб Р.А. 778
Готовщиц Д.Р. 655
Гриневич Е.А. 337
Гринченко Н.А. 339
Гришукова Е.А. 81
Гусев А.В. 657

Д

Давидян Р.Р. 83
Давыдова И.В. 660
Данилкина Е.А. 236
Данилова К.В. 85, 506
Двинина Ю.С. 662
Демакова Н.В. 269
Денисов М.А. 178
Джидзалова Р.Ю. 344
Дзейтова Д.А. 193
Диточенко П.А. 88
Добрынина Т.В. 827
Доломанжи А. 544
Доломанжи И. 508
Домондон М. 753

Дранников А.А. 665
Дубикова П.О. 346
Дюкарева А.А. 813

Е
Евстигнеева К.С. 511
Евтеева Ю.А. 31
Ерғали Ә.Қ. 513
Еремеев А.В. 219
Ермакова Д.В. 348
Ермалаева В.В. 667
Ескенова С.Ж. 669
Ефимова Д.А. 351
Ефремов Б.С. 242
Ефремов И.В. 796

Ж
Жалолиддинова М.Ш. 514, 517
Жоголева А.К. 672
Жумагазеева А.Ж. 519
Журавлева Т.И. 354

З
Заботина А.А. 823
Зайцева Е.С. 674
Закирова А.Ю. 357
Закирова Э.М. 267
Захаревич Л.М. 522
Звягина А.К. 720
Зельманчук И.С. 676
Зингалюк М.А. 90
Зорина Ю.В. 359
Зуфарова З.Х. 525

И
Иванова А.В. 528
Иванова В.А. 361
Иванов И.С. 59
Ивлева И.С. 316
Извеков Н.В. 364
Изтелеуова Э.Е. 102, 564
Илхамова Н.Б. 530, 533
Ильющенко А.Ю. 678
Иртегова А.О. 535
Исаева А.А. 680

К
Кадысева О.В. 181
Казанова А.Н. 537
Календарова А.В. 682
Караваева Л.И. 684
Кармышова О.В. 511
Карчевская К.И. 92
Карыбаева Р.М. 126, 590
Касымов И.Д. 539
Качанкина Е.А. 95, 548
Кашаргина М.Ю. 368
Келеке А.С. 117
Киблер Э.В. 285
Кириллов А.С. 687
Кирпикова К.Е. 26
Кислов Г.Л. 153
Кобылинская Н.Ю. 542
Ковалева К.А. 400
Кованcков В.Е. 820
Кодаш А.А. 555
Кожевникова В.А. 238
Козин Д.А. 185
Козонова З.Г. 129, 597
Коледюк Д.Д. 689
Колесник Д.А. 26, 56
Колесник И.М. 285
Колябина Е.С. 187
Комарова В.В. 634
Комиссаров В.О. 29
Коновалова А.Д. 718
Королева Н.Н. 372
Короткова О.И. 693
Корчагина Д.Я. 371
Коряковская М.О. 477
Коханая В.А. 696
Коцур Ю.М. 508, 544
Кочерба М.С. 375
Кочиева В.А. 95, 548
Кравченко Р.В. 272
Краснова М.В. 269, 274, 276
Красноперова А.И. 31
Круглова А.С. 698
Крыжановская В.С. 701
Крылова А.И. 276
Крылова П.А., 551
Кудрявцева В.Л. 285
Кузнецова А.С. 279
Кузнецов А.Г. 98, 311
Кузьмин А.В. 553
Куленко А.О. 555
Куропаткина Т.А. 283
Кустин Р.П. 34
Кутергина Р.М. 223
Кушнерев Д.И. 557

Л
Лавриненко А.К. 285
Ладэ А.С. 703
Лазарева Т.Е. 344
Лебедева В.М. 823

Лебединец С.А. 190
Левчук К.А. 720
Лёзина А.В. 100
Лёзова М.А. 705
Лемешева В.С. 160
Литвинова М.В. 289
Лобанова Е.Н. 560
Лозовая К.А. 455
Лукашевич В.В. 193, 201
Лукашеня В.В. 562
Лукман А.К. 102, 564
Лукьяненко В.И. 35
Лушникова Ю.О. 377
Львова М.Ю. 38, 303

М
Макарова Д.Ю. 240
Макеева Л.Д. 380
Максимова Е.А. 798
Маньшев В.Л. 383
Маркелова А.М. 386
Маркова А.А. 800
Мартышкина Ю.С. 707
Марцева Д.С. 595
Матяш А.А. 389
Медзаковский А.В. 567
Мейрханова А.М. 392
Мельник М.В. 569
Миронова Д.В. 407
Митягина А.С. 395
Михайлова Н.И. 397
Михайлова П.Д. 573
Мишкольц Е.П. 575
Мозговой И.Р. 195
Молдаванова А.Ю. 104
Морозов А.Ю. 826
Морозов М.И. 242
Мотяж Н.Д. 400
Мудрак Т.А. 246
Мухаметкали Ш.Т. 102, 564
Мухин А.А. 710
Мухтар З.К. 711

Н
Назаркулов М.С. 402
Наумова А.А. 40
Наумова Д.А. 827
Нгуен Т.Ш. 107
Некрасова Д.А. 110
Немков С.А. 577
Нестерова Д.И. 244
Нефедова А.В. 404
Никитина К.Г. 201
Никонова М.И. 113
Новикова К.О. 477
Новицкая В.В. 43
Новоселова А.А. 580
Ногаева У.В. 292
Ньямбосе Д. 805

О
Одинцова Т.С. 246
Одноворов А.И. 198
Озерской А.Е. 713
Орлова А.А. 115
Орлова А.В. 720
Орлова П.В. 240
Орынбекова С.О. 117
Осина К.К. 582
Осколков Д.В. 716
Основа М.Д. 407
Останина А.А. 718

П
Парфенов Д.Ф. 720
Пельтек А.А. 311
Петина Д.В. 269
Петрова В.А. 120
Петров Г.В. 193, 201
Петроченко А.А. 203
Петручок Т.И. 410
Пинясова Е.А. 723
Плахова А.М. 295
Поверяева М.А. 297
Подборонова А.Г. 585
Подивилова Е.А. 249
Пожидаева Е.А. 725
Поладашвили Р.О. 151, 452
Полякова М.В. 107
Понкратова А.О. 122
Попов А.А. 46
Попова А.С. 727
Почивалов А.С. 190
Прасолова В.Н. 730
Приступа С.В. 610
Приходько В.А. 300
Проскурина Д.А. 412
Проскурнина Д.А. 414
Прохорова Ю.Р. 733
Пушнякова Е.А. 206

Р
Равшанова С.Э. 587
Развезева М.Р. 213
Родивилова А.Ю. 417
Романова А.А. 303

Романова А.Р. 124
Романова Д.А. 737
Романова М.А. 100
Руди Р.В. 126, 590
Рудницкая Е.Б. 783
Рябов В.М. 289
Рябоконь В.А. 593
Рябых А.А. 595

С
Сабанова Л.Т. 129, 597
Сабитов А.С. 420
Савви К.И. 208, 249
Савельева П.Д. 739
Сагайдак А.В. 305
Сайдашева А.Н. 171
Салмова Ю.В. 742
Самединова Д.Н. 211
Самуйлова Е.К. 422
Сандрюхина М.В. 213
Сарварова Д.М. 217
Сарсенова Е.А. 307
Селифонова Т.А. 424
Серякова Е.М. 238
Симакова М.С. 744
Синицын М.Ю. 219
Скибенко Д.И. 803
Смирнов И.Р. 746
Смирнов С.В. 748
Снигирева Н.А. 100
Сокова Ю.В. 131
Соколова Е.Д. 133
Соловьева М.С. 223
Солонин Е.В. 225
Сорокина Н.В. 309
Сотникова А.А. 483
Спиридонова А.В. 48
Станкевич К.С. 285
Степанова К.А. 228
Стрелкова А.В. 599
Стругар Й. 136
Стучаева А.А. 751
Суина И.О. 140
Султанова Р.Ф. 753
Сычева Т.В. 755

Т
Табаев И.А. 427
Тадеева З.П. 805
Таджибаева М.Д. 601
Тальдаев А.Х. 807
Тарабрина И.В. 201
Ташматова М.А. 603
Терехов Р.П. 605
Тернинко Т.М. 434
Тилеуберди Н.Н. 431
Ткач А.В. 810
Токаев В.В. 437
Токпанова А.А. 608
Томилова С.В. 142
Топоркова В.И. 140
Торгауытова Н. 431
Трачук К.Н. 59
Трофимова И.В. 439
Трофимов М.А. 311
Труханова Ю.С. 50
Тугелбай Г.Е. 442
Туманова А.П. 610
Тумилевич А.В. 445
Турлыбекова П.Қ. 313
Турманидзе Г.Н. 613
Тышко О.А. 617

У
Умбетали А.О. 758
Уразбоев Ш.Р. 53
Усатова П.С. 761
Уэйли А.К. 144

Ф
Федорина Е.В. 449
Филиппов Д.А. 764
Фицева Н.С. 146
Фролова В.В. 766
Фролова Ю.И. 148

Х
Хабибуллина М.И. 67
Харкиладзе Н.Ф. 151, 452
Хихлун М.Н. 389
Холина К.Н. 620
Хренова П.П. 622

Ц
Цветков Н.А. 625
Цеханская Е.А. 231, 316, 768
Цыганова А.А. 455

Ч
Чеботова П.А. 244
Чернавин Д.А. 771
Черникова А.А. 815
Чернышов М.Ф. 56
Чумак А.В. 59

Ш
Шаврина М.С. 660
Шайдулин М.Р. 195
Шаландаева М.С. 177
Швагина Д.В. 772
Швецова В.Д. 458
Шерхаджаева Н.Н. 630
Широбоков Я.Е. 461
Широкова А.А. 775
Широкова Е.Г. 201
Шубина М.Р. 389
Шустов М.В. 260, 319

Щ
Щербаков М.С. 627

Э
Эсанов Ш. 631

Ю
Юлдашева Ш.С. 233
Юнусова М.С. 321
Юрова И.В. 153
Юсупов Б.А. 157

Я
Яговкин И.В. 159
Янушевская А.В. 445
Яньшин Н.А. 160
Яшина Н.В. 463

A
Akamova A.V. 467

B
Bogdanov K.D. 467

G
Gazizova A.A. 61

I
Ililyanova S.S. 61

M
Maiorov E.I. 467
Mirzakulova N.S. 571

ОГЛАВЛЕНИЕ

СЕКЦИЯ 1. ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ 20

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИНТЕЗА 3-ЗАМЕЩЕННЫХ-1,4,2-ДИОКСАЗИН-5,6-ДИОНОВ
Бадажкова В.Д., магистрант 2 года обучения 20

СИСТЕМЫ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТАВКИ ДЕКСАМЕТАЗОНА
НА ОСНОВЕ КОНЪЮГАТОВ ХОЛЕСТЕРИНА С ХИТОЗАНОМ
Бокатый А.Н., студ. 4 курса 23

ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ НОВЫХ 2,3,5-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4(*3H*)-ОНОВ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
Кирпикова К.Е., студ. 5 курса, Колесник Д.А., асп. 2 года обучения 26

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНОКСАЗИНА
Комиссаров В.О., аспирант 4 года обучения 29

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ 5-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ
АДАМАНТИЛ-1-АЦЕТАТА С АНТИМИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Красноперова А.И., студ. 4 курса, Евтеева Ю.А., дипл. спец. 31

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛ-3-(4-ОКСО-4*H*-ХРОМЕН-3-ИЛ)-АКРИЛАТОВ
С 1,2-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ
Кустин Р.П. 34

ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 4,4a-ДИГИДРОКСАНТОНОВ
Лукьяненко В.И., асп. 1 года обучения 35

ИССЛЕДОВАНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЛКОГОЛЯТОВ МЕТАЛЛОВ
В РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ КНЁВЕНАГЕЛЯ С УЧАСТИЕМ ОКСИНДОЛОВ
Львова М.Ю., магистрант 1 года обучения 38

СИНТЕЗ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ В ПРОТОЧНОЙ МИКРОРЕАКТОРНОЙ СИСТЕМЕ
Наумова А.А., студ. 4 курса, Агаев М.М., студ. 1 курса, Гаврилов Г.А., студ. 1 года курса 40

САМОСОБИРАЮЩИЕСЯ НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ КОНЪЮГАТА ХИТОЗАНА
С ДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ
Новицкая В.В., студ. 4 курса 43

МОДИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ КОНЪЮГАТОВ
С АПКОНВЕРТИРУЮЩИМИ НАНОЧАСТИЦАМИ
Попов А.А., студент 2 курса магистратуры 46

СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ДИПЕПТИДОВ НА ОСНОВЕ L-ТРИПТОФАНА,
СОДЕРЖАЩИХ N-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ 4-(1-АДАМАНТИЛ)БЕНЗОИЛИРОВАНЫЙ ФРАГМЕНТ,
КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ
Спиридонова А.В., магистрант 1 года обучения 48

СИНТЕЗ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА 9-АМИНОХРОМЕНО[4,3-D]ПИРИМИДИНОВ
Труханова Ю.С., студ. 4 курса 50

СИНТЕЗ ПОЛИМЕР НОСИТЕЛЯ ИЗ ДЕКСТРАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СИСТЕМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ
Уразбоев Ш.Р., студ. 2 курса 53

ПОДХОД К СИНТЕЗУ НОВЫХ 2,4,6-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ-1,3,5-ТРИАЗИНОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
Чернышов М.Ф., студ. 4 курса, Колесник Д.А., асп. 2 года обучения 56

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЭТАП ОЧИСТКИ СОЛЕЙ ОЛИГОГУАНИДИНОВ
Чумак А.В., студ. 3 курса, Иванов И.С., асп. 3 года обучения, Трачук К.Н., студ. 4 курса 59

PROSPECTS OF USE IN MEDICINE OF MEDICINAL PLANT XANTHIUM STRUMARIUM L.
Gazizova A.A., 1st year master's degree, Ililyanova S.S., 4th year student 61

СЕКЦИЯ 2. ФАРМАКОГНОЗИЯ И ФИТОХИМИЯ 65

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ, КУЛЬТИВИРУЕМОЙ В ПИТОМНИКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ СПХФУ
Алексеева Ю.С., студ. 5 курса 65

ЭКСТРАКЦИЯ АБИЕТАНОВЫХ ДИТЕРПЕНОИДОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ *SALVIA OFFICINALIS* L.
Алиуллина Л.А., студ. 4 курса; Хабибуллина М.И., студ. 4 курса 67

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ НА СОСТАВ БАВ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ПЛОДОВ ФЕНХЕЛЯ
Андреева П.В., студ. 4 курса 69

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ЛЮПИНА МНОГОЛИСТНОГО
Богданова О.К., студ. 4 курса 72

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
Буслаева Я.В., студ. 4 курса 75

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ХЛОРГЕКСИДИНА
Галынкина Е.О., студ. 5 курса 77

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ПЛОДОВ МАКЛЮРЫ ОРАНЖЕВОЙ
Гильфанова Н.И., магистр. 2 года обучения 79

ВЫДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЩЕСТВ ИЗ ТРАВЫ СТАЛЬНИКА ПОЛЕВОГО С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА
Гришукова Е.А., студ. 5 курса 81

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ЭКСТРАКЦИЮ АНТОЦИАНОВ ИЗ РУДБЕКИИ ШЕРШАВОЙ ЦВЕТКОВ
Давидян Р.Р., студ. 3 курса 83

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ ЭКСТРАГЕНТА НА СОСТАВ БАВ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ХВОИ ЕЛИ
Данилова К.В., студ. 4 курса 85

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ФИТОЭКСТРАКТОВ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО ТРАВЫ
Диточенко П.А., студ. 5 курса 88

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ВЫДЕЛЕНИЯ С-ГЛИКОЗИДОВ ФЛАВОНОВ
И КСАНТОНОВ ИЗ ТРАВЫ *IRIS LACTEA* (PALL.)
Зингалюк М.А., студ. 4 курса 90

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТРАВЕ
Карчевская К.И., студ. 3 курса 92

РАЗРАБОТКА СУППОЗИТОРИЕВ С ХЛОРОПИРАМИНА ГИДРОХЛОРИДОМ
Кочиева В.А., студ. 5 курса, Качанкина Е.А., студ. 4 курса 95

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ
(ORIGANUM VULGARE) ТРАВЫ
Кузнецов А.Г., студ. 4 курса 98

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ
И РОДИОЛЫ ЧЕТЫРЕХЛЕПЕСТНОЙ
Лёзина А.В., асп. 1 года обучения, Снигирева Н.А., студ. 5 курса, Романова М.А., студ. 4 курса 100

К РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО
Лукман А.К., студ. 3 курса, Изтелеуова Э.Е., студ. 3 курса, Мухаметкали Ш.Т., студ. 3 курса 102

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ ОБЩЕЙ ЗОЛЫ НЕРАСТВОРИМОЙ В ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЕ
ТРАВЫ И КОРНЕЙ ГОРЧАКА ПОЛЗУЧЕГО (*ACROPTILON REPENS* L.)
Молдаванова А.Ю., студ. 5 курса 104

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ
КАК ФИТОСУБСТАНЦИИ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Нгуен Т.Ш., аспирант 3 года обучения, Полякова М.В., химик-аналитик испытательной лаборатории (центра контроля качества лекарственных средств) 107

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МИКРОКЛОНОВ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО
Некрасова Д.А., студ. 4 курса 110

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИРОПА ШИПОВНИКА ПЛОДОВ
И ГИНКГО ДВУЛОПАСТНОГО ЛИСТЬЕВ
Никонова М.И., студ. 3 курса 113

ПРОФИЛИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ТРАВЫ ГРАВИЛАТА РЕЧНОГО (*GEUM RIVALE* L.)
Орлова А.А., аспирант 2 года обучения 115

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЗАГОТОВКИ, СУШКИ И ХРАНЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ АДОНИСА ЛЕТНЕГО (*ADONIS AESTIVALIS* L.)
Орынбекова С.О., докторант 2 курса; Келеке А.С., магистрант 2 курса 117

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ ПЛОДОВ
Петрова В.А., студ. 4 курса 120

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ВОДЯНИКИ ЧЕРНОЙ
(*EMPETRUM NIGRUM* L.)
Понкратова А.О., асп. 1 года обучения 122

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАЛЬВЫ ЛЕСНОЙ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Романова А.Р., студ. 4 курса 124

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ ВЕРБЛЮЖЬЕЙ КОЛЮЧКИ
Руди Р.В., студ. 3 курса; Карыбаева Р.М., студ. 3 курса 126

РАЗРАБОТКА ПЛЕНОК-МАТРИЦ ДЛЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ
Сабанова Л.Т., студ. 5 курса; Козонова З.Г., студ. 2 курса 129

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ СТЕВИИ МЕДОВОЙ И КОРИЦЫ В НАУЧНОЙ МЕДИЦИНЕ
Сокова Ю.В., студ. 3 курса 131

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЕРБЕЙНИКА ОБЫКНОВЕННОГО В РАЗРАБОТКЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Соколова Е.Д., студ. 4 курса 133

ХИМИМЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ
ИЗ ТРАВЫ И КОРНЕЙ САБЕЛЬНИКА БОЛОТНОГО (*COMARUM PALUSTRE*)
Стругар Й., асп. 1 года обучения 136

ИДЕНТИФИКАЦИЯ АРИСТОЛОХИЕВЫХ КИСЛОТ В ЭКСТРАКТАХ
ИЗ ТРАВЫ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО
Суина И.О., ассистент кафедры фармацевтической химии,
Базанова Е.С., студ. 4 курса; Топоркова В.И., студ. 4 курса 140

КУЛЬТУРА КЛЕТОК ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ КАК ИСТОЧНИК СТЕРОИДНЫХ ГЛИКОЗИДОВ
Томилова С.В., асп. 4 года обучения 142

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ЛИСТЬЕВ
МОРОШКИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*RUBUS CHAMAEMORUS* L.)
Уэйли А.К., асп. 2 года обучения 144

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ ИЗВЛЕЧЕНИЙ
ИЗ БУЗИНЫ ЧЕРНОЙ ЦВЕТКОВ (*SAMBUCUS NIGRA FLOS*)
Фицева Н.С., студ. 4 курса 146

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛИСТЬЕВ,
КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЦВЕТКОВ, ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО ТРАВЫ,
КРОВОХЛЁБКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРНЕВИЩА И КОРНЕЙ
И АСТРАГАЛА ШЕРСТИТОЦВЕТКОВОГО ТРАВЫ
Фролова Ю.И., студ. 5 курса 148

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО НА ЛОКАЛЬНОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ-ОСЕТИЯ АЛАНИЯ
Харкиладзе Н.Ф., студ. 5 курса; Поладашвили Р.О., студ. 2 курса 151

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАССИЧЕСКИХ АНАЛИТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ
КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФИТОПРЕПАРАТОВ К АНАЛИЗУ РАСТИТЕЛЬНЫХ БАДОВ
Юрова И.В., студ. 5 курса, Кислов Г.Л., студ. 2 курса 153

ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВ ДЕРЕЗЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (ГОДЖИ) –
LYCIUM BARBARUM L. 7
Юсупов Б.А., магистр 2 года обучения 157

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ТРУТОВИКА ОБЫКНОВЕННОГО FOMES FOMENTARIUS
Яговкин И.В., студ. 5 курса 159

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КРАСНЫХ ВОДОРОСЛЕЙ КЛАССА *FLORIDEOPHYCEAE* В КОНТЕКСТЕ ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Яньшин Н.А., студ. 3 курса бакалавриата; Лемешева В.С., аспирант 1 года 160

СЕКЦИЯ 3. АНАЛИТИЧЕСКАЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ 165

К ВОПРОСУ СТАНДАРТИЗАЦИИ ТАБЛЕТОК «АМБРОЛ»
Абдижалилова З.Х., докторант 165

СОЕДИНЕНИЕ N-(4-БУТИЛОКСИ-3-ХЛОРФЕНИЛ)-2-ГИДРОКСИ-3,5-ДИХЛОРБЕНЗАМИДА И РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ЕГО АНАЛИЗА
Агафонова А.Р., студ. 5 курса 167

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА ОРГАНИЧЕСКОГО РАСТВОРИТЕЛЯ В СУБСТАНЦИИ КОАМИД
Аглоходжаева Ш.М., магистр 1 года обучения 169

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИЙ МОРИНА И ГЛУТАТИОНА ПРИ РАЗЛИЧНОМ СООТНОШЕНИИ КОМПОНЕНТОВ
Антонов Д.О., студ. 3 курса; Сайдашева А.Н., студ. 3 курса 171

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ СОЕДИНЕНИЯ N-(4-ЭТИЛОКСИ-3-ХЛОРФЕНИЛ)-2-ГИДРОКСИ-3,5-ДИХЛОРБЕНЗАМИДА, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Гайдукова Е.В., студ. 5 курса 174

ПРОБЛЕМА ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С ОСОБЕННОСТЯМИ МЕТАБОЛИЗМА
Головина А.Е., студ. 3 курса, Шаландаева М.С., студ. 3 курса 177

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ В КАЧЕСТВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ТАБЛЕТОК «АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА»
Денисов М.А., асп. 3 года обучения, Гаврилов Л.А., студ. 5 курса 178

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХИТОЗАНА, ПОЗВОЛЯЮЩИХ УСОВЕРШЕНСТВОВАТЬ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СЫРЬЯ И ДАТЬ ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ЕГО ОСНОВЕ
Кадысева О.В., соискатель уч. ст., младший научный сотрудник 181

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ ЛХС-1269, ОБЛАДАЮЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Козин Д.А., аспирант 1 года обучения 185

ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ В СОЧЕТАНИИ С МЕТОДОМ ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИНКА И ЖЕЛЕЗА В ВОЛОСАХ ЧЕЛОВЕКА
Колябина Е.С., студ. 5 курса 187

МИКРОЭКСТРАКЦИОННОЕ КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ
ТЕТРАЦИКИНОВГО РЯДА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ
ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕГО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
Лебединец С.А., студ. 2-ого курса магистратуры, Почивалов А.С., асп. 2-ого года обучения 190

ПРИМЕНЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИДЕНТИФИКАЦИИ
ПОРОШКОВ ЭНАНТИОМЕРОВ ГЛЮКОЗЫ
Лукашевич В.В., студ. 4 курса, Дзейтова Д.А., студ. 4 курса, Петров Г.В., студ. 4 курса 193

ФОТО-ИОНИЗАЦИОННОЕ ДЕТЕКТИРОВАНИЕ ПРИ ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Мозговой И.Р., студ. 2 курса, Шайдулин М.Р., студ. 2 курса 195

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНОГО РИМАНТАДИНА
Одноворов А.И., асп. 3 года обучения 198

ОЦЕНКА ПОДЛИННОСТИ И КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ
*Петров Г.В., студ. 4 курса, Никитина К.Г., студ. 4 курса, Широкова Е.Г., студ 4 курса,
Лукашевич В.В., студ. 4 курса, Тарабрина И.В., аспирант 2 года обучения*. 201

КАПИЛЛЯРНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ
РИБОФЛАВИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ
Петроченко А.А., студ. 4 курса 203

РАЗРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ СОЕДИНЕНИЯ
N-(3,5-ДИХЛОРФЕНИЛ-4-МЕТИЛОКСИ)-2-ГИДРОКСИ-3,5-ДИХЛОРБЕНЗАМИДА,
ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Пушнякова Е.А., студ. 5 курса 206

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСИ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
ПРИ АНАЛИЗЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
Савви К.И., студ. 2 курса 208

ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТАБЛЕТОК
МЕТОКЛОПРАМИДА ПРИГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ
Самединова Д.Н., соискатель 211

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАТИОНОВ ЩЕЛОЧНЫХ И ЩЕЛОЧНОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ
В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
Сандрюхина М.В., студ. 2 курса, Развезева М.Р., студ. 2 курса 213

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРЕПАРАТА «ТАНЕРГИН» ПРОЯВЛЯЮЩЕГО
ГЕМОСТАТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ
Сарварова Д.М., магистр 1 курса 217

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСТРАКЦИИ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ АРАЛИИ МАНЬЧЖУРСКОЙ
И ИХ СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТОДОМ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ
Синицын М.Ю., научный сотрудник, Еремеев А.В., младший научный сотрудник. 219

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО И АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПРОДУКТОВ,
ПОЛУЧАЕМЫХ В ПРОЦЕССЕ РАЗВЕДЕНИЯ МУХИ ЧЕРНАЯ ЛЬВИНКА
Соловьева М.С., маг. 1 года обучения, Кутергина Р.М., студ. 3 курса. 223

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДИК ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ВОЛОС
Солонин Е.В., студ. 5 курса 225

МИКРОЭКСТРАКЦИОННОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ ИЗ МЯСНЫХ ПРОДУКТОВ В ГЛУБОКИЙ ЭВТЕКТИЧЕСКИЙ РАСТВОРИТЕЛЬ ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕГО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
Степанова К.А., студ. 1-ого курса магистратуры 228

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ГЕНИСТЕИНА
Цеханская Е.А., студ. 4 курс 231

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКА В КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕМ ЭКСТРАКТЕ «ПРОКТОГЕМ»
Юлдашева Ш.С., соискатель 1 года обучения 233

СЕКЦИЯ 4. ФИЗИЧЕСКАЯ И КОЛЛОИДНАЯ ХИМИЯ В ФАРМАЦИИ 236

МИКРОКАПСУЛЯЦИЯ ФУЛЛЕРЕНОЛА В ЛИПОСОМЫ НА ОСНОВЕ ФОСФАТДИЛХОЛИНА
Данилкина Е.А., студ. 2 курса 236

ИЗМЕРЕНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА БЫЧЬЕГО ГЕМОГЛОБИНА МЕТОДОМ МАКРОЭЛЕКТРОФОРЕЗА.
Кожевникова В.А., Серякова Е.М., студ. 2 курса 238

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ СТРУКТУРИРОВАНИЯ АГАР-АГАРА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ
Макарова Д.Ю., Орлова П.В., студ. 2 курса 240

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ АГРЕГАЦИИ БЫЧЬЕГО ГЕМОГЛОБИНА
Морозов М.И., Ефремов Б.С., студ. 2 курса 242

ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИИ ЭЛЕКТРОЛИТОВ НА БЫЧЬЕМ ГЕМОГЛОБИНЕ МЕТОДОМ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ
Нестерова Д.И., Чеботова П.А., студ. 2 курса 244

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТОВ НА АДСОРБЦИЮ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА НА СИЛИКАГЕЛЕ
Одинцова Т.С., Мудрак Т.А., студ. 2 курса 246

ИЗУЧЕНИЕ АДСОРБЦИИ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА НА СИЛИКАГЕЛЕ ПРИ РАЗНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ
Подивилова Е.А., Савви К.И., студ. 2 курса 249

СЕКЦИЯ 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 252

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФУМАРОВОЙ СОЛИ 5-ЭТОКСИ-2-ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ МЫШЕЙ
Аршакян М.А., студ. 3 курс, Богоутдинова А.М., студ. 3 курс, Васильева Д.Е., студ. 3 курс 252

ИЗУЧЕНИЕ КАППА-АГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА НА МОДЕЛИ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ
Батраков В.В., студ. 6 курса 254

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ
РАЗВЕТВЛЕННОГО ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА ГИДРОХЛОРИДА
Беляков С.В., асп. 3 года обучения 257

РОЛЬ БЕТА-ДЕФЕНСИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ
СТРЕСС-ОПОСРЕДОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ КИШЕЧНИКА
Бережной А.В., асп. 2 года обучения, Шустов М.В., студ. 3 курса 260

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА
НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ
*Болотина Ю.Д., студ. 4 курс*а 262

МОДЕЛЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ И ТЕТРАХЛОРМЕТАНА
Бунят А.В., асп. 2 года обучения 265

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ И ГИПОДИНАМИИ
Бунят А.В., асп. 3 года обучения, Закирова Э.М., студ. 4 курса 267

ИМПЕДАНСОМЕТРИЯ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ТВЕРДОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ АЛИМЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ
Демакова Н.В., студ. 4 курса, Петина Д.В., студ. 3 курса, Краснова М.В., аспирант 2 года обучения 269

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ
НА ОСНОВЕ СЛОЖНОКОМПОНЕНТНЫХ ПРОДУКТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Кравченко Р.В., магистрант. 272

ВЛИЯНИЕ SGLT2 – ИНГИБИТОРА ЭМПАГЛИФЛОЗИНА
НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ
Краснова М.В., асп. 2 года обучения 274

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ
ДИОСКОРЕИ ДЕЛЬТОВИДНОЙ И ЯКОРЦЕВ СТЕЛЮЩИХСЯ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ
Крылова А.И., студ. 5 курса, Краснова М.В., асп. 2 года обучения 276

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА
И СПОСОБЫ ЕГО МОДЕЛИРОВАНИЯ *IN VITRO*
Кузнецова А.С., маг. 2 года обучения 279

ВЛИЯНИЕ ТРЕХКРАТНОГО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРА УБИХИНОЛА
НА МОНОКРОТАЛИНОВУЮ ФОРМУ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС
Куропаткина Т.А., асп. 3 года обучения. 283

ПОТЕНЦИАЛ НОВОЙ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ IQ-1 ПРИ ЛЕЧЕНИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO*
Лавриненко А.К., студ. 4 курса, Станкевич К.С., асп. 4 года обучения, Киблер Э.В., асп. 1 года обучения,
*Колесник И.М., студ. 5 курса, Кудрявцева В.Л., асп. 3 года обучени*я 285

ЭКПРЕССИЯ БЕЛКОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ПРОХОЖДЕНИЕ ФАЗЫ G1
КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА, В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ КИШЕЧНИКА HCT116 И H5
Литвинова М.В., студ. 4 курса, Рябов В.М., асп.1 года обучения. 289

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПЫТУЕМОГО ВЕЩЕСТВА
И ЕГО МЕТАБОЛИТА НА МОДЕЛИ АЛОПЕЦИИ
Ногаева У.В., студ. 5 курса 292

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ЭТАНОЛА КАК АНТИДОТНОГО СРЕДСТВА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МЕТАНОЛОМ
Плахова А.М., студ. 5 курса 295

МОДИФИКАЦИЯ СКРИНИНГОВЫХ МЕТОДИК ОЦЕНКИ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОД УСЛОВИЯ ТЕКУЩЕГО ЭКСПЕРИМЕНТА
Поверяева М.А., студ. 4 курса 297

ВЛИЯНИЕ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6
Приходько В.А., асп. 1 года обучения 300

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ MDM2 НА ТРАНСКРИПЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ БЕЛКА P53
Романова А.А., соискатель, Львова М.Ю., маг. 1 курса 303

ВЫСОКОСОДЕРЖАТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ В РАЗРАБОТКЕ
ТАРГЕТНЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ
Сагайдак А.В., асп. 1 года обучения 305

ЭКСПРЕССИЯ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ
Сарсенова Е.А., студ. маг. 1 года обучения 307

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ В ПРОЦЕССЕ РАЗРАБОТКИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Сорокина Н.В., студ. 4 курса 309

РАЗРАБОТКА НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА ЖЕЛЕЗА НА ОСНОВЕ МИЦЕЛЛ
Трофимов М.А., студ. 5 курса; Пельтек А.А., магистрант 1 года обучения;
Кузнецов А.Г., студ. 4 курса 311

КОРРЕКЦИЯ ИММУНИТЕТА С ПОМОЩЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
Турлыбекова П.Қ., 4 курс, бакалавр 313

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОРБЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ
Цеханская Е.А., студ. 4 курс, Ивлева И.С., асп. 3 года обучения Физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ» 316

ЭКСПРЕССИЯ ТОЛЛ ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА TLR3 В УСЛОВИЯХ
ОСТРОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-ФИЗИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА
Шустов М.В., студ. 3 курса 319

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ «ОРТОФ-S» В РЕВМАТОИДНОЙ ТЕРАПИИ
Юнусова М.С., соискатель 321

СЕКЦИЯ 6. УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ 324

ИННОВАЦИОННОЕ РАЗВИТИЕ МИРОВОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Арутюнян А.Г., маг. 2 года обучения 324

ЭВОЛЮЦИЯ БИЗНЕС-МОДЕЛЕЙ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ:
СОВРЕМЕННЫЕ МИРОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА
Болатбекова М.С., магистрант 1 года обучения 326

ИЗУЧЕНИЕ ПРИЧИН ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ
В РЕГИОНАЛЬНЫХ И МОСКОВСКИХ АПТЕКАХ
Боровикова Е.А., студ. 5 курса 329

АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ПО НОЗОЛОГИИ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»
Бубнова А.А., асп. 2 года обучения 332

АНАЛИЗ ИНВЕСТИЦИОННОГО КЛИМАТА РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ
Ворошнина Н.Ю., маг. 2 года обучения 334

ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПОСЕТИТЕЛЕЙ АПТЕК
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ПРИ ВЫБОРЕ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Гриневич Е.А., студ. 5 курса 337

«ОТВЕТСТВЕННОЕ ЛИЦО ПО КАЧЕСТВУ» – КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СИСТЕМЫ GDP
Гринченко Н.А., студ. 4 курса 339

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОВАРОВ СУБСТИТУТОВ АПТЕЧНОГО АССОРТИМЕНТА:
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АНТИСЕПТИКОВ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ
Джидзалова Р.Ю., студ. 5 курса; Лазарева Т.Е., студ. 4 курса 344

ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
Дубикова П.О., студ. 4 курса 346

ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ АПТЕК
ПРИ РАЗРАБОТКЕ СТАНДАРТНЫХ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР
Ермакова Д.В., студ. 5 курса 348

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ РАЗВИТИЯ РЫНКА
ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ
Ефимова Д.А., маг. 3 года обучения 351

ПРОГРАММЫ ЛОЯЛЬНОСТИ КАК ИНСТРУМЕНТ ПРИВЛЕЧЕНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ
В РОЗНИЧНОМ СЕГМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
Журавлева Т.И., студ. 4 курса 354

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Закирова А.Ю., студ. 5 курса 357

ЦИФРОВЫЕ ДВОЙНИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ
Зорина Ю.В., маг. 1 года обучения 359

ПРОБЛЕМЫ В СФЕРЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
Иванова В.А., маг. 1 года обучения 361

АНАЛИЗ ПАТЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ
Извеков Н.В., асп. 3 года обучения 364

АНАЛИЗ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ОБРАЩЕНИЯ ТОВАРОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ Г. ПЕРМИ
Кашаргина М.Ю., студ. 5 курса 368

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ШПРИЦЕВ МЕДИЦИНСКИХ
Корчагина Д.Я., студ. 2 курса 371

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
Королева Н.Н., ординатор 1 года обучения 372

ЦЕНОВОЙ АНАЛИЗ РОССИЙСКОГО РЫНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ
Кочерба М.С., магистрант 1 года обучения 375

АНАЛИЗ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТАРТАПОВ НА МИРОВОМ ФАРАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
Лушникова Ю.О., магистрант 2 года обучения 377

ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ АССОРТИМЕНТА В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
Макеева Л.Д., студ. 4 курса 380

ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – РОЛЬ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ НАСЕЛЕНИЯ
Маньшев В.Л., магистрант 1 года обучения 383

ИССЛЕДОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
Маркелова А.М., студ. 5 курса 386

ДИНАМИКА ДВИЖЕНИЯ ПЕРСОНАЛА В ДОЛЖНОСТИ ПРОВИЗОРА-АНАЛИТИКА В АПТЕЧНОЙ СЕТИ АО «ПЕТЕРБУРГСКИЕ АПТЕКИ»
Матяш А.А., студ. 5 курса, Хихлун М.Н., студ. 4 курса, Шубина М.Р., студ. 5 курса 389

ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА КОЖУ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР)
Мейрханова А.М., магистрант 1 года обучения 392

МАРКЕТИНГОВАЯ ОЦЕНКА ПОТРЕБИТЕЛЬСКОЙ ЛОЯЛЬНОСТИ К АПТЕЧНЫМ ОРГАНИЗАЦИЯМ
Митягина А.С., студ. 5 курса 395

ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ О ТОВАРАХ В АПТЕКЕ – СОСТАВЛЯЮЩАЯ ТРУДОЗАТРАТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ АПТЕК РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Михайлова Н.И., ст. преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК 397

ОЦЕНКА АССОРТИМЕНТА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ (НА ПРИМЕРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА)
Мотяж Н.Д., студ. 5 курса, Ковалева К.А., ассистент каф. 400

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ И ВЫПУСК ПРОТИВОДИАРЕЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ
Назаркулов М.С., студент магистратуры 1 курса 402

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ (НА ПРИМЕРЕ РОЗНИЧНОЙ СЕТИ ГУП «МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА И ФАРМАЦИЯ ТАТАРСТАНА»)
нефедова а.в., ординатор 1 года обучения 404

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В ОТНОШЕНИИ ДИСТАНЦИОННОЙ ПРОДАЖИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕРРИТОРИИ РФ В СРАВНЕНИИ С МИРОВЫМ ОПЫТОМ
Основа М.Д., студ. 2 курса фармацевтического факультета,
Миронова Д.В., студ. 2 курса фармацевтического факультета 407

ВАЛИДАЦИЯ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ: ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП
Петручок Т.И., студ. 5 курса 410

МОТИВАЦИОННЫЕ УСТАНОВКИ СТУДЕНТОВ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ
Проскурина Д.А., маг. 1 года обучения. 412

ОБЗОР РЫНКА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ
Проскурнина Д.А., магистрант 1 года обучения 414

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕСУРСОВ СЕТИ ИНТЕРНЕТ КОНЕЧНЫМИ ПОТРЕБИТЕЛЯМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Родивилова А.Ю., аспирант 2-го года обучения 417

АНАЛИЗ УРОВНЯ РОЗНИЧНЫХ ЦЕН КОСМЕЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН
Сабитов А.С., PhD докторант 2 курса, Акпаева К.М. 420

СЕТЕВЫЕ ПАРТНЕРСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ В РОССИИ
Самуйлова Е.К., маг. 2 года обучения 422

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ – УРАВНЕНИЕ СО МНОГИМИ НЕИЗВЕСТНЫМИ
Селифонова Т.А., магистрант 1 года обучения 424

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ О СИСТЕМЕ ЭЛЕКТРОННОГО РЕЦЕПТА МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И ФАРМСПЕЦИАЛИСТОВ
Табаев И.А., студ. 4 курса 427

АНАЛИЗ РЫНКА КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ РАПСА ОБЫКНОВЕННОГО (*BRASSICA NAPUS*)
Тилеуберди Н.Н., магистрант 1 курса, Торгауытова Н., студ. 4 курса 431

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОРВИ
Тернинко Т.М., студ. 4 курса, Алексеева В.А., студ. 5 курса 434

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭЛЕУТЕРОКОККА КОЛЮЧЕГО
Токаев В.В., студ. 5 курса спец. Фармация 437

ИЗУЧЕНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ И ОСОБЕННОСТЕЙ РЕАЛИЗАЦИИ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
Трофимова И.В., студ. 5 курса 439

ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ФОРМЕ СУППОЗИТОРИЕВ/ПЕССАРИЕВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА
Тугелбай Г.Е., магистрант 2 курса 442

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ БОЛИ В ГОРЛЕ
Тумилевич А.В., студ. 5 курса, Янушевская А.В., асп. 2 года обучения 445

ОЦЕНКА УРОВНЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОДАЖ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
Федорина Е.В., магистрант 1 года обучения 449

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО НА ЛОКАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ-ОСЕТИЯ АЛАНИЯ
Харкиладзе Н.Ф., студ. 5 курса, Поладашвили Р.О., студ. 2 курса 452

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЬГОТНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН МЕДИЦИНСКИМИ ИЗДЕЛИЯМИ
Цыганова А.А., орд. 1 года обучения, Лозовая К.А., орд. 2 года обучения 455

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА БЛАГОТВОРИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ОКАЗЫВАЕМОЙ ЛИДИРУЮЩИМИ АПТЕЧНЫМИ СЕТЯМИ РОССИИ
Швецова В.Д., асп. 3 года обучения 458

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ г. САМАРЫ
Широбоков Я.Е., асп. 1 года обучения 461

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
Яшина Н.В., студ. 5 курса 463

PATENT ANALYSIS' ROLE IN PHARMACEUTICAL DRUG DEVELOPMENT IN THE PLANT-BASED DRUGS' SEGMENT
Akamova A.V., young scientist, Bogdanov K.D., 5th year student, Maiorov E.I., 4th year student 467

СЕКЦИЯ 7. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ, ПРОДУКТОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ, КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И БАД К ПИЩЕ 470

ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА
Авдеева А.Ю., магистрант 2 года обучения 470

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПЛЕНОК
Алейникова А.И., студ. 4 курса 473

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ НА ПРИМЕРЕ ПАЖИТНИКА СЕННОГО
Белокуров С.С., асп. 3 года обучения; Алексеева В.А., студ. 5 курса 475

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЯГОД БРУСНИКИ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Белокуров С.С., асп. 3 года обучения; Новикова К.О., студ. 4 курса; Коряковская М.О., студ. 5 курса 477

РАЗРАБОТКА СХЕМЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МИКРОСФЕР, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ЭМБОЛИЗАЦИИ
Биткина Т.А., асп. 2 года обучения. 480

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ОЛЕОГЕЛЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭКЗЕМЫ
Ванторина Д.Д., студ. 3 курса, Сотникова А.А., студ. 3 курса 483

ОСМОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОСНОВ ДЛЯ МАЗИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
Васильева П.А., магистрант 2 года об.. 485

ПОЛУЧЕНИЕ КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО И ИЗУЧЕНИЕ ЕЁ РОСТОВОЙ АКТИВНОСТИ
Вовк Д.А., магистрант 2 года обучения 487

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ГИГРОСКОПИЧНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
Гаипова Н.Н., докторант 3 года обучения 490

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ХЛОРГЕКСИДИНА
Галынкина Е.О., студ. 5 курса 493

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО КУМАРИНА ИЗ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ
Гасанов Т.Н., магистрант 2 года обучения, Ароян М.В., аспирант 495

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ФИТОСУБСТАНЦИИ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА
Голубев А.Н., магистрант 1 года обучения. 497

АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗРАБОТКИ КРЕМА НА ЖИРОВОЙ ОСНОВЕ С ДОБАВЛЕНИЕМ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ
Гончарова В.М., студ. 4 курса 500

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ НОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ БИОАДГЕЗИВНЫХ СИСТЕМ ГАСТРОРЕТЕНТИВНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ХИМИЧЕСКИ КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ СОПОЛИМЕРОВ EUDRAGIT®
Гордеева Д.С., студ. 5 курса 503

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ ЭКСТРАГЕНТА НА СОСТАВ БАВ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ХВОИ ЕЛИ
Данилова К.В., студ. 4 курса. 506

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» (ОБЗОР)
Доломанжи И., маг. 2 года обучения, Коцур Ю.М., асп. 2 года обучения 508

РАЗРАБОТКА СОСТАВА БАЛЬЗАМА-ОПОЛАСКИВАТЕЛЯ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ
Евстигнеева К.С., магистрант 2 года обучения, Кармышова О.В., студ. 3 курса. 511

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СИРОПА С *BERBERIS ILIENSIS* М.РОР
Ерғали Ә.Қ., магистрант 2 курса, Абдыкеримова С.Б., докторант 3 курса 513

ВЛИЯНИЕ УДЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА УСТОЙЧИВОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК «ОРТОФ -S»
Жалолиддинова М.Ш., соискатель 514

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО РАЗМЕРА КАПСУЛ «ДИКОМЗ»
Жалолиддинова М.Ш., соискатель 517

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ CO_2-ЭКСТРАКТА ИЗ ЗАРОДЫША КУКУРУЗЫ (*ZEA MAYS L.*)
Жумагазеева А.Ж., студ. 4 курса, Аханова Ж.М., магистрант 1 курса 519

РАЗРАБОТКА ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЁНОК С НАФТОХИНОНОВЫМ КОМПЛЕКСОМ БАВ ВОРОБЕЙНИКА КРАСНОКОРНЕВОГО И ПОДХОДОВ К ИХ СТАНДАРТИЗАЦИИ
Захаревич Л.М., ординатор 1 года 522

МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Зуфарова З.Х., соискатель 525

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МАСЛЯНОГО ЭКСТРАКТА ГОРЬКОГО ПЕРЦА
Иванова А.В., магистрант 2 года обучения 528

К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ И СРОКА ГОДНОСТИ КАПСУЛ «МЕЛОКТАНИН»
Илхамова Н.Б., соискатель 530

ВЫБОР АНТИФРИКЦИОННЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК «НИМЕКС»
Илхамова Н.Б., соискатель 533

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ ОСНОВЫ ДЛЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ
Иртегова А.О., магистрант 1 года обучения, Ароян М.В., аспирант 4 года обучения 535

РАЗРАБОТКА КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ ГОЛОВЫ
Казанова А.Н., магистрант 1 года обучения 537

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОДТ ИБУПРОФЕНА
Касымов И.Д., студ. 4 курса 539

ПРОБЛЕМА НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ И ПУТИ ЕЁ РЕШЕНИЯ
Кобылинская Н.Ю., магистрант 1 года обучения 542

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК 4,4’-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ
Коцур Ю.М., асп. 2 года обучения, Доломанжи А., маг. 2 года обучения 544

РАЗРАБОТКА СУППОЗИТОРИЕВ С ХЛОРОПИРАМИНА ГИДРОХЛОРИДОМ
Кочиева В.А., студ. 5 курса, Качанкина Е.А., студ. 4 курса 548

ИССЛЕДОВАНИЕ НАТУРАЛЬНЫХ ФИТОДОБАВОК С ЦЕЛЬЮ ПРОИЗВОДСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ
Крылова П.А., студ. 4 курса 551

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЦВЕТКОВ ЛИПЫ СЕРДЦЕВИДНОЙ И ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ
Кузьмин А.В., магистр. 2 года обучения 553

РАЗРАБОТКА ПРОЕКТА РЕКОНСТРУКЦИИ УЧАСТКА ПО ПРОИЗВОДСТВУ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
Куленко А.О., студ. 4 курса, Кодаш А.А., магистр 1 года обучения 555

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ХОЛОДНОГО ТЕПЛОНОСИТЕЛЯ НА СКОРОСТЬ ОХЛАЖДЕНИЕ РАСТВОРА ПРИ ИЗОГИДРИЧЕСКОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ
Кушнерев Д.И., магистрант 2 года обучения 557

КЛОНАЛЬНОЕ МИКРОРАЗМНОЖЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ
Лобанова Е.Н., студ. 3 курса 560

ОПТИМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ЭКСТРАКЦИИ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ ИЗ ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО КОРНЕЙ
Лукашеня В.В., студ. 5 курса 562

К РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО
Лукман А.К., студ. 3 курса, Изтелеуова Э.Е., студ. 3 курса, Мухаметкали Ш.Т., студ. 3 курса 564

ПРОИЗВОДСТВО КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ: КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ НА ЭТАПЕ ПРОЕКТИРОВАНИЯ
Медзаковский А.В., студ. 1 курса магистратуры 567

ОСНОВНЫЕ КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ В ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
Мельник М.В., магистр 1 года обучения 569

DEVELOP INTERNAL REGULATORY DOCUMENTATION FOR QUALITY CONTROL LABORATORY CERTIFICATION ACCORDING TO ISO/IEC 17025
Mirzakulova N.S., 4th year student 571

РАЗРАБОТКА ОСНОВ РЕСУРСОСБЕРЕГАЮЩЕЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ ИЗ СТВОРОК БОБОВЫХ КУЛЬТУР
Михайлова П.Д., магистрант 1 года обучения 573

КОМПЛЕКСНАЯ ПЕРЕРАБОТКА БИОМАССЫ ПОЛИСЦИАСА ПАПОРОТНИКОЛИСТНОГО
Мишкольц Е.П., студ. 4 курса 575

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ URS НА УСТАНОВКУ BFS
Немков С.А., студ. 4 курса 577

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДИК АНАЛИЗА СУСПЕНЗИИ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЯ МСТ-24, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Новоселова А.А., студ. 5 курса 580

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКТА ВОДЯНИКИ ЧЕРНОЙ ТРАВЫ
Осина К.К., студ. 4 курса 582

СУСПЕНЗИОННОЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК
Подборонова А.Г., студ. 3 курса 585

К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ «АНАЛФЕНОН»
Равшанова С.Э., докторант 2 года обучения 587

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ ВЕРБЛЮЖЬЕЙ КОЛЮЧКИ
Руди Р.В., студ. 3 курса, Карыбаева Р.М., студ. 3 курса 590

КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТЕХНИЧЕСКОГО ЗАДАНИЯ
НА ЛИНИЮ РОЗЛИВА ИНЪЕКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Рябоконь В.А., студ. 4 курса 593

ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ГИПЕРФОРИНА И АДГИПЕРФОРИНА
ИЗ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО
Рябых А.А., студ. 4 курса, Марцева Д.С., молодой учёный 595

РАЗРАБОТКА ПЛЕНОК-МАТРИЦ ДЛЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ
Сабанова Л.Т., студ. 5 курса, Козонова З.Г., студ. 2 курса 597

РАЗРАБОТАКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЛОПУХА
Стрелкова А.В., магистрант 1 года обучения 599

ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ
ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ
Таджибаева М.Д., студент магистратуры 2 курса 601

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК
НА ОСНОВЕ ГЛИКЛАЗИДА
Ташматова М.А., студ. магистратуры 2 курса 603

ВЛИЯНИЕ ФАЗОВОГО СОСТОЯНИЯ НА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
ДИГИРОКВЕРЦЕТИНА
Терехов Р.П., асп. 2 года обучения 605

ПРОИЗВОДСТВО ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ В ОДНОДОЗОВЫХ УПАКОВКАХ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ВЫДУВАНИЯ-НАПОЛНЕНИЯ-ГЕРМЕТИЗАЦИИ
(BLOW-FILL-SEAL, BFS): АНАЛИЗ И ПРЕИМУЩЕСТВА
Токпанова А.А., студ. 4 курса 608

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТАВОВ РАЗЛИЧНЫХ ПРОДУКТОВ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НА РЫНКЕ РОССИИ
Туманова А.П., Приступа С.В., студ. 2 курса 610

ПРОЕКТИРОВАНИЕ КОЖУХОТРУБЧАТОГО ТЕПЛООБМЕННИКА,
НАГРЕВАЮЩЕГО БЕЗВОДНЫЙ ИЗОПРОПИЛОВЫЙ СПИРТ В СИНТЕЗЕ ТИЛОРОНА
Турманидзе Г.Н., магистрант 2 года обучения 613

СОВРЕМЕННОЕ ИНСПЕКЦИОННОЕ ОБОРУДОВАНИЕ В ТЕХНОЛОГИИ
ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Тышко О.А., студ. 4 курса 617

ВНЕДРЕНИЕ ОПЕРАЦИИ СЕРИАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
С УЧЁТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ
Холина К.Н., студ. 4 курса 620

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ
Хренова П.П., магистр. 2 года обучения 622

КРИТИЧЕСКИЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ ПРИ АТТЕСТАЦИИ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ
В ОСНАЩЕННОМ СОСТОЯНИИ С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ НАССР
ДЛЯ ПОМЕЩЕНИЙ КЛАССА С GMP ТРЕНИНГ-ЦЕНТРА
Цветков Н.А., магистрант 2 года обучения 625

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА
ДЛЯ БРИТЬЯ ДЛЯ ПРОБЛЕМНОЙ КОЖИ
Щербаков М.С., студ. 4 курса. 627

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГАЗООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА
НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО БЫСТРОРАСТВОРИМОГО ПРЕПАРАТА ОТ КАШЛЯ
Шерхаджаева Н.Н., аспирант 630

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК «АСПИРФОЛ»
Эсанов Ш., студент магистратуры 1 курса 631

СЕКЦИЯ 8. БИОТЕХНОЛОГИЯ И МИКРОБИОЛОГИЯ 634

ПУТИ СНИЖЕНИЯ ПОБОЧНОГО ВЛИЯНИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У ЖИВОТНЫХ
Айдакова А.В., асп. 2 года обучения; Ахмедова Д.А., маг. 1 года обучения;
Комарова В.В., студ. 3 курса 634

ИССЛЕДОВАНИЯ ИНТЕРНАЛИЗАЦИИ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ
В ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ
Андреева Е.А., асп. 2 года обучения 636

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА α-ДЕФЕНСИНОВ ЧЕЛОВЕКА ИЗ КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ HL-60
Баева Д.С., маг. 2 года обучения, Андреева Е.А., асп. 2 года обучения. 638

ОПТИМИЗАЦИЯ ВРЕМЕНИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА
(MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU) ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АМИЛАЗЫ
Барышев Д.П., студ. 4 курса 640

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ
Белянкин А.А., маг. 2 года обучения 642

ФЕРМЕНТАЦИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА (*MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU*)
В ПРИСУТСТВИИ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ СОРБЦИОННОЙ ОЧИСТКОЙ
Буланов М.Д., маг. 2 года обучения 645

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ПОВЕРХНОСТНЫЕ СТРУКТУРЫ ДРОЖЖЕЙ РОДА *CANDIDA*
Буланова А.С., студ. 2 курса магистратуры 647

ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ СВОЙСТВ И АКТИВНОСТИ НУКЛЕАЗ DFCAS9 И DSCAS9 В КЛЕТКАХ ЭУКАРИОТ
Власова Е.В., маг. 2 года обучения 650

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИНА ИЗ PSEUDOMONAS PUTIDA
Галина З.Р., маг. 1 года обучения 653

ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
Готовщиц Д.Р., маг. 1 года обучения 655

ВЫДЕЛЕНИЕ ИМБРИЦИНА ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ STREPTOMYCES IMBRICATUS
Гусев А.В., студ. 4 курса 657

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА
Давыдова И.В., маг. 1 года обучения, Шаврина М.С., начальник отдела рекомбинантные белки департамента фармацевтической разработки ФГУП СПбНИИВС ФМБА России 660

ТРАНЗИЕНТНАЯ ТРАНСФЕКЦИЯ В РАЗРЕЗЕ РАЗРАБОТКИ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Двинина Ю.С., маг. 1 года обучения 662

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ГРАМИЦИДИНА S ПУТЕМ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
Дранников А.А., асп. 3 года обучения 665

ПАСПОРТИЗАЦИЯ ШТАММА *STREPTOMYCES SPP. A-3*, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К ФИТОПАТОГЕННЫМ ГРИБАМ
Ермалаева В.В., маг. 2 года обучения 667

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ ЛИПАЗЫ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ
Ескенова С.Ж., маг. 1 года обучения 669

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ
Жоголева А.К., студ. 3 курса 672

АНТИГЕН-ПОЛИСАХАРИДНЫЕ КОНСТРУКЦИИ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПОСОБ ДОСТАВКИ АНТИГЕНОВ К КЛЕТКАМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
Зайцева Е.С., асс. НОЦ иммунобиотехнологии 674

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ А
Зельманчук И.С., маг. 1 года обучения 676

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРОТЕАЗ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ
Ильющенко А.Ю., студ. 4 курса 678

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ПРИ РАЗРАБОТКЕ БИОАНАЛОГОВ
Исаева А.А., маг. 1 года обучения 680

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ ЧИСТЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ
Календарова А.В., маг. 2 года обучения 682

ПОДБОР СОРБЕНТОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КОМПЛЕКСА ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ
Караваева Л.И., асп. 2 года обучения 684

СПЕЦИФИКАЦИЯ ТРЕБОВАНИЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ КАК ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ТЕХНИЧЕСКОГО ПЕРЕВООРУЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Кириллов А.С., маг. 2 года обучения 687

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРОТЕАЗ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ
Коледюк Д.Д., студ. 4 курса 689

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ НЕМЕДЕЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ
Короткова О.И., маг. 1 года обучения 693

ОПТИМИЗАЦИЯ ВРЕМЕНИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА (MEDUSOMYCES GISEVII LINDAU) ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПАЗЫ
Коханая В.А., студ. 4 курса 696

ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ И ИНСЕКТИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЕЙ ФРАКЦИЙ ЭКСТРАКТА БИОМАССЫ ШТАММА *STREPTOMYCES CREMEUS 0729*
Круглова А.С., маг. 2 года обучения 698

РАЗРАБОТКА РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕЙ ДОКУМЕНТАЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕ ВЕТЕРИНАРНЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Крыжановская В.С., маг. 1 года обучения 701

АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНИДАЗЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЗА РУБЕЖОМ
Ладэ А.С., маг. 1 года обучения 703

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА
Лёзова М.А., маг. 2 года обучения 705

ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ β-ДЕФЕНЗИНОВ
Мартышкина Ю.С., студ. 3 курса 707

ВНЕДРЕНИЕ В ТЕХНОЛОГИЮ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТА «ТЕРРИЛИТИН» ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ СТАДИИ ОЧИСТКИ
Мухин А.А., маг. 1 года обучения 710

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ α-АМИЛАЗЫ ИЗ ОКОЛОУШНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ
Мухтар З.К., маг. 1 года обучения 711

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА МИКРООРГАНИЗМОВ – ПРОДУЦЕНТОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Озерской А.Е., маг. 2 года обучения 713

РАЗРАБОТКА НОВОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КРАСИТЕЛЯ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ОСНОВЕ ХРОМЕНО[4,3-D] ПИРИМИДИНОВ
Осколков Д.В., студ. 4 курс 716

РАЗРАБОТКА КОНСТРУКЦИИ МИКРОБИОРЕАКТОРА –
ПРОИЗВОДИТЕЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ
Останина А.А., студ. 2 курса, Головина Л.А., студ. 2 курса, Белявская Ю.И., студ. 2 курса, Коновалова А.Д., студ. 2 курса, Бронских Е.Д., студ. 1 курса 718

ПОЛУЧЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ И АНАЛИЗ
ИХ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ *IN VITRO*
Парфенов Д.Ф., маг. 2 года обучения, Орлова А.В., Левчук К.А., Звягина А.К. 720

ФИТОНЦИДЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МИКРООРГАНИЗМЫ
Пинясова Е.А., студ. 1 курса, Вакулина А.С., студ. 1 курса 723

РАЗРАБОТКА СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ
И ОЧИСТКИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ
Пожидаева Е.А., маг. 1 года обучения 725

ВЛИЯНИЕ ИСТОЧНИКОВ ОРГАНИЧЕСКОГО АЗОТА НА РОСТ ПРОДУЦЕНТА
STREPTOMYCES LAVENDULAE И ОБРАЗОВАНИЕ ИМ ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ
Попова А.С., студ. 4 курса 727

АНАЛИЗ БИОСИНТЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МУТАНТНЫХ ШТАММОВ
ASPERGILLUS ORYZAE – ПРОДУЦЕНТА КОМПЛЕКСА ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ
Прасолова В.Н., маг. 2 года обучения 730

АНАЛИЗ РЫНКА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ПРЕДМЕТ ПОТРЕБНОСТИ
В ВАКЦИНЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ
Прохорова Ю.Р., маг. 1 года обучения 733

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ PSEUDOMONAS PUTIDA
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНДОТОКСИНОВ
Романова Д.А., студ. 4 курса 737

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НОВОГО ПРОДУЦЕНТА
ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ
Савельева П.Д., студ. 4 курса 739

АНАЛИЗ РЫНКА РФ НА ПРЕДМЕТ ПОТРЕБНОСТИ В ВАКЦИНЕ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ
Салмова Ю.В., студ. 1 курса магистратуры 742

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ ФОСФОРА
НА АНТИБИОТИКООБРАЗОВАНИЕ У STR. IMBRICATUS – ПРОДУЦЕНТА ИМБРИЦИНА
Симакова М.С., студ. 4 курса 744

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СЕЛЕНА В ФОРМИРОВАНИИ И РАЗВИТИИ
САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА
Смирнов И.Р., студ. 3 курса 746

ОПТИМИЗАЦИЯ СОРБЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ
Смирнов С.В., студ. 3 курс 748

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКИ
И МОДИФИКАЦИИ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ
Стучаева А.А., маг. 2 года обучения 751

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИТОХОНДРИЙ КОРКОВОГО СЛОЯ ПОЧЕК ПРИ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
Султанова Р.Ф., маг. 1 года обучения, Домондон М. 753

РАЗРАБОТКА НОВЫХ КЛАССОВ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ-ИНГИБИТОРОВ, СЕЛЕКТИВНЫХ К BTK
Сычева Т.В., маг. 2 года обучения 755

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКА И МОДИФИКАЦИЯ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ8
Умбетали А.О., маг. 1 года обучения 758

ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ СВОЙСТВ И АКТИВНОСТИ НУКЛЕАЗ PPCAS9, PACAS9 И VACAS9 В КЛЕТКАХ ЭУКАРИОТ
Усатова П.С., маг. 2 года обучения 761

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ПРОИЗВОСДТВА СУБСТАНЦИИ ИМБРИЦИНА
Филиппов Д.А., маг. 1 года обучения 764

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4А-ДИГИДРОКСАНТОНА В ОТНОШЕНИИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И *S. HAEMOLYTICUS*
Фролова В.В., асп. 4 года обучения 766

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ГЕНИСТЕИНА
Цеханская Е.А., студ. 4 курс 768

ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ВЫПУСКАЕМЫХ ФКУЗ СТАВРОПОЛЬСКИЙ ПРОТИВОЧУМНЫЙ ИНСТИТУТ РОСПОТРЕБНАДЗОРА
Чернавин Д.А., маг. 1 года обучения 771

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HEK293 И ПАРАМЕТРОВ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСФЕКЦИИ НА ПРОДУКТИВНОСТЬ НАРАБОТКИ РЕКОМБИНАНТНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ВТОРОГО СЕРОТИПА (rAAV2)
Швагина Д.В., маг. 1 года обучения 772

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КЛЕТОК В РАЗРАБОТКЕ ТЕРАПИИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ
Широкова А.А., магистрант 2 года обучения 775

СЕКЦИЯ 9. ПРОМЫШЛЕННАЯ ЭКОЛОГИЯ В ФАРМАЦИИ 778

ОРГАНИЗАЦИЯ РЕЦИКЛА РЕГЕНЕРАЦИОННЫХ РАСТВОРОВ Na-КАТИОНИТОВЫХ ФИЛЬТРОВ НА СТАДИИ ВОДОПОДГОТОВКИ
Бутомо Т.В., студ. 3 курса, Готлиб Р.А., студ. 3 курса 778

СЕКЦИЯ 10. ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ 781

ПРОБЛЕМА СМЕРТИ ЧЕЛОВЕКА В ПРАКТИКЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
Баганова М.С., студ. 2 курса 781

ЖЕЛАЕМЫЙ ОБРАЗ РУКОВОДИТЕЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ
Рудницкая Е.Б., студ. 1 курса 783

СЕКЦИЯ 11. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ФАРМАЦИИ 787

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ И АНАЛИЗ ФУНКЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КАПЕЛЬ ПО РАЗМЕРУ В АППАРАТЕ С ПЕРЕМЕШИВАНИЕМ
Банайтис Р.П., студ. 3 курса 787

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАМИНАРНОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕПЛООБМЕНА В ПРИЗМАТИЧЕСКОМ КАНАЛЕ ФОРМЫ ЭЛЛИПСА
Вахнина А.А., студ. 3 курса, Аллахвердиева Р.Э.к., студ. 3 курса 790

РЕКТИФИКАЦИОННЫЕ КОЛОННЫ С РЕГУЛЯРНЫМИ НАСАДКАМИ
Воловей А.Г., магистрант 1 курса 793

МОДЕЛИРОВАНИЕ И РАСЧЕТ СТАТИЧЕСКОГО СМЕСИТЕЛЯ В ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ МАЗЕЙ И КРЕМОВ
Ефремов И.В., магистрант 2 года обучения 796

ЭЛЕКТРОНАГРЕВ ЖИДКОСТИ В МИКРОКАНАЛАХ
Максимова Е.А., студ. 2 курса магистратуры 798

АВТОМАТИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ С ПРИВЛЕЧЕНИЕМ ПРОГРАММИРОВАНИЯ В СРЕДЕ MATHCAD
Маркова А.А., ассистент кафедры высшей математики 800

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОЛОГИИ QUALITY BY DESIGN И СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА НА ЭТАПАХ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Скибенко Д.И., маг. 2 года обучения 803

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕСКРИПТОРОВ В ОЦЕНКЕ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ
Тадеева З.П., магистрант 1 года обучения, Галкина Д.А., магистрант 1 года обучения, Ньямбосе Д., магистрант 1 года обучения 805

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ФЛАВОНОИДОВ КАК ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ КОРОНАВИРУСА COVID-19
Тальдаев А.Х., студ. 2 курса 807

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЖИДКОСТИ В АППАРАТЕ С МЕШАЛКОЙ
Ткач А.В., магистрант 2 года обучения 810

СЕКЦИЯ 12. ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ РАБОТЫ УЧАЩИХСЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ТЕХНИКУМА 813

ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ОБРАЗЦОВ ЧАЯ С ЧАБРЕЦОМ, РЕАЛИЗУЕМЫХ ЧЕРЕЗ ТОРГОВЫЕ СЕТИ
Дюкарева А.А., студ. 3 курса 813

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ И СРОКОВ ГОДНОСТИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Черникова А.А., студ. 3 курса 815

СЕКЦИЯ 13. СТАТЬИ УЧАЩИХСЯ ПРОФИЛЬНЫХ КЛАССОВ 818

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ПЛЁНОК С МИРАМИСТИНОМ
Верхорубова В.Е., уч. 11 класса 818

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ
Кованскоов В.Е., уч. 11 класса 820

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ЭХИНАЦИИ ПУРПУРНОЙ
Лебедева В.М., Заботина А.А., уч. 11А 823

ЗУБНЫЕ ПАСТЫ: БРЕНД ИЛИ ПОЛЬЗА
Морозов А.Ю., уч. 7 класса 826

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ЭТАНОЛАМИНА
Наумова Д.А., уч. 11 класса, Добрынина Т.В., уч. 11 класса 827

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 831

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

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

Зав. издательством ***О. Л. Олейник***

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

www.ypharm.spcpa.ru

e-mail: ***conference@pharminnotech.com***